

**PROTOKÓŁ NR 1/2017/8
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI
I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 31 STYCZNIA 2017 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 3/2016/7 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 30 listopada 2016 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznych wersji niżej wymienionych znowelizowanych tekstów podstawowych (zmiany do omówienia zaznaczone linią na marginesie), opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 9.0 i 9.2, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI.

TEKSTY PODSTAWOWE

- 2.6.27. Kontrola mikrobiologiczna preparatów komórkowych ^{II (9.2)}
- 2.6.30. Badanie aktywacji monocytów ^{II (9.2)}
- 5.2.3. Substraty komórkowe do produkcji szczepionek stosowanych u ludzi ^{II (9.0)}
5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w sprawie tekstów wymienionych w porządku obrad posiedzenia.
6. Wolne wnioski.

Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei:

Przewodniczący	- prof. dr hab. Jan Ludwicki
Zastępca Przewodniczącego	- prof. nadzw. dr hab. Bożenna Bucholc
Członkowie:	- prof. nadzw. dr hab. Ewa Augustynowicz
	- dr Paulina Górka
	- prof. nadzw. dr hab. Wiesława Janaszek-Seydlitz
	- dr hab. Anna Lutyńska
	- prof. dr hab. Kazimierz Madaliński

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

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

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad 1) Posiedzenie otworzyli, witając zebranych, Przewodniczący Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zmian.

Ad 3) Protokół nr 3/2016/7 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 30 listopada 2016 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu kontynuowano weryfikację polskojęzycznych wersji monografii, które zamieszczone zostaną w części podstawowej kumulatywnego wydania XI Farmakopei Polskiej (FP XI 2017). FP XI 2017 zawierać będzie materiały Ph. Eur. 9.0 z Supplementami 9.1 i 9.2 oraz wymagania narodowe (monografie szczegółowe i ogólne, „Wykaz dawek”, „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”).

Poniższe zgłoszone uwagi merytoryczne i redakcyjne oraz dalsze ujednolicenia redakcyjne i nomenklaturowe, zgodne z wcześniej przyjętymi ustaleniami oraz zasadami zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Ph. Eur.” zostaną wprowadzone przez Departament Farmakopei.

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

2.6.27. Kontrola mikrobiologiczna preparatów komórkowych

Cały tekst:

shelf-life – okres ważności;

transport media – podłoża transportowe;

Str. 2, wiersz 2 – 6 powinno być: „Ze względu na ograniczenia związane z użyciem jednego dawcy lub ze zdolnością procesu wytwarzania, objętość próbki dostępnej do badania pod koniec procesu wytwarzania może być ograniczona. Jednakże, w celu uwzględnienia błędu przy pobieraniu próbki, który może prowadzić do niewykrycia zanieczyszczenia mikrobiologicznego, wielkość próbki musi być wystarczająca, aby zapewnić odpowiednią czułość i swoistość wybranej metody badania.”

Str. 2, wiersz 18 – 19 powinno być: „Następujące metody postępowania mogą zostać użyte do kontroli mikrobiologicznej: zautomatyzowane metody oparte na wzroście drobnoustrojów (...)”.

Str. 3, wiersz 5 – 6 powinno być: „Jeżeli preparaty komórkowe mają ograniczony okres ważności, w uzasadnionych przypadkach wyniki "ujemny w hodowli" mogą być wykorzystane jako odczyty.”

Str. 4, wiersz 3 powinno być: „3-1-2. Przydatność metody”

Str. 4, wiersz 4 – 5 powinno być: „Układ badania jest walidowany z uwzględnieniem specyficzności (brak wyników fałszywie dodatnich), czułości, powtarzalności i odporności na niewielkie zmiany.”

Str. 7, wiersz 30 – 32 powinno być: „Czułość tych metod musi być zwalidowana biorąc pod uwagę czas podwojenia drobnoustrojów potencjalnie zanieczyszczających podczas inkubacji wstępnej.”

2.6.30. Badanie aktywacji monocytów

Str. 2, wiersz 31 – 33, powinno być: „Wartość odcięcia jest wyrażona w jednostkach odpowiednich do sposobu wykrywania wybranego wskaźnika (np. w teście immunoenzymatycznym ELISA stosuje się gęstość optyczną).”

Str. 4, wiersz 29 – 32 powinno być: „Jeżeli mieszaniny komórek są użyte do wykrycia zanieczyszczeń innych niż endotoksyny, należy je kwalifikować, jak podano w części 6-3. Efekt uśredniania, jeżeli komórki są połączone, jest uwzględniony przy ustalaniu decyzji spełnienia/niespełnienia specyfikacji dla danego produktu.”

Str. 6, wiersz 15 i 16 powinno być: \log_{10} dawki.

Str. 7, wiersz 18 – 20 powinno być: „Jeżeli zawartość pirogenów w produkcie jest samoistnie wysoka, bardziej odpowiedni może być, np. model linii równoległych dla krzywych dawka-odpowieź serii badanej i serii porównawczej.”

Str. 7, wiersz 30 – 34 powinno być: „Jeżeli takie serie nie są dostępne, wstępne badanie obejmuje walidację układu badania przy użyciu co najmniej 2 ligandów innych niż endotoksyny dla receptorów toll-podobnych, np. peptydoglikanów, kwasów lipotejchojowych, syntetycznych lipoprotein bakteryjnych, flageliny i nieoczyszczony wyciąg z całych komórek bakteryjnych, z których co najmniej jeden ma być celowo dodany do preparatu badanego.”

Str. 13, wiersz 1 – 6 powinno być: „Roztwory A, B i C są roztworami serii wzorcowej rozcieńczonymi zgodnie ze współczynnikami rozcieńczenia f_1 , f_2 i f_3 , określonymi w badaniu czynników zakłócających.

Roztwory D, E i F są roztworami preparatu badanego rozcieńczonymi zgodnie ze współczynnikami rozcieńczenia f_1 , f_2 i f_3 , określonymi dla serii wzorcowej w badaniu czynników zakłócających.”

Str. 16, wiersz 21 – 23 powinno być: „Dlatego zaleca się przeprowadzenie badania walidacji krzyżowej metodą MAT wraz z doświadczalną walidacją badania endotoksyn bakteryjnych (test LAL), stosując te same 3 serie. Walidację krzyżową należy powtórzyć na 3 seriach, jeżeli ważne parametry procesu uległy zmianom, które pozwalają przypuszczać, że nie można wykluczyć potencjalnego zanieczyszczenia pirogenami innymi niż endotoksyny.”

5.2.3. Substraty komórkowe do produkcji szczepionek stosowanych u ludzi

Str. 3 wiersz 18 – 21 powinno być: „Dla każdego produktu przygotowanego z użyciem linii komórek, konieczne jest wykazanie, że można uzyskać powtarzalny produkt z komórek pochodzących z poziomu pasażowania i/lub poziomu podwajania liczby, na początku i na końcu zamierzonego okresu użycia.”

Str. 5, wiersz 22 – 26 powinno być: „Badania pozostałości komórkowego DNA mogą zostać pominięte, w porozumieniu z organem upoważnionym, jeżeli przeprowadzono badania walidacji (np. badania z celowo dodanym DNA wybierając odpowiedni rozkład wielkości DNA) i wykazano odtwarzalność zdolności procesu wytwarzania do redukcji pozostałości komórkowego DNA do poziomu oczekiwanego.”

Str. 7, wiersz 8 – 11 powinno być: „**Badanie czynników zewnątrzpochodnych w hodowlach komórek.** W przypadku komórek ssaków, nienaruszone komórki (nie mniej niż 10^7 komórek) lub odpowiednik lizatu komórek, w nadsączu hodowli są współhodowane (nienaruszone komórki) lub zakażane na jednowarstwowych hodowlach (lizat komórek)”.

Str. 8, wiersz 21 – 22 powinno być: „...w tych przypadkach odczyt jest przeprowadzony przy użyciu metody oznaczania lysinek lub pomiaru immunofluorescencji.”

Str. 8, wiersz 26 – 28 powinno być: „**Badania na zwierzętach.** Użyć następujących grup zwierząt”

Str. 8, wiersz 31 powinno być : „10 dorosłych myszy, każda o masie ciała 15–20 g.”

Str. 8, pod wierszem 31 dopisać: „Każdej grupie zwierząt wstrzyknąć 10^7 żywych komórek lub odpowiednik lizatu komórek w nadsączu z hodowli, podzielonych równo pomiędzy zwierzęta w każdej grupie.”

Str. 9, wiersz 5 – 9 powinno być: „Wstrzyknąć nadsącz hodowli zawierający 10^6 nienaruszonych komórek lub odpowiednik lizatu komórek w nadsączu hodowli, do jamy omoczniowej każdego z dziesięciu 9–11-dniowych zależonych jaj kur SPF (5.2.2) oraz do worka żółtkowego każdego z dziesięciu 5–7-dniowych zależonych jaj kur SPF.”

Str. 11, usunąć wiersz 14–18.

Ad 5) Po omówieniu powyższych tekstów Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD
BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
NR 1/2017/8 Z DNIA 31 STYCZNIA 2017 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. Nr 82, poz. 451 ze zm.) Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei zatwierdza niżej wymienione polskojęzyczne wersje monografii Farmakopei Europejskiej, omówione i zweryfikowane na posiedzeniu Grupy w dniu 31 stycznia 2017 r.

2.6.27. Kontrola mikrobiologiczna produktów komórkowych

2.6.30. Badanie aktywacji monocytów

5.2.3. Substraty komórkowe do produkcji szczepionek stosowanych u ludzi

Uzasadnienie zajętego stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 31 stycznia 2017 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 9.0 i 9.2, przeznaczone do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI (FP XI 2017). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ww. ustalenia zostaną wprowadzone do tekstów przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

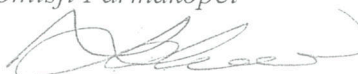
W głosowaniu brało udział 7 członków Grupy eksperckiej.
Głosy za – 7, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej *
Głosy przeciw – 0.
Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za przybycie i merytoryczną dyskusję.

*Przewodniczący Grupy eksperckiej
ds. Substancji i Metod Biologicznych
Komisji Farmakopei*



prof. dr hab. Jan Ludwicki