

**PROTOKÓŁ NR 1/2016/6**  
**Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH**  
**KOMISJI FARMAKOPEI**  
**W DNIU 21 STYCZNIA 2016 R.**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 2/2015/5 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 8 grudnia 2015 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Suplementu 8.7 Farmakopei Europejskiej dalszej części polskojęzycznej wersji nowego tekstu podstawowego 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych* (od części 1-3-2-3) przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2016 do Farmakopei Polskiej wydanie X.
5. Wolne wnioski.

**Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:**

Przewodniczący	- prof. dr hab. Zbigniew Fijałek
Zastępca Przewodniczącego	- prof. nadzw. dr hab. Anna Gumieniczek
Członkowie:	- prof. dr hab. Tomasz Bączek
	- prof. nadzw. dr hab. Jan Maurin

**Nieobecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:**

prof. dr hab. Zenon Kokot, prof. dr hab. Jerzy Łukasiak

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

Dyrektor Departamentu Farmakopei	- Ewa Leciejewicz-Ziemecka
Departament Farmakopei	- Elżbieta Sadowska

**Omówienie przebiegu posiedzenia:**

Ad 1) Posiedzenie otworzył Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek witając przybyłych. W imieniu Urzędu zebranych powitała Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka.

Dyrektor Departamentu Farmakopei, w imieniu Prezesa Urzędu, przekazała Członkom Grupy elektroniczną wersję wydania X Farmakopei Polskiej, informując, że obejmuje ona część podstawową FP X 2014, zaktualizowaną o materiały Suplementu 2015 FP X. Jednocześnie dodała, że w dystrybucji wersja elektroniczna FP X jest dostępna w komplecie z Suplementem 2015 FP X.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 2/2015/5 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 8 grudnia 2015 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na posiedzeniu w dniu 8 grudnia 2015 r. rozpoczęto omawianie polskojęzycznej wersji nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Suplemencie 8.7 Farmakopei Europejskiej 5.21. *Chemometric methods applied to analytical data (Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych)*.

Na niniejszym posiedzeniu kontynuowano, od części 1-3-2-3 weryfikację ww. tekstu, stosując ustalone na ww. posiedzeniu specjalistyczne nazewnictwo; tekst omówiono szczegółowo do części 2-3-3 (*Aspekty krytyczne*) włącznie. Ustalenia zostaną wprowadzone w Departamencie Farmakopei.

#### USTALENIA

Str. 12, wiersz 22-24 powinno być: „musi być większa, kiedy interferujące zmienności pozyskuje się losowo, w przeciwieństwie do sytuacji, gdy główne interferencje są znane i mogą być różnicowane zgodnie ze statystycznym planem eksperymentów”.

Str. 13, wiersz 1 powinno być: „możliwą liczbę próbek konieczną do opisanego zakresu kalibracji można oszacować”.

Str. 13, wiersz 4-5 powinno być: „Jednak w przypadku dużej liczby reprezentatywnych próbek, im większy zbiór testowy (powyżej 40%) tym bardziej wiarygodnie można oszacować zdolność przewidywania”.

Str. 13, wiersz 9 powinno być: „Walidacja zgodna z zaleceniami regulacyjnymi”.

Str. 13, wiersz 10-11 powinno być: „opisane w przyjętych międzynarodowych wytycznych i dotyczą walidacji metod analitycznych”.

Str. 13, wiersz 19-20 powinno być: „najbardziej krytycznymi parametrami są specyficzność i odporność na niewielkie zmiany. Jeżeli nie są one brane pod uwagę”.

Str. 13, wiersz 26-27 powinno być: „wielkość cząstek, zawartość wilgoci itp.), należy również uwzględnić uzasadnienie dla tych parametrów”.

Str. 13, wiersz 28-30 powinno być: „powinien opierać się na względach logistycznych (np. materiały przetwarzane w sposób zbliżony jak w rozpatrywanym procesie, w szczególności te o podobnym wyglądzie), względach chemicznych (np. materiały o podobnej budowie) oraz względach fizycznych, jeżeli są istotne”.

Str. 13, wiersz 31 - str. 14, wiersz 1 powinno być: „zdefiniowaniu tego zbioru materiałów, należy udowodnić zdolność dyskryminacyjną metody chemometrycznej do ich odrzucania”.

Str. 14, wiersz 2 powinno być: „opisujący typową dla materiału zmienność”.

Str. 14, wiersz 5 powinno być: „mogą potencjalnie wpływać na identyfikację”.

Str. 14, wiersz 6-7 powinno być: „możliwość zaburzenia modelu, konieczne jest przeprowadzenie ponownej walidacji specyficzności. Ta ponowna walidacja może ograniczać się do nowego elementu i niekoniecznie wymaga objęcia nią pełnego zbioru elementów, którego nie wszystkie składniki mogą podlegać zmianie”.

Str. 14, wiersz 11-12 powinno być: „poprzez zmianę do protokołu walidacyjnego, co niekoniecznie wymaga pełnej ponownej walidacji modelu chemometrycznego”.

Str. 14, wiersz 13-14 powinno być: „W celu oceny specyficzności, analizuje się liczbę błędów fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych, klasyfikując zbiór testowy”.

Str. 14, wiersz 15 powinno być: „*Odporność na niewielkie zmiany*”.

Str. 14, wiersz 16-17 powinno być: „W celu zwalidowania odporności na niewielkie zmiany, powinien być brany pod uwagę pełny zbiór parametrów krytycznych (np. parametry procesu”.

Str. 14, wiersz 18-22 powinno być: „Wiarygodność metody analitycznej powinna być weryfikowana poprzez zmiany tych parametrów. Może być także korzystne zastosowanie planu eksperymentów (DoE) do oceny metody.

W celu oceny odporności na niewielkie zmiany, można analizować liczbę poprawnych klasyfikacji, poprawnych odrzuceń, błędów fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych,

otrzymanych podczas klasyfikacji próbek, uwzględniając warunki odporności na niewielkie zmiany.”

Str. 14, wiersz 25 powinno być: „Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione, należy rozważyć następujące parametry walidacji”.

Str. 15, wiersz 2-3 powinno być: „Walidacja liniowości jest wykonywana przez korelację wyników uzyskanych za pomocą modelu chemometrycznego z wynikami analitycznymi metody porównawczej”.

Str. 15, wiersz 4 powinno być: „spełniona dla specjalnie wybranego zbioru”.

Str. 15, wiersz 5-6 powinno być: „walidacja krzyżowa typu ‘wyrzuć podzbiór próbek’ (*‘leave-subset-out’*)”.

Str. 15, wiersz 8 powinno być: „współczynnika kierunkowego”.

Str. 15, wiersz 10 powinno być: „Zakres wartości porównawczych”.

Str. 15, wiersz 13 powinno być: „kryteria akceptacji dla dokładności i precyzji muszą być spełnione”.

Str. 15, wiersz 16-17 powinno być: „przy użyciu modelu chemometrycznego z wynikami uzyskanymi metodą porównawczą”.

Str. 15, wiersz 18 powinno być: „W ocenie dokładności modelu”.

Str. 15, wiersz 20 powinno być: „zastąpić oceny z użyciem niezależnego zbioru testowego”.

Str. 15, wiersz 22-23 powinno być: „Walidację precyzji metody analitycznej wykonuje się poprzez ocenę odchylenia standardowego wyników uzyskanych z użyciem modelu chemometrycznego”.

Str. 15, wiersz 24 powinno być: „powtarzalność (wielokrotne pomiary tej samej próbki przez tą samą osobę w ten sam dzień) i precyzję pośrednią (wielokrotne pomiary tej samej próbki przez inną osobę w inne dni)”.

Str. 15, wiersz 27 – str. 16, wiersz 1 powinno być: „*Odporność na niewielkie zmiany*

Do walidacji odporności na niewielkie zmiany stosują się te same zasady jak podano dla metod jakościowych. Należy zwrócić dodatkowo uwagę, aby poddać analizie wpływ na dokładność i precyzję modelu chemometrycznego jakichkolwiek parametrów istotnych dla odporności na niewielkie zmiany.”.

Str. 16, wiersz 1-2 powinno być: „użycie planu eksperymentów może być pomocne w ocenie tych parametrów”.

Str. 16, wiersz 3-4 powinno być: „stosując próbki zawierające analit o stężeniu poza zakresem metody”.

Str. 16, wiersz 5 powinno być: „takie próbki są jednoznacznie rozpoznane przez model jako obiekty odległe”.

Str. 16, wiersz 8-9 powinno być: „Poniżej omówiono niewyczerpująco zbiór metod chemometrycznych. Schemat wybranych metod został przedstawiony na ryc. 5.21.-2.”.

Str. 17, wiersz 1 powinno być: „*ANALIZA GŁÓWNYCH SKŁADOWYCH*”.

Str. 17, wiersz 3-5 powinno być: „Złożoność informacji zawartych w dużych zbiorach lub tabelach danych utrudnia ich interpretację przez człowieka bez dodatkowych metod wspomagających. Analiza głównych składowych (*principal components analysis*, PCA) jest metodą projekcji stosowaną w celu wizualizacji głównej zmienności danych.”.

Str. 17, wiersz 8 powinno być: „PCA ukazuje w zbiorze danych tendencje rozkładu próbek lub ich grupowanie.”.

Str. 17, wiersz 9-10 powinno być: „wykorzystana do oszacowania ilości użytecznej informacji, zawartej w tabeli danych, w przeciwieństwie do szumu czy nieistotnej zmienności”.

Str. 17, wiersz 12 powinno być: „Podstawy”.

Str. 17, wiersz 13 powinno być: „PCA jest liniową metodą rzutowania danych (projekcji), która kompresuje dane poprzez ich rozkład”.

Str. 17, wiersz 15 powinno być: „wektorów (przypadki - *scores*) i wierszy ortonormalnych wektorów (ładunki - *loadings*). Główne składowe (*principal components*, PC)”.

Str. 17, wiersz 18-19 powinno być: „Związki pomiędzy próbkami są ukazywane przez ich rzutowanie (przypadki) na PC”.

Str. 17, wiersz 21-24 powinno być: „Tabela danych wyjściowych jest przekształcana w nową przeorganizowaną macierz danych, której struktura ujawnia relacje pomiędzy wierszami i kolumnami, które mogą być ukryte w wyjściowej macierzy (ryc. 5.21.-3). Nowa struktura tworzy „wyjaśnioną” część wyjściowych danych.”.

Str. 18, wiersz 3-4 powinno być: „*Geometryczne przedstawienie trzech różnych zbiorów danych X. Po lewej stronie obiekty wykreślono w przestrzeni wielowymiarowej*”.

Str. 18, wiersz 7-9 powinno być: „Podstawowym założeniem jest zastąpienie złożonej tabeli danych przez prostszy wariant o mniejszej wymiarowości, lecz wciąż opisujący wyjściowe dane wystarczająco dobrze, aby uznać go za dobre przybliżenie (ryc. 5.21.-4). Wydobywanie informacji”.

Str. 18, wiersz 10 powinno być: „obejmuje eksplorację zmienności pomiędzy próbkami”.

Str. 18, wiersz 13 powinno być: „definiuje punkt w wielowymiarowej przestrzeni”.

Str. 18, wiersz 14-15 powinno być: „zlokalizowane w tej samej powierzchni lub w tej samej objętości”.

Str. 18, wiersz 16 powinno być: „próbki blisko siebie”.

Str. 19, wiersz 3 powinno być: „macierz danych wyjściowych”.

Str. 19, wiersz 4 powinno być: „macierz przypadków”.

Str. 19, wiersz 5 powinno być: „macierz ładunków”.

Str. 19, wiersz 11 powinno być: „wartości przypadków dla nieznannej próbki”.

Str. 19, wiersz 13 powinno być: „*Rozkład macierzy danych X w analizie głównych składowych (PCA)*”.

Str. 19, wiersz 21 powinno być: „opisują największą zmienność danych”.

Str. 19, wiersz 22-23 powinno być: „Zwykle, tylko pierwsze PC zawierają stosowną informację, a kolejne PC z większym prawdopodobieństwem opisują szum.”.

Str. 19, wiersz 28 powinno być: „Reszty  $\hat{E}$  zawierają zmienność niewłączoną do modelu”.

Str. 20, wiersz 2 powinno być: „korzyść z uproszczenia będzie sprowadzała się”.

Str. 20, wiersz 4 powinno być: „kompromisem pomiędzy prostotą, odpornością na niewielkie zmiany, a jakością”.

Str. 20, wiersz 8-9 powinno być: „jest miarą jak dobrze model opisuje wyjściową zmienność danych. Wyraża proporcję struktury danych ujawnionej przez model. Całkowita wariancja reszt i całkowita wyjaśniona wariancja, wskazuje jak dobrze model jest dopasowany do danych.”.

Str. 20, wiersz 10 powinno być: „całkowitej wariancji reszt”.

Str. 20, wiersz 11 powinno być: „opisują większość zmienności danych”.

Str. 20, wiersz 12 powinno być: „wariancja reszt spada do zera; w przeciwnym przypadku, zwykle oznacza to, że dane zawierają dużą ilość szumu. Może to również oznaczać”.

Str. 20, wiersz 14 powinno być: „Zmienne o małej wariancji reszt i dużej wariancji wyjaśnionej”.

Str. 20, wiersz 18-19 powinno być: „można je pominąć w nowych obliczeniach, co może prowadzić do modelu bardziej dopasowanego do celu”.

Str. 20, wiersz 24-25 powinno być: „PCA opisuje główną zmienność w zbiorze danych. Dlatego, porównywalnie mniejsza zmienność może być nierozróżnialna”.

Str. 20, wiersz 28-29 powinno być: „PCA jest metodą bez nadzoru i dlatego jest przydatnym narzędziem eksploracyjnej analizy danych”.

Str. 21, wiersz 1-3 powinno być: „W eksploracyjnej analizie danych modelowania PCA można użyć jednokrotnie do całej tabeli danych. Jednak, w celu bardziej dokładnego

ustalenia, gdzie pojawia się nowa zmienność, można użyć rozwijającą analizę czynnikową (*evolving factor analysis*, EFA)”.

Str. 21, wiersz 7-8 powinno być: „Zdolność PCA do wychycenia największej zmienności w pierwszych głównych składowych pozwala następnie na regresję”.

Str. 21, wiersz 11-12 powinno być: „PCA jest stosowana w wielowymiarowej statystycznej kontroli procesów (*multivariate statistical process control*, MSPC) do połączenia wszystkich dostępnych danych w pojedynczy ślad”.

Str. 21, wiersz 14-15 powinno być: „Oprócz jednoparametrowych kart kontrolnych”.

Str. 21, wiersz 19 powinno być: „MIARY POMIĘDZY OBIEKTAMI”.

Str. 21, wiersz 24-25 powinno być: „narzędziem statystycznym używanym do porównania danych i ustalenia stopnia ich podobieństwa, zakładając, że zbiory danych mają ten sam wymiar”.

Str. 21, wiersz 27 powinno być: „oblicza się dla dopasowania w oparciu o następującą zasadę”.

Str. 22, wiersz 3-4 powinno być: „Przykłady wyników korelacji przedstawione poprzez dopasowanie kształtów”.

Str. 22, wiersz 6-7 powinno być: „Korelacja jest wykorzystywana do porównania zbiorów danych z użyciem jednego z następujących sposobów”.

Str. 22, wiersz 9-10 powinno być: „porównanie jednej lub kilku wybranych próbek, reprezentowanych przez wektory, z biblioteką danych porównawczych (z grupy lub klasy)”.

Str. 22, wiersz 11 powinno być: „Dane porównawcze mogą być średnią grupy o typowej charakterystyce”.

Str. 22, wiersz 18-19 powinno być: „będą skupiały się w grupy lub klastry. Pomiar odległości pomiędzy punktami będzie wyrażać stopień podobieństwa pomiędzy obiektami”.

Str. 22, wiersz 21-22 powinno być: „Podano następujące algorytmy, aby przedstawić w jaki sposób można porównać obiekty”.

Str. 23, wiersz 1 i cały rozdział powinno być: „Odległość euklidesowa”.

Str. 23, wiersz 8-9 powinno być: „co może być opisane poniższą macierzą”.

Str. 23, wiersz 13-14 powinno być: „drugi człon równania jest transponowany”.

Str. 23, wiersz 24 – str. 24, wiersz 1 powinno być: „gdzie  $X_c$  jest macierzą  $n \times m$  centrowaną przez średnią każdej kolumny. Dlatego macierz  $C_x$  jest macierzą kwadratową, która zawiera na przekątnej wariancję każdej zmiennej, a po obu stronach przekątnej kowariancję”.

Str. 24, wiersz 6-7 powinno być: „Liczba zmiennych lub głównych składowych użyta do obliczenia odległości oznaczona jest jako  $p$ , a  $n$  to liczba obiektów w grupie”.

Str. 24, wiersz 15 powinno być: „parametry regresji wielowymiarowego modelu”.

Str. 24, wiersz 19 powinno być: „Punkty o dużych wartościach efektu dźwigni mają istotny wpływ na model”.

Str. 25, wiersz 6 powinno być: „wzajemnej ortogonalności pomiędzy PC i uszeregowanie PC”.

Str. 25, wiersz 7 powinno być: „uzyskanie redukcji danych”.

Str. 25, wiersz 9-11 dodać: „Jeżeli użyje się wystarczającą liczbę PC do dokładnego wymodelowania danych, odległość euklidesowa punktów do środka zbioru danych będzie identyczna, po obliczeniu w przestrzeni przypadków PC lub w przestrzeni współrzędnych zmiennych wyjściowych”.

Str. 25, wiersz 12 powinno być: „wydobywa ukryte zmienne”.

Str. 25, wiersz 15 powinno być: „przestrzeń danych wyjściowych czy przestrzeń PC”.

Str. 25, wiersz 17 powinno być: „można obliczyć jak odległości euklidesowe”.

Str. 25, wiersz 21 i str. 26, wiersz 18 powinno być: „Podstawy”.

Str. 25, wiersz 23-24 powinno być: „wstępnie zidentyfikowanych w zbiorze danych jest określone poprzez wynik klasyfikacji”.

Str. 25, wiersz 27 powinno być: „gdzie  $\pi_K$  to *prior* prawdopodobieństwo grupy  $K$ ”.

Str. 26, wiersz 1 powinno być: „*Aspekty krytyczne*”.

Str. 26, wiersz 4-5 powinno być: „wymagane jest oszacowanie dużo większej liczby parametrów, co powinno mieć miejsce, gdy jest dostępny wystarczająco liczny zbiór danych”.

Str. 26, wiersz 7 powinno być: „*Potencjalne zastosowania*”.

Str. 26, wiersz 10 powinno być: „*NIEZALEŻNE MODELOWANIE ANALOGII KLAS*”.

Str. 26, wiersz 12-13 powinno być: „Niezależne modelowanie analogii klas (*soft independent modelling of class analogy*, SIMCA) jest metodą klasyfikacji danych z nadzorem”.

Str. 26, wiersz 19 powinno być: „Najpierw, dla poszczególnych klas ustala się modele PCA”.

Str. 26, wiersz 21-22 powinno być: „odrębny model głównych składowych. Liczba istotnych głównych składowych może być ustalona osobno dla każdej grupy obiektów. Zgodnie z tą procedurą”.

Str. 27, rycina 5.21-6 powinno być: „obiekt klasy 2”.

Str. 27, rycina 5.21-6 powinno być: „obiekty testowe mogące należeć do obu klas”.

Str. 27, wiersz 6-8 powinno być: „*Rycina przedstawiająca cztery możliwości klasyfikacji obiektu testowego w dwuklasowej analizie SIMCA ( $\square$  = nieznaną próbkę podlegającą klasyfikacji,  $\Delta$  = próbka klasy 1,  $\circ$  = próbka klasy 2)*”.

Str. 27, wiersz 13 powinno być: „Przykładowo, cząsteczka może mieć kilka grup chemicznych”.

Str. 27, wiersz 14-15 powinno być: „Dlatego, grupowanie takich danych w chemiczne podgrupy prowadzi do ich nakładania się, ponieważ ich pełne rozdzielenie nie jest możliwe”.

Ad 5) Ustalono termin kolejnego posiedzenia Grupy, na którym omawiana będzie dalsza część tekstu 5.21., na dzień 18 lutego 2016 r.

Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za przybycie i merytoryczną dyskusję.

Przewodniczący  
Grupy eksperckiej ds. Metod  
Fizykochemicznych KF



Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek