

**PROTOKÓŁ NR 1/2019/10
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI
I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 7 LUTEGO 2019 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

Proponowany porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 2/2017/9 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF w dniu 14 grudnia 2017 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 Suplementach 9.6–9.8 Farmakopei Europejskiej, przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2019 do Farmakopei Polskiej wydanie XI.

*2.7.16. Oznaczanie aktywności szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowej) ^{II} (9.8)
Producta ab arte ADN recombinandorum (Produkty otrzymywane technologią rekombinacji DNA) ^{II} (9.7)*

Vaccinum meningococcale classium A, C, W135 et Y coniugatum ^I (9.8)

Filgrastimi solutio iniectionis ^I (9.8)

Infliximabum solutio concentrata ^I (9.6)

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 Górska
	- 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 2/2017/9 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 14 grudnia 2017 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje nowych i znowelizowanych monografii opublikowanych w Suplementach 9.6 – 9.8 Farmakopei Europejskiej, przeznaczonych do publikacji w Suplemencie 2019 FP XI. Suplement ten obejmować będzie zmiany i uzupełnienia wprowadzone w Ph. Eur. 9.6 – 9.8 oraz część narodową; publikacja Suplementu wraz z zaktualizowaną, kumulatywną wersją elektroniczną FP XI, planowana jest w listopadzie 2019 r.

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 SZCZEGÓŁOWE

2.7.16. *Oznaczenie aktywności szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowej)*

Str. 2, wiersz 28 powinno być: „Zbiór próbek surowicy.”

Str. 5, wiersz 16–20 powinno być: „**Kontrola wewnętrzna dla oznaczania GMU.** Seria szczepionki reprezentatywna dla obecnego procesu wytwarzania, i dla której obserwowana odpowiedź u myszy lub świnek morskich została zmierzona w odpowiedni sposób. Stabilność kontroli wewnętrznej musi być monitorowana i dokumentowana.”

Str. 5, dopisać za wierszem 13:

„**Oznaczenie GMU.** W surowicach myszy lub świnek morskich immunizowanych kontrolą wewnętrzną i szczepionką badaną określane są miana przeciwciał dla każdego bezkomórkowego antygenu krztuścowego używając porównawczej surowicy odpornościowej. Dla każdego antygenu obliczane jest GMT.

Oznaczenie GMU jest wiarygodne, jeżeli:

- liczba zwierząt wykazujących odpowiedź na szczepionki badaną i kontrolę wewnętrzną spełnia wstępnie określone kryteria;
- GMT dla wzorca wewnętrznego znajduje się w zakresie wartości granicznych wykresu kontrolnego;
- zmienność odpowiedzi przeciwciał spełnia wstępnie określone kryteria.”

Str. 5, wiersz 23 powinno być: „Zwierzęta wykazujące odpowiedź”.

Str. 6, wiersz 22 powinno być: „...10,51 g *jednowodnego kwasu cytrynowego OD...*”.

Producta ab arte ADN recombinandorum (Produkty otrzymywane technologią rekombinacji DNA)

expression vector - wektor ekspresyjny.

WYTWARZANIE

Str. 2, wiersz 13–15 powinno być: „Należy szczegółowo opisać komórki gospodarza, wektor, układ gospodarz-wektor oraz macierzysty bank komórek i roboczy bank komórek, a także sposób ich ustalania, przechowywania i hodowli.”

Str. 4, wiersz 7–10 powinno być: „Jeżeli zidentyfikowane są różnice w sekwencjach kwasów nukleinowych, są one ściśle określone i należy wykazać, że wektor ekspresyjny pozostaje stabilny i zdolny do ekspresji oczekiwanego produktu w sposób powtarzalny.”

Str. 4, wiersz 11–14 powinno być: „Banki komórek muszą być charakteryzowane i badane na różnych etapach, włączając MCB, WCB i komórki osiągające maksymalny lub wyższy poziom podwajania swojej liczby, który będzie użyty do produkcji.”

Str. 6, wiersz 22–27 powinno być: „Struktura wyższego rzędu substancji badana jest metodami fizykochemicznymi, takimi jak dichroizm kołowy, spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera, różnicowa kalorymetria skaningowa, spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego protonów i/lub wymiana wodorowo-deuterowa połączona ze spektrometrią mas.

Strukturę wyższego rzędu można również potwierdzić z użyciem oznaczeń biologicznych opartych na aktywności funkcjonalnej.”

Str. 6, wiersz 33–34 oraz str. 7, wiersz 1 powinno być: „**Właściwości immunochemiczne.** Jeżeli mają znaczenie dla mechanizmu działania, np. w przypadku przeciwciał, właściwości immunochemiczne (jak funkcje Fc efektorowe) są w pełni scharakteryzowane.”

TOŻSAMOŚĆ

Str. 9, wiersz 14–19 powinno być: „Badanie (badania) tożsamości muszą być specyficzne i opierać się na unikalnych właściwościach struktury molekularnej produktu lub innych swoistych właściwościach, takich jak wielkość cząsteczki, jego pierwotne sekwencje, profil izoelektryczny, właściwości chromatograficzne i właściwości funkcjonalne, porównując produkt do odpowiedniego wzorca porównawczego, jeżeli dotyczy. Do potwierdzenia tożsamości mogą być również użyte metody stosowane w badaniu mocy lub czystości.”

ZAWARTOŚĆ

Str. 10, wiersz 8–10 powinno być: „**Moc.** Badanie mocy jest ustalone przy użyciu odpowiedniego wzorca porównawczego. Wykonać oznaczenie wobec wzorca porównawczego. Rozdział 5.3 *Analiza statystyczna wyników biologicznych oznaczeń zawartości i badań jakościowych* może zostać użyta do opracowania planu badania i obliczenia wyników.”

Vaccinum meningococcale classium A, C, W135 et Y coniugatum

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 27–28 powinno być: „Zastosowany nośnik białkowy może być różny dla różnych koniugatów polisacharydów zawartych w szczepionce wieloskładnikowej.”

WYTWARZANIE

Str. 2, wiersz 26–28 powinno być: „Po dysocjacji kompleksu polisacharydu i bromku cetrymoniumowego, polisacharydy są oczyszczane przy zastosowaniu odpowiedniego postępowania prowadzącego do usunięcia kolejno kwasów nukleinowych, białek oraz lipopolisacharydów.”

Str. 3, wiersz 19–21 powinno być: „**Wapń**. Jeżeli w procesie oczyszczania używana jest sól wapnia, oznaczenie zawartości wapnia wykonać dla oczyszczonego polisacharydu; zawartość znajduje się w zakresie wartości granicznych zatwierdzonych dla danego produktu.”

Str. 3, wiersz 27–29, str. 5 oraz wiersz 14–15 powinno być: „**Rozkład wielkości cząsteczek lub rozkład mas cząsteczkowych**. Rozkład wielkości cząsteczek lub rozkład mas cząsteczkowych jest oznaczany metodą chromatografii wykluczania (2.2.30) w połączeniu z właściwym układem detekcji.”

Str. 5, wiersz 27–28 powinno być: „**Jałowość (2.6.1)**. Końcowa pojedyncza porcja szczepionki przed rozdozowaniem spełnia wymagania badania jałowości wykonanego z użyciem 10 mL preparatu na każde podłoże lub równoważnika 100 dawek na każde podłoże, w zależności która wartość jest mniejsza.”

BADANIA

Str. 6 wiersz 17–18 powinno być: „**Rozkład wielkości cząsteczek lub rozkład mas cząsteczkowych**. Rozkład wielkości cząsteczek lub rozkład mas cząsteczkowych jest oznaczany metodą chromatografii wykluczania (2.2.30) w połączeniu z właściwym układem detekcji.”

Filgrastimi solutio iniectionabilis

developing solution – roztwór do rozwijania;

sensitising solution – roztwór zwiększający czułość reakcji;

stopping solution – roztwór zatrzymujący.

BADANIA

Str. 2, wiersz 30 powinno być: „*rozdzielczość*: nie mniej niż 3,0...”.

Str. 3, nad wierszem 1 dopisać: „*Wartości graniczne*”.

Str. 3, wiersz 3 powinno być: „*suma zanieczyszczeń masie cząsteczkowej większej niż filgrastymu*: nie więcej niż 1,0%”.

Str. 3, wiersz 28 powinno być: „*ogniskowanie*: 2000 V, 14 mA, 14 W, 90 min;”

Str. 5, wiersz 3 powinno być: „*żel krzemionkowy do chromatografii z grupami butylosililowymi, związany na końcu OD*...”.

Str. 5, wiersz 27 powinno być: „*każde zanieczyszczenie*: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 3,0%”.

Infliximabum solutio concentrata

infiximab – infliksymab;

WYTWARZANIE

Str. 2, wiersz 20–21 powinno być: „*cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał*...”.

Str. 2, wiersz 32–33 powinno być: „Dodać peroksydazę skoniugowaną z przeciwciałem poliklonalnym przeciw białku A, a następnie substrat peroksydazy.”

Str. 3, wiersz 12–14 powinno być: „*Roztwór A*. Rozpuścić 0,17 g *bezwodnego diwodorofosforanu sodu OD* i 0,53 g *bezwodnego wodorofosforanu disodu OD* w *wodzie OD*. Doprowadzić *roztworem wodorotlenku sodu OD* lub *kwasem solnym OD* do pH 7,6 i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.”

Str. 4, wiersz 2 powinno być: „*anionowymienna żywica do chromatografii, mocno zasadowa OD2*”.

Str. 5, wiersz 15 powinno być: „*UWAGA*: sialilowane glikany eluują jako grupy pików i są także integrowane.”

Str. 5, wiersz 20 powinno być: „*Odmiany obdarzone ładunkiem*”.

Str. 6, wiersz 4 powinno być: „*anolit: lodowaty kwas octowy OD (2,87% V/V);*”.

Str. 6, wiersz 13–14 powinno być: „Inkubować 30 min w temperaturze pokojowej, delikatnie wstrząsając.”

Str. 6, wiersz 17–18 powinno być: „...roztwór (1 g/L) *błękitu kwasowego 83 OD* w mieszaninie A...”.

Str. 6, wiersz 22–23 powinno być: „na elektroferogramie roztworu porównawczego (a), 7 prążków (4 główne i 3 słabsze) w obszarze pI 7,35–8,30 jest wyraźnie widocznych”.

Str. 6, wiersz 34 powinno być: „Alternatywnie, użyć odpowiedniej metody kapilarnego ogniskowania izoelektrycznego...”.

Str. 7, wiersz 13 i 16 powinno być: „*faza nieruchoma: słaba żywica anionowymienna OD (10 μm)*.”.

Str. 8, wiersz 2–11 powinno być:

- „*faza ruchoma A: rozpuścić 0,56 g diwodorofosforanu sodu OD i 1,14 g dwuwodnego wodorofosforanu disodu OD w 800 mL wody do chromatografii OD, doprowadzić, jeżeli to konieczne, roztworem wodorotlenku sodu OD lub kwasem solnym OD do pH 7,25; uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000,0 mL i odgazować;*
- *faza ruchoma B: rozpuścić 0,56 g diwodorofosforanu sodu OD, 1,14 g dwuwodnego wodorofosforanu disodu OD i 58,44 g chlorku sodu OD w 800 mL wody do chromatografii OD; doprowadzić, jeżeli to konieczne, roztworem wodorotlenku sodu OD lub kwasem solnym OD do pH 7,25; uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000,0 mL i odgazować.*”

Str. 8, wiersz 27–28 powinno być: „retencje względne pików izoform 2, 3, 4 na chromatogramie roztworu badanego znajdują się w zakresie 1% retencji względnych odpowiadających pików na chromatogramie roztworu porównawczego (b).”

TOŻSAMOŚĆ

Str. 9, wiersz 15–18 powinno być: „*Bufor do rozcieńczania. Rozpuścić 50,00 g sacharozy OD, 0,22 g jednowodnego diwodorofosforanu sodu OD, 0,61 g dwuwodnego wodorofosforanu disodu OD i 0,05 g polisorbátu 80 OD w wodzie OD. Doprowadzić, jeżeli to konieczne, do pH 7,2 i uzupełnić wodą OD do 500,0 mL.*”

Str. 10, wiersz 10 powinno być: „(5 μm)”.

Str. 10, wiersz 15–16 powinno być: „...do mieszaniny 100 mL *wody do chromatografii OD*...”

BADANIA

Str. 12, wiersz 2, 6–7 i 8 powinno być: „odwróconej polaryzacji”.

Str. 13, wiersz 33–34 oraz str. 14, wiersz 1–2 powinno być: „Obliczyć powierzchnię każdego pików (w procentach) w odniesieniu do sumy powierzchni pików wymywanych pomiędzy 5 i 11 min. Powierzchnia względna (w procentach) każdego pików jest otrzymywana obliczając średnią z 3 wprowadzeń.”

ZAWARTOŚĆ

Str. 14, wiersz 17 powinno być: „ZAWARTOŚĆ”.

Str. 14, wiersz 31–32 powinno być: „...zdolności do hamowania proliferacji komórek WEHI-164 mysiego włókniakomięsaka.”

Str. 15, wiersz 5–9 powinno być: „*Podłoże do badania. RPMI 1640 zawierający 4,5 g/L glukozy OD, 1,5 g/L wodorowęglanu sodu OD, 0,11 g/L pirogronianu sodu OD, 2,4 g/L HEPES OD (10 mmol/L), 300 g/L L-glutaminy OD, inaktywowana termicznie płodowa surowica bydłęca (10% V/V) i roztwór penicyliny/streptomycyny (1% V/V) zawierający 10 000 U/mL benzylopenicyliny sodowej OD i 10 000 μg/mL siarczanu streptomycyny OD w roztworze chlorku sodu OD (8,5 g/L).*”

Str. 15 wiersz 34 oraz str. 16 wiersz 1–2, powinno być: „*Przygotowanie komórek. Przygotować zawiesinę komórek WEHI-164 zawierającą 1 x 10⁶ komórek na mililitr, przy*

użyciu podłoża do badania zawierającego 2 µg/mL aktynomycyny D.”
Str. 16, wiersz 12 i 15 powinno być: „współczynnik determinacji”.

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 1/2019/10 Z DNIA 7 LUTEGO 2019 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 7 lutego 2019 r.

*2.7.16. Oznaczanie aktywności szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowej)
Producta ab arte ADN recombinandorum (Produkty otrzymywane technologią rekombinacji
DNA)
Vaccinum meningococcale classium A, C, W135 et Y coniugatum
Filgrastimi solutio iniectabilis
Infliximabum solutio concentrata*

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 7 lutego 2019 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 9.6–9.8, przeznaczone do zamieszczenia w Suplemencie 2019 do Farmakopei Polskiej wydanie XI. Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ww. ustalenia zostaną wprowadzone do tekstów przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

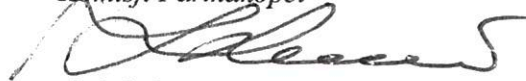
W głosowaniu brało udział 7 członków Grupy eksperckiej.
Głosy za – 7, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej *
Głosy przeciw – 0, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej *
Wstrzymało się – 0.

§ 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 zebranym za przybycie i merytoryczną dyskusję.

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



prof. dr hab. Jan Ludwicki

Przygotowano w Departamencie Farmakopei.