

Farmakopea w czasach pandemii. Monografia *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum*

*Pharmacopoeia In Times Of A Pandemic.
Monograph Solutio Antiseptica Spirituosa Ad Usum Dermicum*

Dr n. farm. Ewa Leciejewicz-Ziemecka

Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: farmakopea, pandemia COVID-19

Streszczenie

Pandemia COVID-19 wpłynęła na wszystkie dziedziny życia. W szczególności instytucje związane ze zdrowiem publicznym bezpośrednio uczestniczą w walce z pandemią lub taką działalność wspomagają; tak jest w przypadku organów farmakopealnych, opracowujących farmakopee, oficjalne wydawnictwa zawierające obowiązujące standardy jakości dla substancji i produktów leczniczych.

Key words: pharmacopoeia, COVID-19 pandemic

Summary

The COVID-19 pandemic has affected all areas of life. In particular, public health institutions are directly involved in fighting the pandemic or supporting such activities, as is the case with pharmacopoeial authorities that develop pharmacopoeia, an official publication containing current quality standards for substances for pharmaceutical use and medicinal products.

Monografia Farmakopei Polskiej *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum*

W dniu 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała skalę zachorowań na ostrą zakaźną chorobę układu oddechowego COVID-19 wywoływaną przez wirusa SARS-CoV-2 za pandemię, w tym też czasie pierwsze przypadki tej choroby stwierdzono na terenie Polski. Konieczność ochrony obywateli przed nie do końca znaną chorobą i jej śmiertelnymi skutkami wymusiła drastyczne ograniczenia zarówno życia codziennego społeczeństwa całego świata, jak i zmiany w funkcjonowaniu wszystkich przedsiębiorstw i instytucji. Szczególną rolę w pandemii, trwającej do dnia dzisiejszego, 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.

W początkowym okresie pandemii Międzynarodowa Federacja Farmaceutyczna (*International Pharmaceutical Federation, FIP*) opublikowała specjalny przewodnik (przetłumaczony przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne), zawierający dostępną w tym czasie wiedzę na temat samej choroby, diagnostyki,

możliwości ograniczania jej rozprzestrzeniania się, a także zalecenia dla farmaceutów jako pracowników służby zdrowia. Dodatkowo, jednym z załączników był *Przewodnik WHO dotyczący sporządzania preparatów dezynfekcyjnych*, zawierający opis dwóch przykładowych preparatów antyseptycznych, w zakresie ich składu i sposobu sporządzania na skalę apteczną. Należy podkreślić, że problem dostępności środków dezynfekcyjnych był jednym z kluczowych zagadnień w pierwszym okresie pandemii. Dezynfekcja, bowiem, obok zaśliniania ust i nosa, a także izolacji, była wówczas i jest nadal powszechnym sposobem walki z wirusem (podobnie było w innych epidemiach jak SARS i MERS). Wzmożone zapotrzebowanie na te środki spowodowały w początkowym okresie pandemii poważne ograniczenia ich dostępności, a niekiedy braki. Czasowym i częściowym rozwiązaniem takiego problemu okazała się możliwość sporządzania preparatów antyseptycznych w aptekach.

Zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne (art. 2 pkt. 10 i 12) w aptecce sporządzane mogą być leki apteczne (zgodnie z recepturą farmakopealną) i leki recepturowe (na podstawie recepty lekarskiej). Aby umożliwić aptekom sporządzanie leku aptecznego o właściwościach antyseptycznych, z inicjatywy i z udziałem środowiska farmaceutycznego, w tym Polskiego To-

warzystwa Farmaceutycznego i Naczelnej Rady Aptekarskiej, rozpoczęto w Urzędzie Rejestracji działania w kierunku opracowania monografii narodowej do Farmakopei Polskiej dla preparatu o ww. rekomendowanym przez WHO składzie. Składniki tego preparatu (etanol 96%, woda utleniona, pomocniczo glicerol) są surowcami farmaceutycznymi dopuszczonymi do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji, co umożliwiło ich dostępność dla aptek, w celu sporządzania leku. Jedynie w przypadku glicerolu, w proponowanej recepturze należało zastąpić glicerol 98%, dostępnym dla aptek glicerolem 85% (uwzględniając też ten fakt w składzie ilościowym), co nie wpłynęło na skuteczność antyseptyczną preparatu.

Ustalono w monografii skład i sposób sporządzania *etanolowego roztworu antyseptycznego do stosowania na skórę (Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum)*:

Glycerolum (85 per centum)	(0497)	16,7 mL
Hydrogenii peroxidum 3 per centum	(0395)	41,7 mL
Ethanolum (96 per centum)	(1317)	833,3 mL
Aqua purificata	(0008)	ad 1000,0 mL
Glicerol rozpuścić w etanolu (96%), dodać roztworu (3%) nadtlenu wodoru, uzupełnić wodą i zmieszać.		

Przygotowanie monografii dla preparatu *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum (Etanolowy roztwór antyseptyczny do stosowania na skórę)* o powyższym składzie wymagało opracowania metod badania kontrolujących prawidłową jakość tego preparatu (potwierdzenie tożsamości i zawartości składników oraz czystości preparatu) wraz z ich walidacją i potwierdzeniem prawidłowości przez drugie laboratorium.

Z uwagi na niezwykle okoliczności związane z pandemią, monografia została opracowana w trybie pilnym, z udziałem ośrodków uniwersyteckich (wydziały farmaceutyczne) w Poznaniu, Wrocławiu i Gdańsku, w pracach uczestniczył i je koordynował Departament Farmakopei. Następnie na wniosek Komisji Farmakopei Urzędu Rejestracji monografia została zatwierdzona przez Prezesa Urzędu, co umożliwiło jej wprowadzenie do Farmakopei Polskiej (wydanie XI).

Nastąpiło to również w szczególnym trybie tj. drogą publikacji na stronie internetowej Urzędu w dniu 11 marca 2020 r. (jednoczesna data obowiązywania) Informacji Prezesa Urzędu wraz z tekstem monografii (<http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-11-marca-20-20-roku-w-sprawie-wprowadzenia-do-farmakopei-polskiej-narodowej>). Dla ułatwienia korzystania z tej monografii jednocześnie opublikowano materiały pomocnicze zawierające teksty powoływanych mono-

grafii i metod. Tym samym stworzona została, w tym bardzo szczególnym okresie, możliwość wykonywania w aptekach preparatu do dezynfekcji skóry.

Dodatkowo Farmakopea okazała się również niezbędna przy sporządzaniu rozcieńczeń etanolu, substancji także rekomendowanej jako dostępny środek antyseptyczny, gdyż zawiera w rozdziale 5.5 tabele alkoholometryczne. Należy też dodać, że powyższe preparaty powinny być przygotowywane zgodnie z narodową monografią *FP Leki sporządzane w aptece*. Monografia zawiera wymagania dotyczące zarówno sposobu i warunków sporządzania takich leków, jak i wymagania uzupełniające dla postaci leku recepturowego. Spełnienie wymagań tej monografii ma zapewnić bezpieczeństwo stosowania przez pacjentów preparatów sporządzanych w aptece.

W działania związane z walką z pandemią COVID-19 od jej pierwszych dni włączyły się wszystkie światowe Farmakopee. Z inicjatywy Farmakopei Amerykańskiej, z udziałem WHO, odbywały się spotkania wirtualne, na których omawiano możliwe wspólne działania, m.in. związane z tworzeniem i dostępnością norm farmakopealnych dla rekomendowanych przeciwwirusowych substancji leczniczych. Państwa-strony *Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej* na organizowanych periodycznie również obecnie spotkaniach, reprezentuje EDQM: Dyrektor EDQM Dr Susanne Keitel oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Europejskiej Pani Cathie Vielle.

Niezależnie od tej aktywności, EDQM podjął szereg inicjatyw wspierających walkę z pandemią, tworząc m.in. specjalny informacyjny portal na stronie internetowej <https://www.edqm.eu/en/edqms-contributions-protection-public-health-covid-19-pandemic-latest-information>, umożliwiając bezpłatny dostęp (po zarejestrowaniu użytkownika) do monografii ogólnych i szczegółowych dla szczepionek stosowanych dla ludzi, czy opracowując i publikując ogólny tekst dla wytwórców szczepionek wektorowych *Recombinant viral vectored vaccines for human use (to support COVID-19 vaccine developers)*. Inicjatywy związane z wymaganiami farmakopealnymi dla szczepionek są niezwykle istotnym elementem w walce z pandemią COVID-19, gdyż opracowanie i wprowadzenie do obrotu szczepionki przeciw tej chorobie okazało się priorytetem, jako podstawowy sposób wygaszenia pandemii

Należy przy tym podkreślić, że Farmakopea Europejska (i Farmakopea Polska) dostarcza w monografii

Vaccina ad usum humanum (0062) wymagania ogólne i metody kontroli jakości szczepionek do stosowania dla ludzi, które odnoszą się i są obowiązujące dla wszystkich produktów tej kategorii, niezależnie czy w Farmakopei jest czy nie ma monografii szczegółowej dla danej szczepionki. Monografia ogólna podaje obowiązujące wymagania dotyczące procesu wytwarzania szczepionek, które mają zapewnić otrzymanie powtarzalnych serii w odniesieniu do serii o udowodnionej skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa dla człowieka; podaje również badania wykonywane podczas kolejnych etapów procesu wytwarzania oraz wymagania dla materiałów wyjściowych.

Prace nad Farmakopeą

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 merytorycznych materiałów do dyskusji i zatwierdzania. Pomimo wszystkich trudności, nie tylko natury technicznej, harmonogram wydawniczy zarówno Farmakopei Europejskiej jak i Farmakopei Polskiej nie uległ zachwianiu.

W 2020 r. na kolejnych sesjach (166-168) Komisji Farmakopei Europejskiej zatwierdzono materiały do kolejnych Suplementów 10.4, 10.5 i 10.6, dyskutowano także nad wieloma istotnymi zagadnieniami jak kontrola w Ph. Eur. genotoksycznych zanieczyszczeń nitrozoaminami, monografia dla tlenu medycznego 98%, koncepcja monografii szczegółowych dla produktów końcowych z substancją chemiczną. Rozwój pandemii wskazuje na to, że ten tryb pracy będzie kontynuowany również w obecnym 2021 r., choć członkowie KFEur podkreślają, że jest to w przypadku prac nad Farmakopeą, tryb z konieczności. Aby usprawnić prace nad Farmakopeą Europejską, od marca 2020 r. odbywają się cyklicznie (obecnie comiesięczne) spotkania wirtualne przedstawicieli narodowych organów farmakopealnych, na których omawiane są i ustalane bieżące zagadnienia merytoryczne i techniczne.

Również prace nad Farmakopeą Polską musiały ulec niezbędnej reorganizacji. Jak wspomniano wcześniej posiedzenia Komisji Farmakopei i jej grup eksperckich przygotowywane są i prowadzone przez Depar-

tament Farmakopei w formie wideokonferencji, i aby zapewnić ich sprawny przebieg (w przypadku grup eksperckich omawiane są liczne monografie i rozdziały) na posiedzenia przekazywane są materiały po wstępnych weryfikacjach i ustaleniach.

Należy też podkreślić, że w okresie początkowym trwania pandemii w marcu 2020 r. rozpoczął się jednocześnie proces przygotowania do druku (tzw. skład drukarski) wersji książkowej oraz wersji elektronicznej materiałów *nowego kumulatywnego wydania XII Farmakopei Polskiej (część podstawowa FP XII 2020)*, prowadzony w Departamencie Farmakopei we współpracy z wyłonionym w procedurze przetargowej wydawnictwem Dragon Sp. z o.o. Materiał trzytomowej części podstawowej obejmuje prawie 5000 stron wersji książkowej, a więc proces przygotowania do druku był poważnym wyzwaniem merytorycznym (w tym zatwierdzanie materiałów przez Komisję Farmakopei) i logistycznym. Pomimo licznych ograniczeń technicznych, prace przebiegały sprawnie i materiał był gotowy do druku we wrześniu 2020 r., podobnie jak sam druk książek FP XII 2020 oraz przygotowanie wersji elektronicznej zakończyły się w planowanym terminie. Wydanie to jest 16, coroczną, publikacją Farmakopei Polskiej w Urzędzie Rejestracji i jest polską wersją materiałów Farmakopei Europejskiej obowiązujących w roku 2020, a także tradycyjnie zawiera wymagania narodowe, w tym wprowadzoną do FP w trybie pilnym ww. monografię dla etanolowego roztworu antyseptycznego do stosowania na skórę. W trzech tomach tego dzieła, opublikowanych jest ponad 2500 monografii, 380 tekstów podstawowych (w tym metod badań) oraz 2800 odczynników. Wagę tego wydawnictwa w systemie ochrony zdrowia podkreśla *Przedmowa Ministra Zdrowia Dr Adama Niedzielskiego oraz Wprowadzenie Prezesa Urzędu Dr Grzegorza Cessaka*, otwierające to naukowo – regulacyjne dzieło.

Data, od której obowiązują wymagania określone w FP XII 2020 w zakresie wymagań narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Farmakopei Europejskiej: „Monografie narodowe”, „Wykaz dawek” i „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”, jest dzień 1 stycznia 2021 r. Wyjątek stanowią dane ujęte w „Wykazie dawek” i w „Wykazie substancji silnie działających (Wykaz B)” dla nowych pozycji, tj. *Almotriptani malas*, *Benzylidamini hydrochloridum*, *Donepezili hydrochloridum*, *Donepezili hydrochloridum monohydricum*, *Dronedaroni hydrochloridum*, *Octreotidum*, *Olanzapini embonas monohydricus*, *Prasugreli hydro-*

chloridum, Tapentadoli hydrochloridum, Tetracainum, Topiramatum, Vincaminum, które obowiązują od dnia 1 czerwca 2021 r.

Powyższe informacje zostały ogłoszone w Komunikacie Prezesa Urzędu z dnia 1 grudnia 2020 r. w *Dzienniku Urzędowym Urzędu Rejestracji*, dostępnym na stronie internetowej Urzędu (Biuletyn Informacji Publicznej). Natomiast w przypadku wymagań FP XII 2020 zgodnych z Farmakopeą Europejską (10.0-10.2), obowiązują one od dat określonych w odpowiednich Rezolucjach Rady Europy, co omówione jest w zamieszczonej jednocześnie na stronie internetowej Urzędu *Informacji Prezesa Urzędu* (AKTUALNOŚCI). Szczegółowe omówienie zawartości każdej kolejnej publikacji Farmakopei Polskiej, w tym FP XII 2020 podane jest każdorazowo we „Wstępie” do publikacji, który dostępny jest również poprzez stronę internetową (zakładka FARMAKOPEA).

W zakresie opublikowanych materiałów, FP XII 2020 zastępuje dotychczasowe wydania Farmakopei Polskiej i obowiązywać będzie przez kolejne 3 lata wraz z Suplementami 2021 i 2022. Jednocześnie aktualizowana będzie corocznie wersja elektroniczna FP (zawsze jako wersja kumulatywna).

W związku z taką koniecznością, od września 2020 r. trwają prace nad przygotowaniem do publikacji Suplementu 2021 FP XII, który zawierać będzie około 365 polskojęzycznych wersji tekstów Ph. Eur., obowiązujących w 2021 r. Planowane jest rozpoczęcie procesu wydawniczego w kwietniu i zakończenie w listopadzie br.

Podsumowanie

Zgodnie z zapisami Farmakopei Europejskiej *Celem Farmakopei Europejskiej jest polepszenie zdrowia publicznego przez dostarczanie uznanych wspólnych standardów jakości produktów leczniczych i ich składników. Standardy te muszą być odpowiednie, aby służyć jako podstawa dla bezpiecznego użycia produktów leczniczych przez pacjentów. Ponadto, ich utworzenie ułatwia swobodny przepływ produktów leczniczych w Europie i poza Europą.*

Z uwagi na wciąż trwający stan pandemii, dostępność do produktów leczniczych (w tym szczepionek) o prawidłowej, najwyższej jakości, wydaje się jeszcze bardziej istotna. Stąd podejmowane są wciąż wysiłki przez organy farmakopealne, aby w tym szczególnym okresie prace nad opracowywaniem i publikacją jakościowych standardów w Farmakopei przebiegały sprawnie i efektywnie.

Należy jeszcze raz podkreślić, że Farmakopea stoi na straży bezpieczeństwa stosowania zarówno produktów leczniczych wytwarzanych na skalę przemysłową, jak i sporządzanych w aptece, poprzez zapewnienie ich prawidłowej jakości.

Piśmiennictwo: u Autorki