

PROTOKÓŁ NR 1/2020/22
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD CHEMICZNYCH
ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 30 STYCZNIA 2020 R.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 2/2019/21 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych KF w dniu 10 października 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 10.0–10.2, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020).

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE

Acidum tranexamicum^{II (10.1)}
Almotriptani malas^{I (10.1)}
Clobetasoli propionas^{II (10.1)}
Clomifeni citras^{II (10.2)}
Dimethylis sulfoxidum^{II (10.1)}
Donepezili hydrochloridum^{I (10.1)}
Donepezili hydrochloridum monohydricum^{I (10.1)}
Ergometrini maleas^{II (10.1)}
Fluocortoloni pivalas^{II (10.1)}
Mercaptopurinum^{II (10.1)}
Nomegestroli acetat^{II (10.1)}
Octreotidum^{I (10.0)}
Olanzapini embonas monohydricus^{I (10.2)}
Rosuvastatini compressi^{I (10.1)}
Rosuvastatinum calcicum^{II (10.1)}
Sulfamethizolum^{II (10.1)}
Testosteronum^{II (10.1)}
Topiramatum^{I (10.0)}
Tritici amyllum^{II (10.0)}
Vigabatrinum^{II (10.0)}
Vincaminum^{I (10.0)}

5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych Komisji Farmakopei w sprawie tekstów wymienionych w porządku obrad posiedzenia.
6. 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 Kowalczyk
– dr Elżbieta Kublin

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

Dyrektor Departamentu Farmakopei – Ewa Leciejewicz-Ziemecka
Departament Farmakopei – Barbara Bujno

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad 1) Posiedzenie otworzyła Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zmian.

Ad 3) Protokół nr 2/2019/21 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Chemicznych oraz Wyrobów Medycznych KF z dnia 10 października 2019 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje nowych i znowelizowanych monografii tekstów opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 10.0–10.2, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020). Publikacja FP XII 2020 planowana jest w listopadzie 2020 r. wraz z wersją elektroniczną.

Do omawianych tekstów zgłoszono poniższe uwagi merytoryczne i redakcyjne. Jednocześnie Departament Farmakopei wprowadzi do monografii ujednolicenia redakcyjne, w tym związane z nazewnictwem, zgodne z wcześniej przyjętymi ustaleniami zawartymi m.in. w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”.

Niektóre projekty omawianych na posiedzeniu tekstów opracowane zostały na podstawie dokumentów Komisji Farmakopei Europejskiej, stąd mogły pojawić się różnice w porównaniu z ich wersją ostateczną opublikowaną w Ph. Eur., przekazaną Członkom Grupy z materiałami.

USTALENIA SZCZEGÓLOWE

Acidum tranexamicum

BADANIA

Str. 2, wiersz 24 powinno być: „*Czas analizy*: 2,5-krotność czasu retencji kwasu traneksamowego.”

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 5, wiersz 2–3 powinno być: „kwas (1*r*,4*r*)-4-[[*(*1*r*,4*r**)*-4-(aminometylo)cykloheksano-1-karboksamido]metylo]cykloheksano-1-karboksylowy”.

Str. 5, wiersz 6 powinno być: „kwas (1*r*,4*r*)-4-(formamidometylo)cykloheksano-1-karboksylowy”.

Almotriptani malas

BADANIA

Str. 2, wiersz 12–13 powinno być: „Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego (a) mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.”.

Clobetasoli propionas

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 18 powinno być: „(1,2-dihydroklobetazolu 17-propionian)”.

Str. 6, wiersz 3 powinno być: „(związek 17*α*-spiro)”.

Clomifeni citras

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 25 powinno być: „*cytrynian kломifenu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

ZAWARTOŚĆ

Str. 3, wiersz 27–28 i str. 4, wiersz 8 powinno być: „*cytrynianu kломifenu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

Str. 4, wiersz 6 powinno być: „*Czas analizy*: 1,5-krotność czasu retencji izomeru Z kломifenu.”.

Str. 4, wiersz 7 powinno być: „*Identyfikacja pików*: do identyfikacji pików obu izomerów kломifenu użyć chromatogramu...”.

Str. 4, wiersz 10–11 powinno być: „*Retencja względna* w porównaniu z izomerem *Z* klomifenu (czas retencji = ok. 13 min): izomer *E* klomifenu = ok. 1,2.”.

Str. 4, wiersz 13 powinno być: „*rozdzielczość*: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami izomeru *Z* klomifenu i izomeru *E* klomifenu.”.

Str. 4, wiersz 16-17 powinno być: „...ilości cytrynianu klomifenu uwzględniając podaną zawartość cytrynianu klomifenu do identyfikacji i badania zawartości CSP.”.

Dimethylis sulfoxidum

BADANIA

Str. 2, wiersz 5 powinno być: „...jak i przy 295 nm.”.

Str. 2, wiersz 11-12 powinno być: „...uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.”.

Str. 2, wiersz 14 powinno być: „Uzupełnić 0,5 mL tego roztworu *chlorkiem metylenu OD* do 100,0 mL.”.

Str. 2, wiersz 18 powinno być: „*faza nieruchoma: metylopolisiloksan OD* (5 μm)”.

Donepezili hydrochloridum

W całym tekście powinno być: „donepezylu chlorowodorek”.

WŁAŚCIWOŚCI

Str. 1, wiersz 17 powinno być usunięte: „i w etanolu (96%)”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 17 powinno być: „(2*RS*)-5,6-dimetoksy-2-[(pirydyn-4-ylo)metylo]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on”.

Donepezili hydrochloridum monohydricum

W całym tekście powinno być: „donepezylu chlorowodorek jednowodny”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 14 powinno być: „(2*RS*)-5,6-dimetoksy-2-[(pirydyn-4-ylo)metylo]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on”.

Ergometrini maleas

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 11 powinno być: „-karboksamid”.

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 27 powinno być: „*etanol (80% V/V) OD*”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 25 powinno być: „kwas (8α)-6-metylo-9,10-didehydroergolino-8-karboksylowy”.

Str. 5, wiersz 2, 5, 9 i 12, str. 6, wiersz 2, 6 i 10 powinno być: „-karboksamid”.

Str. 6, wiersz 3 powinno być: „(metyzergid)”.

Str. 6, wiersz 7 powinno być: „(metyloergometrynina)”.

Str. 6, wiersz 11 powinno być: „(2□-*epi*-metyloergometryna)”.

Fluocortoloni pivalas

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 24, str. 2, wiersz 4-5 powinno być: „*piwalan fluokortolonu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

Str. 1, wiersz 26-27 powinno być: „*Wyniki*: pik główny na chromatogramie roztworu badanego (b) wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (c)”.

Str. 2, wiersz 11 powinno być: „*eteru etylowego OD*”.

BADANIA

Str. 3, wiersz 15–16 powinno być: „*piwalanu fluokortolonu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

Str. 4, wiersz 4 powinno być: „przez odpowiedni współczynnik korekcyjny...”.

ZAWARTOŚĆ

Str. 5, wiersz 2 powinno być: „*piwalanu fluokortolonu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

Mercaptopurinum

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 22–23 powinno być: „Uzupełnić 5 mL tego roztworu *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 200 mL.”.

Nomegestroli acetat

W całym tekście powinno być: „*octan nomegestrolu do identyfikacji i badania zawartości CSP*”.

Octreotidum

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 11 powinno być: „-lizylo-”

Str. 1, wiersz 13-14 powinno być: „Syntetyczny oktapeptyd, analog naturalnego hormonu somatostatyny. Dostępny w postaci octanu.”.

TOŻSAMOŚĆ

Str. 1, wiersz 25 powinno być: „...otrzymane w badaniu zawartości.”.

Str. 2, wiersz 5 powinno być: „...nie mniej niż 300 MHz”.

BADANIA

Str. 2, wiersz 20 powinno być: „Rozpuścić substancję badaną w roztworze 1% (V/V) *lodowatego kwasu octowego OD*...”.

Str. 3, wiersz 5 i 8 powinno być: „*tetrametyloamoniowego*”.

Str. 3, wiersz 17 i 22 powinno być: „roztwór do badania rozdzielczości”.

Str. 4, wiersz 4 powinno być: „...do wykonania badania...”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 5, wiersz 8 powinno być: „-lizylo-”.

Olanzapini embonas monohydricus

WYTWARZANIE

Str. 1, wiersz 16 powinno być: „Substancja jest wytwarzana metodami opracowanymi tak, aby zapewniały właściwy...”.

BADANIA

Str. 3, wiersz 23 powinno być: „...używając techniki odparowania w temp. 200°C.”.

Rosuvastatini compressi

Str. 1, wiersz 3 powinno być: „**Rozuwastatyny tabletki**”

BADANIA

Str. 1, wiersz 28–29 powinno być: „Do odpowiedniej liczby tabletek (co najmniej 6) dodać co najmniej 50 mL *wody OD* i wytrząsać energicznie do całkowitego rozpadu tabletek. Dodać odpowiednią objętość *acetonitrylu OD* i ponownie wytrząsać energicznie. Dodać odpowiednią objętość *wody OD*...”.

Str. 1, wiersz 30 powinno być: „sączka”.

Str. 2, wiersz 14 powinno być: „*krzemoorganiczny polimer bezpostaciowy do chromatografii z grupami*...”.

Str. 2, wiersz 18 i 20 powinno być: „1% (V/V) *kwas trifluorooctowy OD*”.

Str. 3, wiersz 15 powinno być: „zanieczyszczenia C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5%”.

Str. 3, wiersz 22–23 powinno być: „Tabletki spełniają wymagania badania i kryterium akceptacji podanego poniżej, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone”.

Str. 3, wiersz 33 powinno być: „sączka”.

Str. 4, wiersz 3 powinno być: „Uzupełnić odpowiednią objętość roztworu płynem do uwalniania...”.

Str. 4, wiersz 5 powinno być: „...uwzględniając deklarowaną zawartość rozuwastatyny w tabletkach.”.

Str. 4, wiersz 17 powinno być: „...nie większe niż 1,0%...”.

ZAWARTOŚĆ

Str. 4, wiersz 28–29 powinno być: „Do odpowiedniej liczby tabletek (co najmniej 6) dodać co najmniej 50 mL wody OD i wytrząsać energicznie do całkowitego rozpadu tabletek. Dodać odpowiednią objętość acetonitrylu OD i ponownie wytrząsać energicznie. Dodać odpowiednią objętość wody OD...”.

Str. 4, wiersz 30 powinno być: „sączka”.

Str. 5, wiersz 1 powinno być: „...wstrząsając co 10 min.”.

Str. 5, wiersz 8 powinno być: „krzemoorganiczny polimer bezpostaciowy do chromatografii z grupami...”.

Str. 5, wiersz 12 i 14 powinno być: „1% (V/V) kwas trifluorooctowy OD”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 7, wiersz 11 powinno być: „(ester etylowy rozuwastatyny)”.

Rosuvastatinum calcicum

BADANIA

Str. 2, wiersz 17–18, str. 4, wiersz 27 i 29 powinno być: „1% (V/V) kwas trifluorooctowy OD”.

Str. 3, wiersz 12–13 powinno być: „żel krzemionkowy do chromatografii na nieporowatym rdzeniu z grupami oktylosililowymi, związany na końcu OD”.

Str. 3, wiersz 14 powinno być: „...do 650 mL 0,02% (V/V) kwasu trifluorooctowego OD dodać...”.

Sulfamethizolum

TOŻSAMOŚĆ

Str. 2, wiersz 3 powinno być: „...objętość może być dostosowywana w zależności od rodzaju użytej płytki.”.

Testosteronum

W całym tekście powinno być: „testosteron do identyfikacji i badania zawartości CSP”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 15 powinno być: „(17-epi-testosteron)”.

Topiramatum

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 11 powinno być: „2,3:4,5-Bis-O-(propan-2,2-diylo)-β-D-fruktopiranozy 1-sulfaminian.”.

BADANIA

Str. 2, wiersz 20 powinno być: „chromatogram roztworu porównawczego (b) wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone...”.

Str. 3, wiersz 6 powinno być: „Ogrzewać 30 min w temp. 60°C...”.

Str. 3, wiersz 25 powinno być: „filtr: brak.”.

Str. 4, wiersz 5 powinno być: „...i wysokości piku zanieczyszczenia E;”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 5, wiersz 3, 6, 9, 12 i 13 powinno być: „-diylo-”.

Str. 5, wiersz 6, 9 i 13 powinno być: „...sulfaminian”.

Tritici amyllum

BADANIA

Str. 2, wiersz 15 – str. 3, wiersz 25 powinno być: „**Białko całkowite:** nie więcej niż 0,3% (co odpowiada 0,048% azotu).

Oznaczyć zawartość azotu przez trawienie kwasem siarkowym w następujący sposób i obliczyć zawartość białka mnożąc wynik przez 6,25.

Wykonać ślełą próbę umieszczając 4 g sproszkowanej mieszaniny 100 g *siarczanu potasu OD*, 3 g *pięciowodnego siarczanu miedzi(II) OD* i 3 g *tlenku tytanu(IV) OD*, i 3 szklane kulki w kolbie do spalania. Używając 25 mL *kwasu siarkowego OD* wymyć do kolby przylegające do szyjki cząstki, umożliwić ich spłynięcie do kolby i wymieszać zawartość kolby. Przykryć luźno wylot kolby, np. szklanym korkiem o gładkiej powierzchni, w celu uniknięcia nadmiernej straty kwasu siarkowego. Początkowo ogrzewać ostrożnie, następnie podwyższyć temperaturę do wrzenia kwasu siarkowego i jego skraplania w szyjce kolby; zachować środki ostrożności, aby ochronić górną część kolby przed przegrzaniem. Ogrzewanie kontynuować do uzyskania przezroczystego roztworu. Ochłodzić i rozpuścić stałe cząstki dodając ostrożnie do mieszaniny 25 mL *wody OD*, ochłodzić ponownie i przenieść do aparatu do destylacji z parą wodną. Dodać odpowiednią objętość *stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD* do zmiany zabarwienia roztworu z niebieskawozielonej do brunatnej lub czarnej i destylować natychmiast przepuszczając parę wodną przez mieszaninę. Zebrać ok. 40 mL destylatu do 50,0 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L)*, dodając odpowiednią ilość *wody OD* jeżeli to konieczne, w celu zanurzenia końca chłodnicy. Pod koniec destylacji obniżyć odbieralnik tak, aby koniec chłodnicy był powyżej powierzchni kwasu. Zachować ostrożność, uniemożliwiając przedostanie się wody z zewnętrznej powierzchni chłodnicy do zawartości odbieralnika. Destylat miareczkować *roztworem wodorotlenku sodu (0,025 mol/L) RM (n₁ mL)* używając *mieszanego roztworu czerwieni metylenowej OD* jako wskaźnika.

Powtórzyć oznaczenie dodając 3,0 g (*m g*) substancji badanej do kolby do spalania i używając takiej samej objętości *stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD*. Miareczkować destylat jak podano dla ślepej próby *roztworem wodorotlenku sodu (0,025 mol/L) RM (n₂ mL)*. Obliczyć procentową zawartość azotu wg poniższego wzoru:”.

Vigabatrinum

BADANIA

Str. 2, wiersz 2 powinno być: „...w wodzie OD i uzupełnić...”.

Str. 2, wiersz 16 powinno być: „Szybkość przepływu roztworu pokolumnowego”.

Str. 2, wiersz 22–25 powinno być: „*Identyfikacja zanieczyszczeń:* do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i B użyć chromatogramu otrzymanego przy użyciu spektrofotometru i roztworu porównawczego (b); do identyfikacji pików zanieczyszczeń D i E użyć chromatogramu otrzymanego przy użyciu detektora aerozolowego i roztworu porównawczego (c).”

Vincaminum

BADANIA

Str. 2, wiersz 2–3 powinno być: „Rozpuścić próbki używając ultradźwięków, unikać przegrzania podczas przygotowywania próbek.”.

Str. 2, wiersz 31 powinno być: „zanieczyszczenia A, C: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5%”.

ZANIECZYSZCZENIA

Str. 4, wiersz 5 powinno być: „metylu 14-hydroksy-”.

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 1/2020/22 Z DNIA 30 STYCZNIA 2020 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. 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 30 stycznia 2020 r. W górnym indeksie podano typ zmiany (monografia nowa^I; nowelizacja pełna^{II}) oraz wydawnictwo Farmakopei Europejskiej, w którym zostały opublikowane.

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE

Acidum tranexamicum^{II (10.1)}
Almotriptani malas^{I (10.1)}
Clobetasoli propionas^{II (10.1)}
Clomifeni citras^{II (10.2)}
Dimethylis sulfoxidum^{II (10.1)}
Donepezili hydrochloridum^{I (10.1)}
Donepezili hydrochloridum monohydricum^{I (10.1)}
Ergometrini maleas^{II (10.1)}
Fluocortoloni pivalas^{II (10.1)}
Mercaptopurinum^{II (10.1)}
Nomegestroli acetas^{II (10.1)}
Octreotidum^{I (10.0)}
Olanzapini embonas monohydricus^{I (10.2)}
Rosuvastatini compressi^{I (10.1)}
Rosuvastatinum calcicum^{II (10.1)}
Sulfamethizolum^{II (10.1)}
Testosteronum^{II (10.1)}
Topiramatum^{I (10.0)}
Tritici amyllum^{II (10.0)}
Vigabatrinum^{II (10.0)}
Vincaminum^{I (10.0)}

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 30 stycznia 2020 r. 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 10.0–10.2, przeznaczone do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ww. ustalenia 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 zebranych 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.