

PROTOKÓŁ NR 2/2021/25
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD CHEMICZNYCH
ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 28 PAŹDZIERNIKA 2021 R.

Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 1/2021/24 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych KF w dniu 28 stycznia 2021 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 10.6-10.7 przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2022 do Farmakopei Polskiej wydanie XII.

TEKSTY PODSTAWOWE

2.5.42. *N*-Nitrozoaminy w substancjach czynnych ^I(10.6)

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH I
MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH DO PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Gallii (⁶⁸Ga) edotreotidi solutio iniectionabilis ^{II}(10.6)

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE

Acidum chenodeoxycholicum ^{II}(10.6)
Albumini humani solutio ^{II}(10.6)
Aprotinini solutio concentrata ^{II}(10.6) ; ^{III}(10.7)
Carmellosum natricum conexum ^{II}(10.6)
Cholesterolum ad usum parenteralem ^{II}(10.6)
Dapsonum ^{II}(10.6)
Dimetindeni maleas ^{II}(10.6)
Flurbiprofenum ^{II}(10.6)
Fluticasoni furoas ^I(10.6)
Hydralazini hydrochloridum ^{II}(10.6)
Methylaminolevulinati hydrochloridum ^I(10.6)
Oxybutynini hydrochloridum ^{II}(10.6)
Phenoxybenzaminini hydrochloridum ^I(10.6)
Sertaconazoli nitras ^{II}(10.6)
Terazosini hydrochloridum dihydricum ^{II}(10.6)
Trazodoni hydrochloridum ^I(10.6)

6. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei w sprawie tekstów wymienionych w porządku obrad posiedzenia.
7. Wolne wnioski.

Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei:

Przewodnicząca - prof. dr hab. Marianna Zając
Zastępca Przewodniczącej - dr Anna Łozak
Członkowie:
- prof. dr hab. Anna Jelińska
- dr hab. Urszula Hubicka
- dr hab. Dorota Kowalczuk
- dr Elżbieta Kublin

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

Dyrektor Departamentu Farmakopei – Ewa Leciejewicz-Ziemecka
Departament Farmakopei – Maja Białobrzaska

Omówienie przebiegu posiedzenia:

- Ad 1) Posiedzenie otworzyła Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej i podkreślając, że posiedzenie odbywa się w formie wideokonferencji, z uwagi na sytuację epidemiczną związaną z pandemią COVID-19.
- Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zmian.
- Ad 3) Protokół nr 1/2021/24 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych KF z dnia 28 stycznia 2021 r. przyjęto jednogłośnie.
- Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje nowych i znowelizowanych monografii i tekstów opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 10.6-10.7, przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2022 FP XII. Suplement ten będzie stanowił uzupełnienie, w zakresie materiałów Ph. Eur. 10.6-10.8, części podstawowej wydania XII FP oraz Suplementu 2021 FP XII, którego publikacja planowana jest w listopadzie br. Publikacja Suplementu 2022 FP XII planowana jest w listopadzie 2022 r. wraz z wersją elektroniczną.

Dyrektor DF podkreśliła, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji załączone do zaproszenia na posiedzenie materiały zawierały wprowadzone przez Departament Farmakopei wstępne weryfikacje zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów. Następnie Członkowie Grupy przestali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła w formie prezentacji zebrane uwagi do poszczególnych tekstów. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadzi Departament Farmakopei.

Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka przedstawiła proces wprowadzania do Farmakopei Europejskiej rozdziału 2.5.42. *N-nitrozoaminy w substancjach czynnych*. W związku z alertem spowodowanym wykryciem pozostałości genotoksycznych zanieczyszczeń nitrozoaminami w produktach leczniczych zawierających substancje z grupy sartanów, w Ph. Eur. 10.0 (2020 r.) do monografii *Candesartanum cilexetili, Irbesartanum, Losartanum kalicum, Olmesartanum medoxomilum, Valsartanum* wprowadzono odpowiednie zapisy do części monografii „Wytwarzanie” oraz „Badania”, w tym wartości graniczne dla zanieczyszczeń *N*-nitrozodimetyloaminami oraz *N*-nitrozodietiloaminami. 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

Lecznicych 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 była początkowo 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 obowiązują od 1 kwietnia 2021 r. i dostępne były od tego terminu w wersji *on-line* Ph. Eur. W wersji książkowej Ph. Eur. zostały opublikowane (razem z metodą 2.5.42) w Suplemencie 10.6 Ph. Eur. Aktualnie obowiązujące wersje monografii sartanów ukażą się w polskojęzycznej wersji w Suplemencie 2021 FP XII, zaś rozdział 2.5.42 w Suplemencie 2022 FP XII.

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

TEKSTY PODSTAWOWE

2.5.42. *N*-Nitrozoaminy w substancjach czynnych ^{1(10.6)}

Cała monografia - ustala się następujące tłumaczenia terminów:

N-nitrosamines spiking solution – roztwór obciążający nitrozoaminami;

spiked solution – roztwór obciążony;

dwell time – czas obserwacji / próbkowania (do ostatecznego potwierdzenia);

cell acceleration voltage – napięcie przyspieszające komory ;

Str. 1, wiersz 4–5 powinno być: „... zwalidowane jako oznaczenia graniczne (30 ng/g)...”

Str. 1, wiersz 11–13 powinno być: „W procedurze A jako wzorzec wewnętrzny używana jest deuterowana *N*-nitrozodietylamina (NDEA-*d*₁₀). W procedurach B i C jako wzorzec wewnętrzny używana jest *N*-nitrozoetylometyloamina (NEMA).”

Str. 4, wiersz 17 powinno być: „...odpowiadającego przejściu kwalifikatora...”

Str. 10, wiersz 8 powinno być: „... NDBA = ok. 1,8”.

Gallii (⁶⁸Ga) edotreotidi solutio iniectionabilis

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 10–12 powinno być: „Jalowy roztwór kompleksu galu-68 z *N*-[[4,7,10-tris(karboksymetylo)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1-ylo]acetylo]-*D*-fenyloalanylo-*L*-cysteinylo-*L*-tyrozylo-*D*-tryptofylo-*L*-lizylo-*L*-treonylo-*L*-cysteinylo-*L*-treoninolu cyklicznym (2→7)-disiarczkiem (edotreotydem, DOTATOC).”

Str. 1, wiersz 16 powinno być: „*edotreotyd i kompleksy edotreotydu z metalami*.”

BADANIA

Str. 2, wiersz 21 i 24 powinno być: „...wolnego od kwasu trifluorooctowego edotreotydu galu...”

Str. 3, wiersz 20 powinno być: „...o retencji względnej w porównaniu z edotreotydem 0,5 lub mniejszej”.

Str. 3, wiersz 29 powinno być: „... (10:15:75 *V/V/V*) ”.

Str. 3, wiersz 33 powinno być: „... działaniu par jodu ogrzanego do temp. 30–40°C”.

Str. 5, wiersz 5 powinno być: „*Współczynnik opóźnienia*: edotreotyd [⁶⁸Ga]galu = 0,8–1,0.”

OZNAKOWANIE

Str. 5, wiersz 31 powinno być: „sposób wytwarzania galu-68”.

Acidum chenodeoxycholicum

TOŻSAMOŚĆ

Str. 2, wiersz 5 powinno być: „*Płytką*: płytką TLC z żelem krzemionkowym OD.”

Str. 2, wiersz 11 powinno być: „...kwasu fosfomolibdenowego”

Str. 2, wiersz 13 powinno być: „... i ogrzewać płytkę w temp...”

BADANIA

Str. 4, wiersz 15 powinno być: „... zanieczyszczenie H = ok. 0,35 ;”

Str. 4, wiersz 27 powinno być : „suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 1,5%;”

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 6, wiersz 14 powinno być: „G.3α,7β-dihydroksy-5β-cholan-24-ian metylu”

Albumini humani solutio

BADANIA

Str. 4, wiersz 14 powinno być: „pik polimerów i agregatów wymywanych z objętością wolną: nie więcej niż 10%;”

Aprotinini solutio concentrata

TOŻSAMOŚĆ

Str. 2, wiersz 22 powinno być: „...trypsyny do oznaczania aprotyniny BPP...”

BADANIA

Str. 3, wiersz 12 powinno być: „Uzupełnić 0,1 mL roztworu porównawczego (a)...”

ZAWARTOŚĆ

Str. 7, wiersz 18 powinno być: „...trypsyny do oznaczania aprotyniny BPP...”

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 9, wiersz 6–10 powinno być (do ostatecznego potwierdzenia):

„ D. epimer 1 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny-(1-56)-peptydu (des-Gly⁵⁷,Ala⁵⁸-[(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub des-Gly⁵⁷,Ala⁵⁸-[(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),

E. epimer 2 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny-(1-56)-peptydu (des-Gly⁵⁷,Ala⁵⁸-[(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub des-Gly⁵⁷,Ala⁵⁸-[(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),”

Str. 9, wiersz 13–14 powinno być:

„ F. epimer 1 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny-(1-57)-peptydu (des-Ala⁵⁸-[(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub des-Ala⁵⁸-[(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),”

Str. 10, wiersz 1–2 powinno być:

„ G. epimer 2 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny-(1-57)-peptydu (des-Ala⁵⁸-[(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub des-Ala⁵⁸-[(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),”

Str. 10, wiersz 5–9 powinno być:

„ H. epimer 1 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny ([(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub [(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),

I. epimer 2 [52-metioniny (*RS*)-*S*-tlenku]aprotyniny ([(*R*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny lub [(*S*)-*S*-okso-L-Met⁵²]aprotyniny),”

Carmellosum natricum conexum

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 26 powinno być: „Rozpuścić część pozostałości...”

ZAWARTOŚĆ

Str. 4, wiersz 1–3 powinno być: „Dodać 0,25 mL roztworu purpury *m*-krezolowej OD i ok. 15 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM z biurety. Zamknąć korkiem i wytrząsnąć”.

Str. 4, wiersz 7 powinno być: „... wodorotlenku sodu potrzebnego...”

Cholesterolum ad usum parenteralem

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 11 powinno być: „... lub wytwarzany przez syntezę z surowców pochodzenia roślinnego.”

WŁAŚCIWOŚCI

Str. 1, wiersz 16–17 powinno być: „... trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu...”

BADANIA

Str. 3, wiersz 14 powinno być: „Dozownik automatyczny: w temp. 5°C.”

Oxybutynini hydrochloridum

ZAWARTOŚĆ

Str. 4, wiersz 6 powinno być: „... odpowiada 39,40 mg chlorowodoru oksybutyniny...”

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 22–23 powinno być:

„A. 4-(dietyloamino)but-2-yn-1-ylu (*RS*)-(cykloheks-1-en-1-yl)(cykloheksylo)hydroksoctan,”

Str. 5, wiersz 10 powinno być :

„D kwas (*RS*)-cykloheksylo(hydrokso)fenylooctowy (kwas cykloheksylofenyloglikolowy),”

Phenoxybenzamini hydrochloridum

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 3, wiersz 27 powinno być:

„A. (2 Ξ)-*N*-benzylo-*N*-(2-chloroetylo)-2-fenoksypropan-1-amina,”

Sertaconazoli nitras

BADANIA

Str. 2, wiersz 10 powinno być: „Uzupełnić 1 mL roztworu fazą ruchomą do 10 mL (roztwór A).”

Terazosini hydrochloridum dihydricum

BADANIA

Str. 2, wiersz 18 powinno być: „... poddać ok. 5 min ultradźwiękom...”

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 7 wiersz 9 powinno być:

„M. (piperazyno-1,4-diylo)bis[(furan-2-ylo)metanon],”

Str. 7, wiersz 12 powinno być:

„N. [(2*RS*)-oksolan-2-ylo](piperazyn-1-ylo)metanon,”

Str. 7, wiersz 15–16 powinno być:

„O. mieszanina [4-[(2*R*)-oksolano-2-karbonylo]piperazyn-1-ylo][(2*S*)-oksolan-2-ylo]metanonu i (piperazyno-1,4-diylo)bis[(2*RS*)-oksolan-2-ylo]metanonu,”

Str. 8, wiersz 2 powinno być:

„P. 1-[4-(4-amino-6,7-dimetoksychinazolin-2-ylo)piperazyn-1-ylo]pentano-1,2-dion.”

Trazodoni hydrochloridum

Nie zgłoszono uwag do monografii.

Ad 5) Po omówieniu tekstów Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD CHEMICZNYCH ORAZ
WYROBÓW MEDYCZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
NR 2/2021/25 Z DNIA 28 PAŹDZIERNIKA 2021 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 2020 r., poz. 836) Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei zatwierdza niżej wymienione polskojęzyczne wersje monografii Farmakopei Europejskiej, omówione i zweryfikowane na posiedzeniu Grupy w dniu 28 października 2021 r. (wideokonferencja). W górnym indeksie podano typ zmiany (monografia nowa ^I; nowelizacja pełna ^{II}) oraz wydawnictwo Farmakopei Europejskiej, w którym zostały opublikowane.

TEKSTY PODSTAWOWE

2.5.42. *N*-Nitrozoaminy w substancjach czynnych ^I(10.6)

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH I
MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH DO PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH
Gallii (⁶⁸Ga) edotreotidi solutio iniectabilis ^{II}(10.6)

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE

Acidum chenodeoxycholicum ^{II}(10.6)
Albumini humani solutio ^{II}(10.6)
Aprotinini solutio concentrata ^{II}(10.6); ^{III}(10.7)
Carmellosum natricum conexum ^{II}(10.6)
Cholesterolum ad usum parenteralem ^{II}(10.6)
Dapsonum ^{II}(10.6)
Dimetindenii maleas ^{II}(10.6)
Flurbiprofenum ^{II}(10.6)
Fluticasoni furoas ^I(10.6)
Hydralazini hydrochloridum ^{II}(10.6)
Methylaminolevulinati hydrochloridum ^I(10.6)
Oxybutynini hydrochloridum ^{II}(10.6)
Phenoxybenzaminii hydrochloridum ^I(10.6)
Sertaconazoli nitras ^{II}(10.6)
Terazosini hydrochloridum dihydricum ^{II}(10.6)
Trazodoni hydrochloridum ^I(10.6)

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 28 października 2021 r., przeprowadzonym w formie wideokonferencji z uwagi na sytuację epidemiologiczną, zostały omówione i zweryfikowane w zakresie zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej oraz z ustaleniami zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczne wersje nowych i znowelizowanych tekstów opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 10.6-10.7, przeznaczone do zamieszczenia w Suplemencie 2022 do Farmakopei Polskiej wydanie XII. Załączone do zaproszenia na posiedzenie materiały zawierały wprowadzone przez Departament Farmakopei weryfikacje wstępne zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów. Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone do tekstów przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 6 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za – 6, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej,

Głosy przeciw – 0,

Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Na zakończenie posiedzenia Przewodnicząca Grupy eksperckiej Prof. dr hab. Marianna Zając oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowały zebranym za merytoryczny udział w posiedzeniu.

*Przewodnicząca
Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych
oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei*

Marianna Zając
prof. dr hab. Marianna Zając

Przygotowano w Departamencie Farmakopei.