

## Dla Suplementu 2021 do Farmakopei Polskiej wydanie XII ustala się skrót: Suplement 2021 FP XII

# WSTĘP

### Wprowadzenie

Od marca 2020 r. tj. od daty ogłoszenia przez WHO stanu pandemii związanej z chorobą COVID-19 życie codzienne społeczeństwa, jak i funkcjonowanie wszystkich przedsiębiorstw i instytucji musiało ulec drastycznym zmianom i ograniczeniom. Szczególną rolę w pandemii odgrywają instytucje związane ze zdrowiem publicznym, które najczęściej bezpośrednio uczestniczą w walce z pandemią lub taką działalność wspomagają, tak jak w przypadku światowych i narodowych farmakopei i organizacji związanych z farmacją. Podobnie jak praca innych instytucji, również praca nad Farmakopeą musiała oprzeć się na narzędziach informatycznych. Posiedzenia komisji i grup eksperckich, zarówno na poziomie europejskim (Komisja Farmakopei Europejskiej (KFEur) w EDQM) jak i narodowym (Komisja Farmakopei (KF) w Urzędzie Rejestracji), od marca 2020 r. odbywają się wirtualnie. Taki tryb wymusza inną organizację spotkań, szczególnie w zakresie przygotowania merytorycznego materiału do dyskusji i ich zatwierdzenia. Pomimo wszystkich trudności, nie tylko natury technicznej, harmonogram wydawniczy zarówno Farmakopei Europejskiej, jak i Farmakopei Polskiej nie uległ zachwianiu.

System publikacji Farmakopei Europejskiej wymaga stałej aktualizacji Farmakopei Polskiej, stąd został przygotowany niniejszy Suplement 2021, stanowiący uzupełnienie materiałów części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020) w oparciu o teksty Farmakopei Europejskiej obowiązujące w roku 2021 i opublikowane w Suplementach 10.3–10.5.

Wydanie XII Farmakopei Polskiej, którego część podstawowa ukazała się drukiem w grudniu 2020 r., zgodne z wymaganiami Farmakopei Europejskiej wydanie 10 (Ph. Eur.), jest kolejnym wydaniem Farmakopei Polskiej zawierającym całość materiałów Farmakopei Europejskiej, wprowadzanych bezpośrednio do Farmakopei Polskiej od 2006 r., tj. od daty ratyfikacji przez Polskę *Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej*. Farmakopea Europejska przygotowywana jest, w języku angielskim i francuskim, 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. Od 2006 r. przedstawiciele naszego kraju biorą udział w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej i jej 21 grup eksperckich (str. 4978). Z inicjatywy Polski zgłaszane są uwagi oraz propozycje wprowadzania do Farmakopei Europejskiej zmian lub nowych tekstów.

Kolejne, stanowiące polską wersję Ph. Eur., publikacje Farmakopei Polskiej zawierają także poszerzony systematycznie dział wymagań narodowych, w tym monografie, wykaz dawek i wykazy A, B i N dla substancji czynnych opisanych w monografiach farmakopealnych.

### Podstawy prawne

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974 ze zm.) w art. 25 określa zasady stosowania wymagań farmakopealnych w Polsce. 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”. Wymagania nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur. (wymagania narodowe) publikowane są w aktualnej FP w odrębnym, końcowym dziale. Dodatkowo, powołana *Konwencja* zobowiązuje państwa-strony do podjęcia działań zapewniających, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach, zastępując wymagania farmakopei narodowych, stąd polskojęzyczna wersja Ph. Eur. wprowadzana jest bezpośrednio do FP.

Farmakopea Polska jest opracowywana i wydawana przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zgodnie z art. 4 ustęp 1 pkt 5 Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie (Dz. U. z 2020 r. poz. 836). Organem opiniodawczo-doradczym w tym zakresie jest Komisja Farmakopei, której działalność, oraz jej 11 grup eksperckich, koordynuje Departament Farmakopei, uczestnicząc jednocześnie bezpośrednio w procesie opracowywania Farmakopei.

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.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)). Informacje takie dotyczące wymagań narodowych FP od 2011 r. ogłaszane są corocznie w odpowiednich komunikatach Prezesa Urzędu, publikowanych w *Dzienniku Urzędowym Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku wymagań Farmakopei Polskiej zgodnych ze zmianami i uzupełnieniami zawartymi w odpowiednich publikacjach Farmakopei Europejskiej, wymagania takie obowiązują zawsze zgodnie z datami określonymi w Rezolucjach Rady Europy, o czym przypominają Informacje Prezesa Urzędu jednocześnie publikowane na stronie internetowej Urzędu wraz z ww. komunikatami.

Należy w tym miejscu dodać, że tradycyjnie, w dacie obowiązywania danej publikacji, na stronie internetowej Urzędu zamieszczane są systematycznie informacje o zawartości poszczególnych

suplementów Farmakopei Europejskiej, w postaci zestawień tabelarycznych zawierających polską wersję wykazu odpowiednich tekstów podstawowych, monografii ogólnych i szczegółowych.

## Suplement 2021 do Farmakopei Polskiej wydanie XII

Wydanie XII Farmakopei Polskiej stanowiące polską wersję dziesiątego wydania Farmakopei Europejskiej, obowiązującego od stycznia 2020 r. do grudnia 2022 r., składać się będzie z opublikowanej w 2020 r. części podstawowej FP XII 2020, niniejszego Suplementu 2021 oraz Suplementu 2022, zamykającego to wydanie FP.

Farmakopea jest wydawnictwem o jednolitym i stałym układzie oraz ustalonych zasadach korzystania z niego. Kolejne publikacje Ph. Eur. zawierają teksty i monografie nowe oraz materiały, które zostały poddane przez Komisję Farmakopei Europejskiej procesowi nowelizacji w różnym zakresie (nowelizacja pełna, poprawiona, zmiana tytułu, usunięcie z Ph. Eur. lub ponowne wprowadzenie tekstu). Wyjaśnienia zakresu takich zmian zamieszczone zostały w niniejszym Suplemencie w dziale „Informacje o zawartości Suplementów 10.3–10.5 Farmakopei Europejskiej” (str. 4983). Dodatkowo, informacje takie zamieszczono w „Spisie treści” (str. 4961), wprowadzając przy każdej pozycji odpowiednie oznakowania w postaci cyfry rzymskiej oraz podając dodatkowo numer suplementu Ph. Eur., w którym zostały opublikowane poszczególne oryginalne teksty. Należy przypomnieć, że w przypadku tekstów poprawionych (*corrected*) w Ph. Eur. niewymagających 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) uwidaczniane są kreskami pionowymi na zewnętrznym 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. 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. 5791).

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 karta z „Objaśnieniami do monografii”, dotyczącymi poszczególnych elementów monografii szczegółowej.

Suplement 2021 FP XII stanowi integralną część FP XII 2020 stąd zastosowano w nim kontynuację numeracji stron (od str. 4955).

Farmakopea Polska dostępna jest również w wersji elektronicznej; w roku 2021 wersja taka zawiera wszystkie aktualne materiały wydania XII, tj. opublikowane w FP XII 2020 i zaktualizowane w niniejszym Suplemencie.

## Układ i zawartość Suplementu 2021 FP XII

Jako polska wersja Farmakopei Europejskiej, współczesna Farmakopea Polska posiada układ redakcyjny zgodny z oryginałem.

Informacyjna część narodowa niniejszego Suplementu obejmuje wstępne dane dotyczące składu osobowego Komisji Farmakopei

i Departamentu Farmakopei Urzędu Rejestracji, grup eksperckich KF oraz współpracy specjalistów z Polski z Komisją Farmakopei Europejskiej i jej grupami eksperckimi i roboczymi, a także listę specjalistów współpracujących w przygotowaniu materiałów do Suplementu 2021 FP XII (dział „Informacje o Farmakopei Polskiej wydanie XII”). Narodowy charakter posiada publikowany tradycyjnie w końcowej części Suplementu wykaz dawek zwykle stosowanych i maksymalnych oraz wykazy A, B i N, a także działy pomocnicze: „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej” oraz „Skorowidz”.

Informacje o Farmakopei Europejskiej w zakresie zawartości Suplementów 10.3–10.5 Ph. Eur. wraz z objaśnieniami wprowadzonych zmian i uzupełnień, zamieszczone są w dziale „Informacje o zawartości Suplementów 10.3–10.5 Farmakopei Europejskiej”.

Pozostałe działy Suplementu 2021 FP XII odpowiadają układowi Farmakopei Europejskiej. „Teksty podstawowe” obejmują 2. *Metody badania*, 3. *Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki*, 4. *Odczynniki* (wykaz obejmuje pozycje nowe i zmienione w Suplementach 10.3–10.5) oraz 5. *Wymagania ogólne*. Następne działy to „Monografie ogólne”, „Monografie ogólne postaci leku”, działy zawierające pogrupowane monografie szczegółowe produktów specjalistycznych, a następnie pozostałe monografie szczegółowe w porządku alfabetycznym wg nazw łacińskich.

### Teksty podstawowe

W niniejszym Suplemencie dział „Teksty podstawowe” (oznakowane numerami 1–5) obejmuje 3 grupy tekstów, w tym metody badań, oraz wykaz odczynników. W dziale tym opublikowano 28 tekstów, w tym 6 nowych.

Wymagania tekstów podstawowych powoływane są w monografiach Farmakopei przez podanie w nawiasie, *kursywą*, odpowiedniego numeru rozdziału.

Dział „2. Metody badania” w niniejszym Suplemencie obejmuje 6 znowelizowanych metod o charakterze fizycznym i fizykochemicznym, 1 nową metodę oznaczeń granicznych zanieczyszczeń, 1 znowelizowaną metodę oznaczania zawartości, 1 nową i 4 znowelizowane biologiczne metody badania, 1 znowelizowaną metodę oznaczania zawartości metodami biologicznymi, 1 zmienioną metodę farmakognostyczną oraz 2 znowelizowane metody badania postaci leku.

Nowelizacje farmakopealnych metod badań uwzględniają nie tylko rozwój wiedzy i technologii, ale także regulacje europejskie, np. związane ze stosowaniem szkodliwych substancji (REACH), ograniczaniem użycia urządzeń z rtęcią czy ochroną zwierząt doświadczalnych (zasada 3R) lub związane są z procesem harmonizacji wymagań farmakopealnych (Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Stanów Zjednoczonych i Farmakopei Japońskiej) realizowanym przez Grupę Dyskusyjną Farmakopei (*Pharmacopoeial Discussion Group, PDG*). Unowocześnione wybrane metody mają ułatwić jednocześnie realizację nowego podejścia do kontroli jakości w ramach systemu technologii analizy procesu (*Process Analytical Technology*).

Do metody 2.2.2. *Stopień zabarwienia płynów*, znowelizowanej w ramach ww. procesu harmonizacji, wprowadzono metodę instrumentalną i redakcyjne zmiany w opisie metody wizualnej. W ramach tego procesu, znowelizowano także w zakresie m.in. nomenklatury PAT metodę 2.2.38. *Przewodnictwo*. Do rozdziału 2.2.24. *Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni* wprowadzono korektę do naukowej definicji techniki (zgłoszoną przez Polskę). W tekście 2.2.29. *Chromatografia cieczowa* wprowadzono dokładność w określeniu wielkości ziarna w przypadku wypełnień o zmniejszonym takim parametrze oraz doprecyzowano określenie temperatury kolumny w trakcie trwania analizy. W metodzie A *pomiaru lepkości z użyciem lepkościomierza kulkowego i automatycznego lepkościomierza*

z *toczącą się kulą* (2.2.49) uściślono wymagania dla parametru powtarzalności metody.

Do działu metod oznaczeń granicznych zanieczyszczeń, wprowadzono nowy rozdział umożliwiający badanie techniką chromatografii cienkowarstwowej pozostałości tetrabutylamoni-um w preparatach radiofarmaceutycznych. W metodzie oznaczania dwutlenku siarki (2.5.29) zaktualizowano nomenklaturę dotyczącą szklanej aparatury oraz wprowadzono uporządkowania redakcyjne.

W dziale 2.6. *Biologiczne metody badania*, wprowadzono do rozdziałów 2.6.12. *Badanie czystości mikrobiologicznej produktów niejałowych (mikrobiologiczne badania ilościowe)* i 2.6.13. *Badanie czystości mikrobiologicznej produktów niejałowych (badanie obecności określonych drobnoustrojów)* zapisy umożliwiające kontrolę czystości mikrobiologicznej lamelek rozpadających się w jamie ustnej; jednocześnie wprowadzono stosowne kryteria akceptacji dla tego parametru w rozdziale 5.1.4. *Mikrobiologiczna jakość niejałowych preparatów farmaceutycznych i substancji do celów farmaceutycznych*. W rozdziale 2.6.27. *Kontrola mikrobiologiczna preparatów komórkowych* wprowadzono wyjaśnienia użyteczne w ocenie przydatności metody zautomatyzowanej opartej na wzroście drobnoustrojów, a także uporządkowania w nazewnictwie drobnoustrojów stosowanych w badaniu żywności podłoża. Nowa metoda badania pirogenności 2.6.32. *Badanie endotoksyn bakteryjnych przy użyciu rekombinowanego czynnika C* jest oparta na technice fluorymetrycznej z użyciem rFC opartego na sekwencji genowej skrzypłoczy (*Limulus polyphemus*, *Tachypleus tridentatus*, *Tachypleus gigas* lub *Carcinoscorpius rotundicauda*). Wraz z metodami 2.6.14. *Endotoksyny bakteryjne* i 2.6.30. *Badanie aktywacji monocytów*, metoda 2.6.32 stanowi grupę metod alternatywnych do badania pirogenów (2.6.9) z użyciem zwierząt, zaś zasady stosowania metod alternatywnych w tym zakresie omówione są w znowelizowanym rozdziale 5.1.10. *Wskazówki do stosowania badania endotoksyn bakteryjnych*.

Do farmakognostycznej metody badania wskaźnika pienienia (2.8.24) wprowadzono usprawnienia metody.

W dziale metod badania postaci leku, znowelizowano rozdział dotyczący badania uwalniania substancji czynnej z plastrów (2.9.4), co związane jest z uporządkowaniem monografii ogólnych dla plastrów (utworzenie odrębnej monografii *Emplastra medicata* (Plastry lecznicze) oraz nowelizacją monografii *Emplastra transcutanea* – obecnie *Emplastra*). Nowelizacja, w ramach działalności PDG, metody 2.9.19. *Zanieczyszczenie cząstkami niewidocznymi okiem nieuzbrojonym* umożliwiła poprzez wprowadzenie metody alternatywnej ocenę takich zanieczyszczeń również w produktach biologicznych.

W dziale 3. *Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki* wprowadzono zmiany zapisów w rozdziale 3.3.4. *Jałowe pojemniki z tworzywa sztucznego na krew ludzką i jej składniki* w części „Badania”, „Opakowania” (obecnie „Przechowywanie”) i „Oznakowanie”, zaś we wstępie do rozdziału 3.3.8. *Jałowe strzykawki do jednorazowego użytku z tworzywa sztucznego* zaznaczono, że tekst ma charakter informacyjny (podobnie jak pozostałe teksty w dziale 3.3).

Wykaz odczynników (4.) w niniejszym Suplemencie zawiera listę odczynników, w porządku alfabetycznym, wprowadzonych lub znowelizowanych przez Komisję Farmakopei Europejskiej w Suplementach 10.3–10.5 Ph. Eur. Wykaz ten stanowi uzupełnienie działu „Odczynniki” FP XII 2020. Jak we wszystkich poprzednich publikacjach FP, 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](http://www.edqm.eu)).

W dziale 5. *Wymagania ogólne* zamieszczonych jest 9 tekstów, w tym 5.1.4 i 5.1.10 omówione powyżej. Do działu 5.1. *Wymagania ogólne dotyczące mikrobiologii* wprowadzono nowy rozdział 5.1.12. *Depirogenizacja materiałów używanych przy wytwarzaniu preparatów pozajelitowych, dotycząca inaktywacji pirogenów lub ich usuwania z materiałów (opakowań bezpośrednich i wyposażenia) mających bezpośredni kontakt z produktem wyjałowionym w fazie końcowej*. Powszechnie stosowany cykl depirogenizacji suchym gorącym powietrzem polega na poddawaniu materiałów działaniu temperatury co najmniej 250°C przez co najmniej 30 min; można pod pewnymi warunkami stosować inne zwalidowane zestawienia temperatury i czasu. W ramach nowelizacji rozdziału 5.1.5. *Zastosowanie współczynników F do oceny procesów sterylizacji termicznej* wprowadzono definicje współczynnika  $F_H$  dla oceny sterylizacji suchym gorącym powietrzem i sposób jego określania, dodatkowo do współczynnika  $F_0$  stosowanego dla oceny sterylizacji nasyconą parą wodną.

Dział 5.17. *Wytyczne dotyczące metod badania postaci leku* uzupełniono o *wskazówki dotyczące badania zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym* (5.17.2). Tekst ten dostarcza informacji o badaniu cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w preparatach płynnych, których monografie odwołują się do rozdziału 2.9.20. *Zanieczyszczenie cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym*. Informacje te dotyczą podejścia stosowanego w zakresie badania wizualnego i kontroli cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w produktach leczniczych.

Nowy rozdział 5.18. *Metody wstępnego postępowania w celu przygotowania leków tradycyjnej medycyny chińskiej: informacje ogólne* ma charakter informacyjny i jest powiązany z monografiami szczegółowymi dla substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM). Tekst został wprowadzony do Ph. Eur. z uwagi, że na rynku europejskim leki stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej (produkty ziołowe, mineralne lub zwierzęce) występują zarówno w postaci wstępnie przetworzonej, jak i nieprzetworzonej. Dodatkowo, w przeciwieństwie do innych substancji roślinnych, te stosowane przez praktyków tradycyjnej medycyny chińskiej rzadko występują w stanie nieprzetworzonym, lecz najczęściej w postaci po wstępnym przygotowaniu do użycia. Procedury takie różnią się od metod opisanych już w monografii ogólnej *Plantae medicinales praeparatae* (1434). Rozdział 5.18 zawiera krótki opis tradycyjnie stosowanych metod wstępnego postępowania, zgodnie z definicjami zawartymi w Farmakopei Chińskiej. W tekście używane są oryginalne chińskie terminy techniczne opisujące ww. metody wraz z ich tłumaczeniem na język polski (i angielski).

Informacyjny tekst 5.22. *Nazwy substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej* został uzupełniony o 4 nowe monografie TCM. Rozdział ten podaje 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), dla których monografie zostały opublikowane w Ph. Eur./FP, zastrzegając że nazwami oficjalnymi są tylko nazwy w języku angielskim, francuskim i łacińskim oraz polskim, a oznakowania próbek substancji roślinnych muszą zawierać co najmniej jedną z tych nazw oficjalnych.

Nowy tekst 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów* stanowi wprowadzenie do takiej kontroli (*multivariate statistical process control, MSPC*), używanej również do monitorowania procesów wytwarzania. Rozdział podaje wskazówki jak MSPC może być używana do kontroli i poprawy procesów wytwarzania, w oparciu o gromadzenie i przetwarzanie dużych ilości danych o wielu zmiennych; opisuje podstawy MSPC oraz budowanie i użycie wieloparametrowych kart kontrolnych oraz zawiera przegląd podstaw teoretycznych wielowymiarowych procedur statystycznych. Rozdział 5.28 jest uzupełnieniem



tekstu 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*. Odwołanie do nowego rozdziału 5.28 wprowadzono jednocześnie do tekstu 5.25. *Technologia analizy procesu*.

#### Monografie ogólne

W dziale „Monografie ogólne” opublikowano 4 znowelizowane monografie. Do monografii *Corpora ad usum pharmaceuticum (Substancje do celów farmaceutycznych)* wprowadzono wyjaśnienie, że stosowanie badań identyfikacyjnych podanych w monografiach szczegółowych substancji jako tzw. tożsamość druga (przeznaczone wyłącznie dla aptek) regulują przepisy narodowe. Nowelizacja monografii *Immunosera ex animale ad usum humanum (Surowice odpornościowe pochodzenia zwierzęcego stosowane u ludzi)* jest związana z realizacją ochrony zwierząt doświadczalnych w zakresie użycia metod alternatywnych i obejmuje m.in. odwołanie do rozdziału 5.2.14. *Zastępowanie metody (metod) in vivo metodą (metodami) in vitro w kontroli jakości szczepionek*. Do monografii *Vaccina ad usum humanum (Szczepionki do stosowania u ludzi)* zostało wprowadzone wyjaśnienie, że odwołanie do rozdziału 2.6.16. *Badanie czynników zewnątrzpochodnych w wirusowych szczepionkach stosowanych u ludzi* w przypadku szczepionek produkowanych z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, nie dotyczy inaktywowanych szczepionek przeciw grypie otrzymanych z użyciem jaj; omówiono przy tym parametry jakie należy rozważyć minimalizując ryzyko takich zanieczyszczeń w ww. szczepionkach. W monografii *Producta ab fermentatione (Produkty fermentacji)* wprowadzono wymóg ograniczania lub braku obecności pozostałości histaminy i innych amin biogennych, pochodzących z ryb i produktów rybnych użytych w surowcach wyjściowych.

#### Monografie ogólne postaci leku

Dział „Monografie ogólne postaci leku” zawiera 2 nowe i 6 znowelizowanych monografii. Należy przy tym podkreślić, że od dziewiątego wydania Ph. Eur. prowadzony jest przez Komisję Farmakopei Europejskiej proces przeglądu i aktualizacji monografii ogólnych postaci leku.

Wymagania dla plastrów były dotychczas opisane m.in. w monografii dla półstałych preparatów do stosowania na skórę, z której takie wymogi zostały wycofane i przeniesione, odpowiednio, do nowej monografii dla *Plastrów leczniczych (Emplastra medicata)* lub włączone do monografii dla systemów transdermalnych, czego konsekwencją jest zmiana tytułu monografii na *Plasty (Emplastra)*. Definicje tych postaci leku określają m.in. ich skład, przeznaczenie i cel stosowania, a także budowę. W monografii *Inhalanda (Preparaty do inhalacji)* wprowadzono część dla *Preparatów do nebulizacji* opisując oddzielnie wymagania dla płynnych preparatów i dla proszków do sporządzania postaci płynnych. Aktualizacja monografii *Parenteralia (Preparaty pozajelitowe)* obejmuje zarówno wymagania ogólne dla wszystkich takich postaci (np. wprowadzono odwołanie do rozdziału 5.17.2, przeniesiono tu wymagania dotyczące pirogenności), jak i wymagania dla poszczególnych rodzajów postaci parenteralnych, np. w zakresie definicji dla płynów do wstrzykiwań, dodanie wymagań dla preparatów do ciała szklatego oka. W przypadku monografii dla preparatów do nosa (*Nasalia*) dostosowano zapisy dotyczące aerozoli, do wytycznej EMA *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*. W monografii dla preparatów do stosowania w jamie ustnej (*Praeparationes buccales*) wprowadzono uporządkowania dla postaci dentystrycznych, roztworów, emulsji i zawiesin, kropli oraz aerozoli. Tytuł łaciński monografii dla półstałych preparatów do stosowania na skórę zmieniono na *Praeparationes semi solidae ad usum dermaticum*; oprócz ww. wycofania wymagań dla plastrów, wprowadzono aktualizację zapisów dla kremów, żeli i past, oraz postaci aerozoli (badanie jednolitości). Nowa monografia *Praeparationes intravasculares (Preparaty do pęcherza moczowego)* podaje wymagania dla

roztworów, zawiesin i emulsji, koncentratów do ich sporządzania oraz proszków do sporządzania roztworów lub zawiesin. Zgodnie z definicją, preparaty do pęcherza moczowego są preparatami wodnymi, dla których wymagana jest jałowość (jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone przez organ upoważniony).

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 (16), szczepionek do użytku weterynaryjnego (5), preparatów radiofarmaceutycznych i materiałów wyjściowych do preparatów radiofarmaceutycznych (5), substancji i przetworów roślinnych (30) oraz preparatów homeopatycznych (4). Wśród ww. monografii, opublikowane zostały 4 nowe monografie dla preparatów radiofarmaceutycznych, 5 nowych monografii dla substancji roślinnych (w tym 4 TCM).

#### Monografie szczegółowe

Dział obejmuje 270 monografii szczegółowych dla substancji czynnych i pomocniczych, o charakterze chemicznym (substancje organiczne i nieorganiczne) oraz biologicznym, w tym 25 monografii nowych i 204 znowelizowane (*revised*) oraz 41 monografii poprawionych (*corrected*), z tym że liczba ta dotyczy takich pozycji w FP (jedna monografia poprawiona w Ph. Eur. nie wymagała zmian w wersji polskiej).

Wśród nowych monografii szczegółowych dla substancji czynnych znajduje się dalszych 12 monografii opracowywanych w procedurze P4, tj. dla substancji lub produktu z taką substancją, znajdujących się pod ochroną patentową, prowadzonej pomiędzy wytwórcą leku oryginalnego a EDQM oraz 5 kolejnych monografii szczegółowych dla produktu końcowego z chemiczną substancją czynną.

Należy podkreślić, że w 2021 r. z Ph. Eur. zostało wycofanym decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej 9 monografii: od 1 stycznia – *Acidum nalidixicum, Carisoprodolum, Meprobamatum*; od 1 kwietnia – *Amobarbitalum, Amobarbitalum natricum, Insulinum biphasicum iniectionabile, Metrifonatum*; od 1 czerwca – *Cholecalciferolum in aqua dispersibile, Theobrominum*.

Wśród znowelizowanych monografii opublikowanych w niniejszym Suplemencie należy zwrócić uwagę na monografie dla substancji z grupy sartanów: *Candesartanum cilexetili, Irbesartanum, Losartanum kalicum, Olmesartanum medoxomilum, Valsartanum*. W związku z alertem spowodowanym wykryciem pozostałości genotoksycznych zanieczyszczeń nitrozoaminami w produktach leczniczych zawierających te substancje, w Ph. Eur. 10.0 (2020 r.) do monografii tych wprowadzono odpowiednie zapisy do części monografii „Wytwarzanie” oraz „Badania”, w tym wartości graniczne dla zanieczyszczeń N-nitrozodimetyloaminami oraz N-nitrozodietylaminami. Zgodnie z harmonogramem działań Komisji Europejskiej w sprawie kontroli zanieczyszczeń nitrozoaminami, Komisja Farmakopei Europejskiej przygotowała dalsze zmiany w wymaganiach farmakopealnych do publikacji w Suplemencie 10.4 (obowiązuje od 1 kwietnia 2021 r.), obejmujące m.in. wprowadzenie do ww. monografii szczegółowych wymogu ograniczania ww. zanieczyszczeń genotoksycznych do 0,03 ppm oraz opracowano metodę 2.4.36 oznaczania

pozostałości nitrozoamin w substancjach czynnych (projekt opublikowany został w *Pharmeuropa* 32.2). Jednakże powyższe zapisy nie mogły ostatecznie zostać opublikowane w tej wersji w Ph. Eur., w związku z nowymi zaleceniami i zmianą podejścia Komitetu ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi Europejskiej Agencji Leków (lipiec 2020 r.) do kontroli nitrozoamin na etapie produktu leczniczego, a nie substancji. W trybie specjalnym więc Komisja Farmakopei Europejskiej zmieniała zakres nowelizacji ww. monografii szczegółowych: wycofano z części „Badania” wymóg kontroli nitrozoamin, zmieniono redakcję zapisów w części „Wytwarzanie”, zaś metoda 2.4.36 została przeniesiona z działu metod badania granicznych zanieczyszczeń do metod badania zawartości, z numerem 2.5.42. Metoda ta jest obecnie dostępna poprzez stronę internetową EDQM. Aktualne wersje ww. monografii szczegółowych, zatwierdzone przez Komisję Farmakopei Europejskiej do publikacji w Suplemencie 10.4 drogą Rezolucji Rady Europy, dostępne są w wersji on-line Ph. Eur. i obowiązują od 1 kwietnia 2021 r. W wersji książkowej Ph. Eur. zostaną opublikowane (razem z metodą 2.5.42) w Suplemencie 10.6 Ph. Eur. Niniejszy zaś Suplement 2021 FP XII zawiera aktualnie obowiązujące wersje monografii santonów.

Podobnie monografie *Danaparoidum natricum* i *Erythromycinum* uwzględniają poprawki wprowadzone w erracie publikowanej na stronie internetowej EDQM.

Należy przypomnieć, że monografie szczegółowe w Farmakopei Polskiej ułożone są alfabetycznie wg ich nazw łacińskich, stanowiących nazwy międzynarodowe INN lub INN<sub>M</sub>, 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 (*kursywa*). 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*.

#### „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 2021 FP XII, stąd wykaz ten stanowi uzupełnienie danych opublikowanych w FP XII 2020.

Osiem substancji czynnych opisanych w nowych monografiach włączonych zostało do wykazu B: *Deferasiroxum*, *Ibandronatum*

*natricum monohydricum*, *Latanoprostum*, *Pemetrexedum dinatrium*, *2,5-hydricum*, *Riociguatum*, *Rivaroxabanum*, *Sorafenibi tosilas*, *Teriflunomidum*, *Ticagrelorum*, *Trifluridinum*.

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 2021 FP XII obejmuje w odniesieniu do FP XII 2020 m.in. informację o wycofaniu z wykazu dawek i wykazu B ww. pozycji (str. 5789) usuniętych decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej z Ph. Eur. w 2021 r. oraz zmianę do monografii *Leki sporządzane w aptece* w zakresie zalecanego pH dla kropli do oczu z penicyliną (Tabela 10). W zestawieniu „Zmiany i uzupełnienia wprowadzone przez Komisję Farmakopei Europejskiej” wymienione zostały teksty i monografie FP XII 2020, których oryginalne odpowiedniki zostały znowelizowane w Suplemencie 10.3–10.5 lub usunięte z Ph. Eur.

Obowiązujące polskie wersje ww. znowelizowanych tekstów i monografii znajdują się obecnie w Suplemencie 2021 FP XII.

## Skorowidz

Skorowidz zamieszczony w Suplemencie 2021 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 przypadku zaś tekstów, monografii i odczynników, których aktualna wersja znajduje się obecnie w niniejszym Suplemencie, podano oznakowanie (S.) przed numerem strony, bezpośrednio po tytule. Jak wspomniano wcześniej w Suplemencie 2021 FP XII jest zachowana kontynuacja numeracji stron FP XII 2020.

Wskazówki dotyczące korzystania ze „Skorowidza” podano na początku tego działu w „Wyjaśnieniach”.