

Dla Farmakopei Polskiej wydanie XII ustala się skrót: FP XII Dla części podstawowej FP XII ustala się skrót: FP XII 2020

WSTĘP

Wprowadzenie

Farmakopea jako zbiór obowiązujących standardów jakości dla substancji i preparatów farmaceutycznych odzwierciedla niezwykle postęp jaki następuje w dziedzinach nauk o leku, w technologii i metodologii. Jednocześnie jej zapisy muszą być dostosowywane nie tylko do aktualizowanych wymogów procesu dopuszczania produktów leczniczych do obrotu, ale także do pojawiających się alertów związanych z bezpieczeństwem stosowania leków (np. detekcja zanieczyszczeń nitrozoaminami) lub do sytuacji nadzwyczajnych, jak pandemia związana z koronawirusem SARS-CoV-2.

Od 1 stycznia 2020 r. obowiązują w krajach stosujących Farmakopeę Europejską (Ph. Eur.) wymagania jej 10 wydania (część 10.0), które uzupełnione zostają w 2020 roku w Suplementach 10.1 (od 1 kwietnia) i 10.2 (od 1 lipca). Polska wersja tych wymagań opublikowana została w niniejszej części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020). Wydanie to obejmuje w trzech tomach ponad 2500 monografii, w tym monografii narodowych, oraz prawie 350 tekstów podstawowych, w tym metod badań, odczynników, dostępnych w wersji książkowej oraz w wersji elektronicznej (nośnik *pendrive*).

Zgodnie z tradycyjnym systemem publikacji Farmakopei Europejskiej (3 suplementy w roku, w sumie 8 suplementów w czasie trzyletniego wydania) aktualizacja Farmakopei Polskiej będzie dokonywana w kolejnych 2 suplementach do FP XII (oznakowanych rokiem ich wydania: 2021 i 2022). Należy przy tym podkreślić, że na stronie internetowej Urzędu (www.urpl.gov.pl) zamieszczane są systematycznie odpowiednie informacje o zawartości kolejnych suplementów Ph. Eur.

Farmakopea to wydawnictwo oficjalne, umocowane w przepisach prawa. I tak Farmakopea Europejska przygotowywana jest zgodnie z postanowieniami *Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej*, która stanowi, że „Umawiające się Strony zobowiązane są do podjęcia odpowiednich kroków, aby zapewnić, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach”. Od grudnia 2006 r., tj. od daty ratyfikacji przez Polskę ww. *Konwencji*, zapis ten realizowany jest poprzez bezpośrednie wprowadzanie do Farmakopei Polskiej polskojęzycznej wersji Ph. Eur., zaś 26 specjalistów z Polski uczestniczy w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej oraz jej grup eksperckich i roboczych. Jednocześnie w art. 25 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944) określone są zasady stosowania w Polsce wymagań farmakopealnych. 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.”, zaś ustęp 2, 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 FP w odrębnym dziale, który zawiera monografie narodowe oraz wykazy dawek i przynależność do wykazów A, B i N substancji czynnych opisanych w aktualnych monografiach farmakopealnych.

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 11 grup eksperckich Komisji, koordynuje Departament Farmakopei, jednocześnie bezpośrednio uczestniczący 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). Dlatego informacje takie dotyczące wymagań narodowych FP 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 (uwidocznionymi w wydaniach i suplementach Ph. Eur.), o czym przypominają Informacje Prezesa Urzędu jednocześnie publikowane na stronie internetowej Urzędu (Aktualności) wraz z ww. Komunikatami.

Wymagania zawarte w FP XII 2020 zastępują takie wymagania opublikowane w poprzednim XI wydaniu FP (FP XI 2017 z Suplementami 2018 i 2019).

Farmakopea Polska wydanie XII – część podstawowa

FP XII 2020 zawiera materiały opublikowane w części podstawowej nowego wydania Farmakopei Europejskiej 10.0 oraz w Suplementach 10.1 i 10.2. Tradycyjnie, w nowym, tj. obecnie 10 kumulatywnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, poważna liczba tekstów została przeniesiona z poprzedniego wydania bez merytorycznych zmian. Do niektórych tekstów wprowadzono zmiany systemowe opisane, wraz z zasadami stosowania tekstów nowych, zmienionych (*revised*) lub poprawionych (*corrected*), w rozdziale *Omówienie zawartości Farmakopei Europejskiej wydanie 10* (str. 64). Zmiany systemowe w tym wydaniu obejmują zmienione sformułowania stosowane w obliczeniach zawartości

procentowej w wyrażeniach ilościowych kryteriów akceptacji substancji pokrewnych; wycofanie toksycznego pentatenu di-fosforu (głównie z badania *straty masy po suszeniu*); aktualizacja nazewnictwa i opisów wypełnień kolumn w chromatografii gazowej; ujednolicenia redakcji pewnych zapisów w monografiach substancji i przetworów roślinnych, np. w zakresie odwoływania do rozdziału 2.8.23. *Badanie mikroskopowe substancji roślinnych*, wyrażania wyników w badaniach *Sucha pozostałość wyciągów* (2.8.16) i *Strata masy po suszeniu wyciągów* (2.8.17). Należy podkreślić, że w przypadku stosowanego w wersji angielskiej Ph. Eur. określenia typu pojemnika: *tamper-proof* i zmienionego na: *tamper-evident*, zmiana ta nie wymagała nowelizacji prawidłowego już zapisu w FP („z zabezpieczeniem gwarancyjnym”). Jako, że od wydania 10 Ph. Eur. jakiegokolwiek zmienione lub poprawione części tekstów są zaznaczone pionowymi liniami na marginesie, w przypadku tekstów w FP, w których nie było potrzeby wprowadzania zmian, np. w przypadku ww. korekty (*tamper-evident*), w oznakowaniu tekstu w FP nie umieszczono określenia „zmieniona 10.0” (ang. *corrected*), ale w tytule tekstu / monografii, w „Spisie treści” oraz w części „2. Tabelaryczne zestawienie tytułów nowych i znowelizowanych rozdziałów i monografii zawartych w części 10.0 Farmakopei Europejskiej” (str. 66), zamieszczono dodatkowe oznakowanie takich pozycji w postaci gwiazdek **.

W FP XII 2020, wykaz tekstów nowych (26) lub dotychczas opublikowanych, ale poddanych przez Komisję Farmakopei Europejskiej procesowi nowelizacji (755) w różnym zakresie (nowelizacja pełna (*revised*), częściowa (*corrected*) lub zmiana tytułu), podano w rozdziale *Zawartość Farmakopei Europejskiej wydanie 10.0 z Suplementami 10.1, 10.2* (str. 65), wraz z wyjaśnieniami zakresu tych zmian. Jednocześnie takie informacje zostały odpowiednio uwidocznione w „Spisie treści” FP XII 2020.

Każdy tekst farmakopealny posiada (nad tytułem) własne oznakowanie, uwzględniające datę określającą wersję z ewentualnym uzupełnieniem „zmieniona” (*corrected*) oraz stały symbol liczbowy (czterocyfrowy dla monografii, pięciocyfrowy dla tekstów podstawowych); jeżeli tekst nie został zmieniony w nowym wydaniu, data określająca wersję, która była opublikowana w wydaniu poprzednim, nie jest zmieniana. Numer wydawnictwa Ph. Eur., w którym aktualna wersja została zamieszczona po raz pierwszy, jest dostępny w bazie danych (*Knowledge database*) Farmakopei Europejskiej na stronie internetowej EDQM.

Jak wspomniano wcześniej, wprowadzone do tekstów jakiegokolwiek zmiany, zgodnie z przyjętym w Farmakopei Europejskiej sposobem uwidoczniania, zostały zaznaczone w FP XII 2020 kreskami pionowymi na zewnętrznych marginesach stron, zaś usunięcie tekstu kreską poziomą.

W pracach nad przygotowaniem materiałów do Farmakopei Polskiej jako polskojęzycznej wersji Farmakopei Europejskiej, stosowane jest ustalone nazewnictwo specjalistyczne, sformułowania oraz zasady, zamieszczone jednocześnie na stronie internetowej Urzędu Rejestracji w zakładce „Farmakopea” część „Przygotowanie Farmakopei Polskiej”.

Podobnie jak w poprzednich publikacjach FP oraz w jej oryginalnym odpowiedniku, na stronach okładkowych FP XII 2020 została zamieszczona „Ważna informacja”, do której odnośnik znajduje się jest w dolnej części każdej strony parzystej Farmakopei, dotycząca konieczności stosowania wraz z monografiami szczegółowymi wymagań monografii ogólnych, a także wzór monografii szczegółowej, z wyjaśnieniami poszczególnych elementów monografii.

Układ i zawartość FP XII 2020

Podobnie jak poprzednie publikacje Farmakopei Polskiej jako polskojęzycznej wersji Farmakopei Europejskiej, układ i redakcja FP XII 2020 w zasadniczym stopniu jest zgodna z oryginałem. Z uwagi na charakter narodowy FP, w części wstępnej

zamieszczono informacje m.in. 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 grup eksperckich i roboczych, a także specjalistów biorących udział w przygotowaniu materiałów do FP XII 2020 w zakresie tekstów nowych i znowelizowanych w Ph. Eur. 10.0 – 10.2. Charakter narodowy posiada także zamieszczony w końcowej części wydania dział „Monografie narodowe” oraz wykaz dawek zwykle stosowanych i maksymalnych oraz wykazy A, B i N, a także dział „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej”. FP XII 2020 zamyka „Skorowidz”.

Teksty wstępne związane z Komisją Farmakopei Europejskiej zgrupowane są w dziale „Informacje o Farmakopei Europejskiej wydanie 10”, który obejmuje *Przedmowę do wydania 10.0* Przewodniczącego Komisji w latach 2016–2019 dr Tobiasza Gotschana, skład Komisji Farmakopei Europejskiej (wg stanu w 2019 r.) oraz omówienie zawartości wydania 10, a także informacje w formie tabelarycznej, o nowych i znowelizowanych tekstach opublikowanych w Ph. Eur. 10.0 oraz w Suplementach 10.1 i 10.2.

Wstępny tekst *Przedmowa do wydania 10.0* zawiera podsumowanie dotychczasowej działalności Komisji Farmakopei Europejskiej oraz wskazuje kierunki bieżącej i przyszłej pracy nad Farmakopeą Europejską, na tle jej kolejnych wydań (wydanie pierwsze było publikowane drukiem w latach 1968 – 1976, w postaci 3 zwartych tomów). Zagadnieniami mającymi wpływ na zawartość Farmakopei jest od lat proces harmonizacji wymagań farmakopealnych (prowadzony w ramach ICH i PDG), kontynuacja prac związanych z kontrolą zanieczyszczeń (zgodną z wytycznymi ICH Q3A(R2), Q3B(R2), Q3C(R6), Q3D, M7), kontynuacja działań zmierzających do ograniczenia liczby zwierząt koniecznych do prowadzenia badań, tj. stosowanie zasady 3R (*replacing, refining, reducing*) zastępowania zwierząt, ulepszenia metod i zmniejszania liczby zwierząt używanych w badaniach, realizacja podejścia *process analytical technology* (nowy rozdział 5.25. *Technologia analizy procesu*) i powiązany z nim przegląd oraz aktualizacja metod ogólnych, proces wprowadzania kolejnych monografii szczegółowych dla produktów końcowych, kontynuacja prac nad monografiami produktów biologicznych oraz metodami ich kontroli, usprawnienia w kontroli jakości substancji roślinnych, w tym TCM oraz ustalanie metody badania alkaloidów pirolizydynowych.

Część kolejna działu zawiera *Wprowadzenie do Farmakopei Europejskiej* będący polską wersją tekstu Ph. Eur. 10.0 *Introduction*.

Dalszy układ i redakcja FP XII 2020 są całkowicie zgodne z Farmakopeą Europejską. Dział „Teksty podstawowe” obejmuje „Wskazówki ogólne” (1.), „Metody badania” (2.), „Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki” (3.), wykaz odczynników (4.) oraz „Wymagania ogólne” (5.). Następne działy to „Monografie ogólne”, „Monografie ogólne postaci leku”, działy zawierające pogrupowane monografie szczegółowe produktów specjalistycznych, a następnie zestaw monografii szczegółowych w porządku alfabetycznym wg nazw łacińskich.

Omówienie zawartości FP XII 2020

W poniższym omówieniu zwrócono uwagę na wymagania FP XII 2020, nowe lub istotnie zmienione merytorycznie w Farmakopei Europejskiej 10.0–10.2.

Wprowadzenie do Farmakopei Europejskiej

Tekst *Wprowadzenie do Farmakopei Europejskiej (Introduction)*, publikowany w danym wydaniu Ph. Eur. tylko jednorazowo w części podstawowej, zawiera informacje wstępne dotyczące zarówno zagadnień związanych z działalnością Komisji

Farmakopei Europejskiej (*Konwencją o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej*, procedurą certyfikacji, wydawnictwami, procesem harmonizacji wymagań farmakopealnych), jak i podejściem Farmakopei Europejskiej do zagadnień związanych z wymogami farmakopealnymi (jak kontrola zanieczyszczeń, pozostałości rozpuszczalników i pierwiastków, jak substancje chiralne, hydraty, polimorfizm, używanie zwierząt do badań). W niniejszym wydaniu Farmakopei, tekst poza zmianami o charakterze redakcyjnym, został zaktualizowany w zakresie podejścia do realizowanego już procesu opracowywania i publikacji monografii szczegółowych dla produktów leczniczych zawierających chemicznie zdefiniowaną substancję czynną, w tym w zakresie zapisów dotyczących zasad kontroli substancji pokrewnych w takich monografiach (podawane są wartości graniczne dla produktów rozkładu powstających podczas procesu wytwarzania lub w okresie przechowywania produktu leczniczego, w tym zanieczyszczenia związane z syntezą, które są także produktami rozkładu). Uaktualniono w stosunku do wydania 9.0, zapisy dotyczące zasad kontroli pozostałości pierwiastków w produktach leczniczych (realizowanej zgodnie z rozdziałem 5.20. *Zanieczyszczenia pierwiastkami*, monografiami ogólnymi *Pharmaceutica* (2619) oraz *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034), stosując metodę 2.4.20). Aktualizacji poddano też zapisy dotyczące zasad kontroli endotoksyn bakteryjnych: monografie substancji do celów farmaceutycznych opracowane po wprowadzeniu tego podejścia, nie zawierają badania obecności endotoksyn bakteryjnych, przy czym zagadnienie to regulują wymagania monografii ogólnej *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Z uwagi na wycofanie w Ph. Eur. 10.0 z rozdziału 5.8. *Harmonizacja wymagań farmakopealnych*, szczegółowego omówienia zakresu harmonizacji poszczególnych tekstów podstawowych i monografii substancji pomocniczych podano, że ICH opublikowała specjalne załączniki zawierające informacje na temat takich tekstów, w celu ułatwienia ich implementacji (<https://www.ich.org>). Omawiając wydawnictwo internetowe *Pharmeuropa*, stanowiące ogólnodostępne forum dyskusyjne dla użytkowników Farmakopei Europejskiej, podkreślono konieczność śledzenia publikacji przez producentów i użytkowników substancji, i zgłaszania uwag do zamieszczanych w *Pharmeuropa* projektów monografii.

Teksty podstawowe

Dział „Teksty podstawowe” obejmuje 5 grup tekstów o charakterze ogólnym. Teksty te powoływane są w monografiach przez podanie ich numeru (*kursywą*).

Zapisy rozdziału 1. *Wskazówki ogólne* muszą być stosowane wraz ze wszystkimi tekstami Farmakopei, co jest podkreślone w informacji w dolnej paginie każdej nieparzystej strony Farmakopei. Rozdział ten podaje zasady stosowania wymagań Farmakopei, w tym cytowanych wyrażeń i metod analitycznych, co ułatwia zrozumienie i zapewnia prawidłowe stosowanie tekstów farmakopealnych. W niniejszym wydaniu, wprowadzono uaktualnienia w nomenklaturze stosowanej w części 1.6. *Jednostki międzynarodowego układu (SI) stosowane w Farmakopei i ich porównanie z innymi jednostkami*.

Grupa tekstów „Metody badania” obejmuje, obok wymagań dotyczących stosowanego sprzętu analitycznego, opisy 269 metod badania jakości leków należących do metod o charakterze fizycznym i fizykochemicznym, stosowanych do określenia tożsamości, oznaczeń granicznych zanieczyszczeń, zawartości, badań biologicznych, oznaczeń zawartości metodami biologicznymi, metod farmakognostycznych oraz metod badania postaci leku. W niniejszym wydaniu, wprowadzono 4 nowe rozdziały oraz znowelizowano merytorycznie (*revised*) 11 metod badania, a do 18 tekstów wprowadzono poprawki (*corrected*). Do działu 2.6. *Biologiczne metody badania* wprowadzono 2 nowe teksty: 2.6.35. *Oznaczanie i charakterystyka pozostałości DNA komórek gospo-*

darza, opisujący metody analityczne, które mogą zostać użyte w celu pomiaru zawartości oraz charakterystyki wielkości pozostałości DNA komórek gospodarza w produktach biologicznych wytwarzanych w substratach komórkowych, oraz 2.6.37. *Zasady wykrywania wirusów zewnątrzpochodnych w immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych z zastosowaniem metod hodowlanych*, podający zasady ogólne, które mają zastosowanie do metod hodowlanych użytych w celu izolacji i wykrywania wirusów zewnątrzpochodnych we wszystkich materiałach użytych podczas wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, na wszystkich etapach procesu, włącznie z produktem końcowym. Jednocześnie z Ph. Eur. 10.2 zostały wycofane rozdziały 2.6.24. *Szczepionki wirusowe dla ptaków: badania czynników zewnątrzpochodnych w seriach siewnych* i 2.6.25. *Szczepionki wirusowe żywe dla ptaków: badania czynników zewnątrzpochodnych w seriach produktu końcowego*, a odpowiednie zapisy odnoszące się m.in. do rozdziału 2.6.37 wprowadzono do monografii ogólnej i monografii szczegółowych szczepionek weterynaryjnych (47).

W dziale 2.9. *Metody badania postaci leku* nowym tekstem jest 2.9.49. *Badanie właściwości płynięcia proszku metodami z komorą ścinania*, stanowiący jedną z metod badania, ważnego w projektowaniu postaci leku, procesów oraz urządzeń w produkcji farmaceutycznej, parametru płynięcia proszku, wcześniej opisaną ogólnie w rozdziale 2.9.36 (stąd w FP XII 2020 do tego rozdziału wprowadzono niezbędną aktualizację nazewnictwa). Nowa metoda 2.9.52. *Skaningowa mikroskopia elektronowa* jest dobrze ugruntowaną techniką, coraz częściej używaną do badania i charakteryzowania szerokiego zakresu materiałów do celów farmaceutycznych w postaci stałej, a po zastosowaniu specjalistycznych metod przygotowania próbek, także w postaci półstałej i ciekłej.

Nowelizacje metod badań uwzględniają rozwój wiedzy i technologii lub 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 realizowanych przez Grupę Dyskusyjną Farmakopei (PDG).

Pełna nowelizacja rozdziału 2.2.25. *Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym* ma ułatwić stosowanie tej metody w realizacji PAT, m.in. wprowadza opis zastosowania detektorów UV-Vis w układach chromatograficznych. Zmieniony rozdział 2.4.24. *Identyfikacja i kontrola pozostałości rozpuszczalników* uwzględnia aktualizację nr 6 wytycznej ICH Q3C. Rozdział 2.6.33 ograniczono do badania *pozostałości toksyny krztuscowej*, co uwidoczniło też w zmienionym tytule; badanie jest przeprowadzane *in vitro* używając oznaczenia z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) i jest przeznaczone do oznaczania niezaadsorbowanych oczyszczonych składników krztuscowych. W rozdziale 2.8.25. *Wysokosprawna chromatografia cienkowarstwowa dla substancji i przetworów roślinnych* wprowadzono doprecyzowania w przepisie przygotowania roztworów do wykonania badań oraz zdefiniowano pasmo roztworu badanego opisane jako „równoważne” (*equivalent*). W metodzie 2.9.20. *Zanieczyszczenie cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym*, zmienione zapisy m.in. umożliwiają kontrolę pojemników ze szkła barwnego lub ze szklanego tworzywa, a także płynów zabarwionych lub mętnych. Do niektórych rozdziałów (2.6.8, 2.7.2, 2.7.23, 2.7.35) wprowadzone w Ph. Eur. zmiany miały na celu poprawne, zgodne z międzynarodowym nazewnictwem metrologicznym, zastosowanie pojęcia *precision*.

Układ tekstów w dziale 3. *Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki* został poważnie zmieniony. Został utworzony nowy podrozdział 3.3. *Pojemniki na krew ludzką i jej składniki oraz tworzywa stosowane do ich produkcji; zestawy do transfuzji oraz tworzywa stosowane do ich produkcji; strzykawki*, do którego

przeniesiono z uprzednich podrozdziałów 3.1 i 3.2, po jednoczesnej zmianie numeracji, ww. pojemniki, tworzywa, wyroby, tj. takie które nie mają zastosowania do produktów leczniczych, podlegają więc specjalnym regulacjom, i nie są powoływane w tekstach i monografiach Farmakopei. Rozdziały te, jak zaznaczono w ich wstępie, mają charakter informacyjny.

Wykaz odczynników (4.) zawiera w porządku alfabetycznym (wg nazw polskich) odczynniki, roztwory wzorcowe i buforowe oraz roztwory stosowane w analizie objętościowej w tekstach Farmakopei. Podobnie jak w poprzednich wydaniach FP jako polskojęzycznej wersji Ph. Eur., pod nazwą w języku polskim podana jest nazwa odczynnika angielskojęzyczna, a w przypadku odczynników będących związkami nieorganicznymi, nazwy synonimowe zgodne z nową nomenklaturą zalecaną przez IUPAC. Zgodnie z założeniami Komisji Farmakopei Europejskiej w wykazie tym nie zostały zawarte informacje dotyczące substancji, preparatów i widm porównawczych powoływanych w monografiach, gdyż dane te są dostępne na stronie internetowej (www.edqm.eu). W wykazie zamieszczono również odczynniki potrzebne do wykonania badań opisanych w monografiach narodowych zamieszczonych w FP XII 2020, a niewymienionych w dziale 4 zgodnym z Ph. Eur. (oznakowane OD). W niniejszym wydaniu, jak podano wcześniej, aktualizacji uległy m.in. opisy wypełnień kolumn stosowanych w chromatografii gazowej.

Grupa tekstów 5. *Wymagania ogólne* obejmuje 45 tekstów. W dziale tym znajdują się teksty (11) zawierające wymagania ogólne dotyczące mikrobiologii, w tym metody sporządzania produktów jałowych, kontroli takiego procesu, kryteria akceptacji dla czystości mikrobiologicznej preparatów farmaceutycznych (zależnie od drogi podania), substancji do celów farmaceutycznych, roślinnych produktów leczniczych. Dalsze teksty (13) dotyczą wymagań ogólnych dla produktów biologicznych, w tym monografia wprowadzająca prawidłowe nazewnictwo stosowane w monografiach dla tych produktów. Kolejne teksty dotyczą produktów stosowanych do wytwarzania szczepionek oraz kryteriów i metod oceny bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek. Tekst 5.3. *Analiza statystyczna wyników biologicznych oznaczeń zawartości i badań jakościowych* dostarcza wytycznych do projektowania badań biologicznych opisanych w Farmakopei Europejskiej oraz do analizy otrzymanych wyników (w niniejszym wydaniu wprowadzono aktualizację sposobu łączenia wyników oznaczeń). Pozostałe teksty w tym dziale dotyczą m.in. istotnych zagadnień związanych z kontrolą zanieczyszczeń, pozostałości rozpuszczalników i pierwiastków, wymagań dla wzorców porównawczych, z oceną właściwości funkcjonalnych substancji pomocniczych, a także z zastosowaniem w farmacji chemometrii i technologii z analizą procesu.

W niniejszym wydaniu, w dziale 5 opublikowano jeden nowy rozdział 5.25. *Technologia analizy procesu*, dotyczący łączenia technik analitycznych z procesem technologicznym, w celu zwiększenia kontroli procesu i pogłębienia o nim wiedzy. Należy zaznaczyć, że nie jest celem tego rozdziału przedstawienie specyficznych instrukcji dotyczących wszystkich możliwych czujników stosowanych w technologii analizy procesu, lecz została przedstawiona koncepcja zintegrowania technik analitycznych w środowisku procesu, wraz z zagadnieniami, które należy brać pod uwagę przy zastosowaniu PAT.

Nowelizacja tekstu 5.2.4. *Hodowle komórek do produkcji szczepionek do użytku weterynaryjnego* związana jest m.in. z wprowadzeniem rozdziału 2.6.37 oraz zmianami w 5.2.5. *Postępowanie z czynnikami zewnątrzpochoodnymi w immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych*. Wymagania przedstawione w znowelizowanym rozdziale 5.2.5 mają zastosowanie do materiałów używanych na wszystkich etapach procesu wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, w celu zapewnienia, że produkty te są wolne od czynników zewnątrzpochoodnych.

Decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej, z przyczyn formalnych, tekst 5.8. *Harmonizacja wymagań farmakopealnych* został ograniczony do ogólnych informacji o zasadach procesu harmonizacji i stosowania zharmonizowanych wymagań. Jak wspomniano wcześniej, szczegółowa informacja o zakresie równocześnie zharmonizowanych metod lub wymagań w monografiach szczegółowych będzie dostępna na stronie internetowej ICH (<https://www.ich.org>), zaś w poszczególnych tekstach Farmakopei wprowadzone są odpowiednie oznakowania (informacja przy tytule o zharmonizowaniu tekstu, lub, jeżeli to dotyczy, romby w treści monografii). Należy 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 30 metod badań i 46 monografii szczegółowych substancji pomocniczych.

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 kolejnych 2 monografii TCM.

Monografie ogólne

Dział „Monografie ogólne” obejmuje 21 monografii dotyczących wymagań ogólnych dla różnych typów produktów, podzielonych z uwzględnieniem ich metody wytwarzania, pochodzenia lub obecności czynników ryzyka. Monografie dotyczą aspektów ogólnych, które nie są opisywane w monografiach szczegółowych dla danego typu produktu. O konieczności stosowania wymagań monografii ogólnych przypomina użytkownikom informacja podana w dolnej części każdej strony parzystej Farmakopei oraz na jej trzeciej stronie okładkowej. Teksty te mogą mieć zastosowanie również dla produktów nieopisanych w Farmakopei.

W nowym wydaniu została zmieniona w poważnym zakresie monografia *Vaccina ad usum veterinarium (Szczepionki do użytku weterynaryjnego)* głównie w celu uwzględnienia wymagań dotyczących czynników zewnątrzpochoodnych wg wspomnianego powyżej rozdziału 5.2.5 i, w ten sposób, zaktualizowania i ujednolicenia podejścia do badania czynników zewnątrzpochoodnych w immunologicznych produktach leczniczych weterynaryjnych. W szczególności zawarto odniesienie do zarządzania ryzykiem oraz dozwolono zastosowanie metod hodowlanych lub innych metod umożliwiających wykrycie ww. czynników. Nowe podejście powinno oprócz redukcji całkowitej liczby czynników zewnątrzpochoodnych, ograniczyć jednocześnie liczbę badań *in vivo*. Odwołanie do rozdziałów 5.2.5 i 2.6.37 wprowadzono także do monografii ogólnej *Immunosera ad usum veterinarium*.

Monografie ogólne postaci leku

W dziale „Monografie ogólnych postaci leku” (30 tekstów) poddano nowelizacji monografię *Pulveres perorales (Proszki do ustne)* wprowadzając badanie rozpadu proszków musujących.

Dział rozpoczyna część *Glossa* zawierająca definicje i/lub wyjaśnienia terminów, które można znaleźć w monografiach ogólnych postaci leku lub stosować w powiązaniu z nimi, albo które są użyte w metodach badań postaci leku, lecz nie są w nich wyjaśnione.

Nazewnictwo stosowane w monografiach ogólnych postaci leku uwzględni nazewnictwo zawarte 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 elementów

opakowania, jak pojemniki, zamknięcia i urządzenia dozujące. Polska wersja nazewnictwa, wprowadzana jest systematycznie przez Departament Farmakopei do tej bazy, po zatwierdzeniu merytorycznym przez Komisję Farmakopei, i jest to ogłaszane na stronie internetowej Urzędu w Informacjach Prezesa Urzędu.

Monografie szczegółowe produktów specjalistycznych

Dział ten obejmuje szczepionki stosowane u ludzi (62), szczepionki do użytku weterynaryjnego (83), surowice odpornościowe stosowane u ludzi (8), surowice odpornościowe do użytku weterynaryjnego, preparaty radiofarmaceutyczne (80), nici chirurgiczne stosowane u ludzi (4), nici chirurgiczne do użytku weterynaryjnego (6), substancje i przetwory roślinne (312) oraz preparaty homeopatyczne (43). Większość tych monografii to teksty niezmienione (486) lub wersje z FP XI, znowelizowane w różnym zakresie (106), pozostałe monografie to teksty nowe (6). Do działu wprowadzono w niniejszym wydaniu 1 nową monografię dla szczepionki do użytku weterynaryjnego, 4 monografie dla substancji roślinnych, w tym 2 dla takich substancji stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej, oraz 1 monografię substancji roślinnej do przygotowania preparatów homeopatycznych. Po nowelizacji, monografia dla owocu senezu pod zmienionym tytułem *Sennae fructus*, obejmuje obecnie także odmianę opisaną w wycofanej monografii *Sennae fructus angustifoliae*.

Monografie szczegółowe

Zgodnie z wcześniej przyjętymi zasadami, w Farmakopei Polskiej monografie szczegółowe ułożone są alfabetycznie wg ich nazw łacińskich, stanowiących nazwy międzynarodowe INN lub INN.M, a w przypadku ich braku inne nazwy farmakopealne (w tym nazwy naukowe, nazwy zwyczajowe). Podtytuł monografii stanowi odpowiednik polski nazwy łacińskiej. Zamieszczone zostały także pomocniczo nazwy w wersji angielskiej i francuskiej (*kursywą*).

Należy w tym miejscu przypomnieć, że 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*.

FP XII 2020 obejmuje 1795 monografii szczegółowych dla substancji czynnych i pomocniczych, o charakterze chemicznym (substancje organiczne i nieorganiczne) oraz biologicznym, w tym 15 monografii nowych i 129 znowelizowanych (*revised*) oraz 304 monografii poprawionych (*corrected*), z tym że liczba ta dotyczy takich pozycji w FP (wyjaśnienia podano na str. 36).

Należy podkreślić, że w okresie obowiązywania wydania 9 Ph. Eur. zostało wycofanych z Farmakopei 7 monografii szczegółowych, w tym monografia *Aqua valde purificata* (co związane było z wprowadzeniem do monografii dla wody do wstrzykiwań *Aqua ad iniectabile*, możliwości otrzymywania takiej wody, obok metody destylacyjnej, metodą odwróconej osmozy).

Wśród znowelizowanych monografii należy zwrócić uwagę na takie monografie dla substancji z grupy sartanów: *Candesartanum cilexetili*, *Irbesartanum*, *Losartanum kalicum*, *Olmesar-tanum medoxomilum*, *Valsartanum*, w związku z alertem spowodowanym wykryciem pozostałości genotoksycznych zanieczyszczeń nitrozoaminami w produktach leczniczych zawierających te substancje. Do monografii tych wprowadzono w Ph. Eur. 10.0 odpowiednie zapisy do części monografii „Wytwarzanie” oraz „Badania”, w tym wartości graniczne dla zanieczyszczeń N-nitrozodimetyloaminy oraz N-nitrozodietylaminy. Jednocześnie opracowywana jest metoda 2.4.36 oznaczania pozostałości

nitrozoamin w substancjach czynnych, której projekt opublikowany został w *Pharmaeuropa* 32.2. Zgodnie z harmonogramem działań Komisji Europejskiej w sprawie zanieczyszczeń nitrozoaminami, planowane są dalsze zmiany w wymaganiach farmakopealnych na etapie Suplementu 10.4 (obowiązywać będzie od 1 kwietnia 2021 r.), obejmujące m.in. wprowadzenie odpowiednich zapisów do monografii ogólnej *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034), oraz wymóg ograniczania ww. zanieczyszczeń genotoksycznych do 0,03 ppm.

Wśród nowych pozycji, znajduje się 1 monografia szczegółowa dla produktu leczniczego zawierającego chemicznie zdefiniowaną substancję czynną, tj. pierwsza monografia dla produktu generycznego *Rosuvastatini compressi*.

Monografie narodowe

Dział „Monografie narodowe” w niniejszym wydaniu obejmuje zebrane aktualne teksty opublikowane w poprzednim XI wydaniu FP oraz wprowadzoną do tego wydania, w trybie pilnym spowodowanym szczególną sytuacją epidemiologiczną związaną z zakażeniami koronawirusem powodującym chorobę zakaźną COVID-19, monografię dla etanolowego roztworu antyseptycznego do stosowania na skórę *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum*. Monografia została opracowana dla rekomendowanego przez WHO składu preparatu do dezynfekcji skóry. Wprowadzenie do Farmakopei Polskiej ww. monografii dla etanolowego roztworu antyseptycznego do stosowania na skórę umożliwiło m.in. sporządzanie w aptece ww. preparatu jako „lek apteczny” (zgodnie z definicją w ustawie Prawo farmaceutyczne). Z uwagi na pilną potrzebę wprowadzenia monografii do FP XI, nastąpiło to w formie Informacji Prezesa Urzędu z dnia 11 marca 2020 r. opublikowanej na stronie internetowej Urzędu Rejestracji, z dniem jej obowiązywania w dniu ogłoszenia.

Dział monografii narodowych niniejszego wydania zawiera 62 monografii dla preparatów galenowych w postaci stałej (czopki), półstałej (maści, pasty, mazidła, podłoża maściowe) i płynnej (spirytusy, syropy, krople) oraz 7 narodowych monografii dla substancji, stosowanych w tych preparatach; monografie dla 15 mieszanek ziołowych i 9 substancji roślinnych, wchodzących w ich skład, a także monografię *Aqua pro usu officinale*. Dział zamieszcza również *Zasady tworzenia nazw substancji do celów farmaceutycznych*, tekst dostarczający wskazówek przydatnych w ustalaniu polskich odpowiedników nazw międzynarodowych oraz w tworzeniu nazw międzynarodowych dla substancji występujących w postaci soli lub innych połączeń. W monografii *Leki sporządzane w aptece*, na podstawie zgłoszonych uwag przez użytkowników, zaktualizowano niektóre zapisy odnoszące się do sposobu sporządzania preparatów jałowych. Monografia, wprowadzona do FP w 2017 r., zawiera wymagania dotyczące zarówno sposobu i warunków sporządzania takich leków jak i wymagania uzupełniające dla postaci leku recepturowego. Zapisy tej monografii muszą być stosowane zgodnie z zasadami FP / Ph. Eur., a więc wraz z wymaganiami odpowiednich tekstów podstawowych, jak rozdział 1. *Wskazówki ogólne* oraz metody badań, z monografiami ogólnymi, jak *Pharmaceutica*, a także z monografiami ogólnymi postaci leku. Monografia *Leki sporządzane w aptece* posiada w niniejszym wydaniu XII FP nadal charakter informacyjny.

Aktualne wersje monografii narodowych uwzględniają zmiany wprowadzone w dziale „Zmiany i uzupełnienia” w Suplemencie 2018 FP XI, dotyczące monografii *Glyceroli suppositoria*, *Thymi sirupus compositus* oraz wycofanie *Acidum formicum*, z uwagi na wprowadzenie takiej monografii (nr 2809) w Ph. Eur., a także w Suplemencie 2019 FP XI, odnoszące się do monografii *Thymi extractum fluidum*. Wprowadzono także niezbędne zmiany zgodne z Ph. Eur. (np. nazewnictwo wypełnień kolumn GC, wycofanie odwołań do monografii *Aqua valde purificata*).

Zgodnie z przyjętymi zasadami nowelizacji i tworzenia monografii narodowych, wymagania monografii narodowych są dostosowywane 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 numer strony FP XII 2020, na której opublikowano tekst.

Wykaz dawek, wykazy A, B i N

Zamieszczone w FP XII 2020 wykazy dotyczą wszystkich substancji czynnych opisanych w monografiach szczegółowych opublikowanych w niniejszym wydaniu.

W stosunku do asortymentu ujętego w „Wykazie dawek substancji czynnych” w FP XI, w niniejszej części podstawowej wykaz został poszerzony o 12 substancji czynnych, opisanych w nowych monografiach Ph. Eur. 10.0 – 10.2: *Almotriptani malas*, *Benzydaminii hydrochloridum*, *Donepezili hydrochloridum*, *Donepezili hydrochloridum monohydricum*, *Dronedaroni hydrochloridum*, *Octreotidum*, *Olanzapini embonas monohydricus*, *Prasugreli hydrochloridum*, *Tapentadoli hydrochloridum*, *Tetracainum*, *Topiramatum*, *Vincaminum*.

Należy też podkreślić, że w wykazie nie uwzględniono pozycji wycofanych decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej z Ph. Eur. 9: *Chlorpropamidum*, *Desoxycortoni acetat*, *Dihydroergotamini tartaras*, *Emetini hydrochloridum pentahydricum*, *Oxprenololi hydrochloridum*, a także substancji *Pimobendanum*, której zastosowanie ograniczono do weterynarii.

W aktualnym wykazie uwzględniono zmianę ogłoszoną w Suplemencie 2019 FP XI (w dziale „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej”), w odniesieniu do dawkowania kwasu salicylowego w preparatach o działaniu keratolitycznym.

W niniejszym wydaniu, w tabeli ujednoczono też sposób zapisu dawek w przypadku podania zewnętrznego, gdy zgodnie z zapisami „Wyjaśnienia”, zwykle nie podaje się wartości dawek tylko zakres zalecanych stężeń substancji czynnej w danej postaci leku. Ze względu na specyfikę podania zewnętrznego zwykle nie zamieszcza się wartości dawek maksymalnych, stąd w tabeli obecnie ograniczono zapis dawkowania do dawek zwykle stosowanych.

Opublikowane w tym wydaniu wykazy substancji czynnych wg ich przynależności do grupy środków odurzających (Wykaz N), substancji bardzo silnie działających (Wykaz A) i silnie działających (Wykaz B) obejmują takie wykazy zamieszczone w FP XI, uzupełnione o ww. nowe substancje czynne (przypisane do wykazu B), a także uwzględniające wyżej wymienione wycofania.

Podane w FP XII 2020 wartości dawek oraz przynależność do wykazów A, B i N stanowią wersje obowiązujące i zastępują odpowiednie dane zamieszczone w poprzednich wydaniach FP.

Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej

Dział „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej” dotyczy zmian wprowadzonych do niniejszego wydania w stosunku do FP XI, i obejmuje ujednoczenia polskiego nazewnictwa w rozdziale 2.9.36. *Płynięcie proszku* po wprowadzeniu nowego tekstu 2.9.49. *Badanie właściwości płynięcia proszku metodami z komorą ścinania*; ujednoczenia nazewnictwa stosowanego w badaniu jednolitości dawki dostarczanej w monografiach ogólnych *Nasalia* i *Praeparationes buccales* oraz korektę wprowadzoną do monografii *Ammonii carbonas ad praeparationes homoeopathicas* w zakresie polskiej nazwy, a także omówione powyżej zmiany do monografii *Leki sporządzane w aptece*.

W przypadku tekstów i monografii FP XI, których oryginalne odpowiedniki zostały znowelizowane przez Komisję Farmakopei Europejskiej w Ph. Eur. 10.0 – 10.2, pełna informacja została zamieszczona w części FP XII 2020 *Zawartość Farmakopei Europejskiej wydanie 10.0 z Supplementami 10.1, 10.2* (str. 65).

Skorowidz

Skorowidz zamykający FP XII 2020 odnosi się do działów i monografii opublikowanych w tym wydaniu, i został 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 podziale alfabetycznych (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. Wskazówki dotyczące korzystania ze „Skorowidza” podano na początku tego działu w „Wyjaśnieniach”.