

**PROTOKÓŁ NR 2/2017/9
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI
I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 14 GRUDNIA 2017 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 1/2017/8 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 31 stycznia 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 Farmakopei Europejskiej 9.3–9.4, przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2018 do Farmakopei Polskiej wydanie XI.

TEKSTY PODSTAWOWE

- 2.6.16. Badanie czynników zewnątrzpochodnych w wirusowych szczepionkach stosowanych u ludzi^{II (9.3), III (9.4)}
- 5.2.14. Zastąpienie metody (metod) *in vivo* metodą (metodami) *in vitro* w kontroli jakości szczepionek^{I (9.3)}

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE

Factoris IX coagulationis humani (ADNr) pulvis ad solutionem iniectabilem^{I (9.3)}
Etanerceptum

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 Górską
- 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 Białobrzeska

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 1/2017/8 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 31 stycznia 2017 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Dyrektor Departamentu Farmakopei poinformowała o ukazaniu się części podstawowej nowego kumulatywnego wydania XI Farmakopei Polskiej (FP XI 2017), zawierającego materiały części 9.0 Farmakopei Europejskiej z Suplementami 9.1 i 9.2 oraz wymagania narodowe (monografie szczegółowe, „Wykaz dawek”, „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”). FP XI 2017 jest dostępna w wersji książkowej i w wersji elektronicznej na nośniku *pendrive*.

Na niniejszym posiedzeniu przygotowywano materiały przeznaczone do publikacji w Suplemencie 2018 do Farmakopei Polskiej wydanie XI (Suplement 2018 FP XI). Suplement ten zawierać będzie zmiany i uzupełnienia wprowadzone w Ph. Eur. 9.3–9.5 oraz dalsze monografie narodowe; publikacja Suplementu planowana jest w listopadzie 2018 r.

Do omawianych tekstów zgłoszono poniższe uwagi merytoryczne i redakcyjne. Jednocześnie Departament Farmakopei wprowadzi do monografii ujednoczenia 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

2.6.16. Badania czynników zewnątrzpochodnych w wirusowych szczepionkach stosowanych u ludzi II (9.3), III (9.4)

suckling mice – oeski mysie;

permissive cell lines – linie komórek permissywnych.

Str. 1, wiersz 12, powinno być: „...substraty komórkowe i surowce pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego.”

Str. 1, wiersz 20–21, powinno być: „...wirusa pęcherzykowatego zapalenia pyska i racic...”

Str. 1, wiersz 24–30, powinno być: „Takie nowe zastosowanie obejmuje metody wysokowydajnego sekwencjonowania (*high-throughput sequencing*, HTS), techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (*nucleic acid amplification techniques*, NAT) (np. łańcuchową reakcję polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR)), odwrotną transkrypcję (*reverse transcriptase PCR*, RT-PCR), badanie odwrotnej transkrypcji metodą PERT (*product-enhanced reverse transcriptase*) do wykrycia całych rodzin wirusów lub metody z użyciem starterów o losowej sekwencji (połączone lub nie z sekwencjonowaniem), hybrydyzację do oligonukleotydów na płytках oraz spektrometrię mas z metodą PCR o szerokim zakresie.”

Str. 2, Tabela 2.6.16-1., kolumna 1, wiersz 2 oraz str. 3, wiersz 14 powinno być: „Zanieczyszczenie bakteryjne i grzybicze”.

Str. 3, wiersz 3, 6 oraz 30–31 i str. 4, wiersz 11–12 powinno być: „...badanie prowadzi do zmniejszenia ryzyka, biorąc pod uwagę zbiór wykonywanych badań.”

Str. 3, wiersz 8–9, powinno być: „Metody te mogą być używane zarówno jako alternatywne

dla badań *in vivo* i swoistego NAT lub jako uzupełniające/alternatywne dla badań hodowli *in vitro*, w oparciu o ocenę ryzyka oraz za zgodą organu upoważnionego.”

Str. 3, wiersz 19 powinno być: „...zanieczyszczenie surowca pochodzenia roślinnego...”.

Str. 4, wiersz 1–2 powinno być: „...domózkowo 0,01 mL i dootrzewnowo co najmniej 0,1 mL serii siewnej wirusa.”

Str. 4, wiersz 14 powinno być: „...zależonych jaj SPF...”.

Str. 4, wiersz 31–32 powinno być: „...wstrzyknięcie do ciągłej hodowli komórek nerki małpiej oraz hodowli komórek ludzkich.”

Str. 4, wiersz 34 oraz str. 5, wiersz 1–2 powinno być: „Jeżeli wirus hodowany jest w systemie komórek ssaków innych niż małpie lub ludzkie, lub w systemie komórek ptasich, komórki tych gatunków pochodzące z innej serii są również zakażane.”

Str. 5, wiersz 18 powinno być: „(np. BHK-21)”.

Str. 6, wiersz 1–2 powinno być: „...badać przez 14 dni w kierunku obecności czynników zewnątrzpochodnych...”.

Str. 6, wiersz 9 powinno być: „...25% hodowli kontrolnej...”.

Str. 6, wiersz 15 powinno być: „**Badania jaj kontrolnych.**”

Str. 7, wiersz 9–11 powinno być: „W celu swoistego wykrywania wirusów białaczek ptasich powinny być użyte do oznaczania punktów końcowych inne metody, takie jak immunobarwienie, test immunoenzymatyczny (ELISA) lub odczyn wiązania dopełniacza dla białaczek ptasich (COFAL).”

Str. 7, wiersz 23–26 powinno być: „Jeżeli uzyskano wyniki pozytywne przy użyciu metod molekularnych o szerokim zakresie lub technik NAT, powinno zostać następnie przeprowadzone badanie w celu określenia, czy wykrywane kwasy nukleinowe są związane z obecnością zakaźnych czynników zewnątrzpochodnych i/lub są znane jako stanowiące zagrożenie dla zdrowia człowieka.”

5.2.14. Zastępowanie metody (metod) *in vivo* metodą (metodami) *in vitro* w kontroli jakości szczepionek^{1(9,3)}

Str. 1, wiersz 23–24 powinno być: „...odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu jakości szczepionek...”.

Str. 1, wiersz 32–33 powinno być: „W wielu przypadkach...”.

Str. 2, wiersz 1–5 powinno być: „Stosowanie odpowiednich metod *in vitro* nie tylko ogranicza użycie zwierząt, utrzymując lub poprawiając znaczenie naukowe danego badania, ale również znacznie zmniejsza zmienność badania, czas oraz wymagane zasoby, a także zwiększa przewidywalność zwolnienia do stosowania bezpiecznych i skutecznych serii szczepionek.”

Str. 2, wiersz 12 powinno być: „...wprowadzanie metod alternatywnych do metod *in vivo* opisanych w monografiach Farmakopei.”

Str. 2, wiersz 17 powinno być: „...problem ich zastąpienia bardziej powtarzalnymi metodami *in vitro*...”.

Str. 2, wiersz 23–26 powinno być: „Jednak nie obowiązywały wówczas wymagania dotyczące walidacji, takie jak wytyczne ICH Q2 (R1) lub VICH GL2, co utrudnia lub w niektórych przypadkach uniemożliwia formalne porównanie bezpośrednio obydwu metod.”

Str. 3, wiersz 1–4 powinno być: „Pomimo, że badania mocy *in vivo* odpowiednio ustalone i przeprowadzone z użyciem zwierząt laboratoryjnych, mogą zmierzyć złożoną odpowiedź funkcjonalną w celu potwierdzenia przyjętego założenia, niekoniecznie mogą przewidzieć rzeczywiste odpowiedzi w populacji docelowej.”

Str. 4, wiersz 11, powinno być: „...względu na słabą możliwość rozróżniająca i/lub wysoką zmienność badania...”.

Str. 4, wiersz 31–32 powinno być: „...gdzie przykładami odpowiednich pomiarów są wielkość cząsteczki...”.

Str. 5, wiersz 1 powinno być: „...próbki, których moc jest poniżej minimalnej zatwierdzonej w specyfikacji metodą *in vivo*...”.

Str. 5, wiersz 6–7 powinno być: „...a następnie można poddać próbki różnym warunkom stresu, w celu dalszej oceny...”.

Str. 5, wiersz 30–31 powinno być: „**Ocena molekularnej stabilności metodą sekwencjonowania nowej generacji w zastępowaniu badania neurowirulencji**”.

Str. 6, wiersz 13–15 powinno być: „...zdegenerowaną łańcuchową reakcją polimerazy (PCR) do wykrywania całych rodzin wirusów lub metody przypadkowej amplifikacji (*random-priming methods*) (łączone lub nie z sekwencjonowaniem), hybrydyzację na mikroplatkach do oligonukleotydów i spektrometrię mas”.

Factoris IX coagulationis humani (ADNr) pulvis ad solutionem iniectabilem^{1(9.3)}

Polski tytuł monografii brzmi: „Ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA), proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań”.

DEFINICJA

Str. 1, wiersz 14 powinno być: „(IX czynnika krzepnięcia krwi pochodzący z osocza)”.

WYTWARZANIE

Str. 1, wiersz 28–29 powinno być: „Pojemniki są zamykane w próżni lub w atmosferze gazu obojętnego”.

WŁAŚCIWOŚCI

Str. 1, wiersz 33 powinno być: „...krucha, zestalona masa...”.

BADANIA

Str. 2, wiersz 26–27 powinno być: „*Odtworzyć preparat badany jak podano na etykiecie bezpośrednio przed wykonaniem tożsamości, badań (z wyjątkiem badania rozpuszczalności i zawartości wody) i oznaczaniem zawartości.*”

Str. 3, wiersz 1–2 powinno być: „Preparat łagodnie mieszany ruchem okrężnym ulega całkowitemu rozpuszczeniu w czasie 5 min.”

Str. 3, wiersz 11 powinno być: „*faza nieruchoma: kopolimer styren-diwinylbenzen OD (10 μm)...*”.

Str. 4, wiersz 2, powinno być: „otrzymany chromatogram jest jakościowo zgodny...”.

Str. 4, wiersz 26, powinno być: „*Roztwór akryloamidu: 30% roztwór akryloamidu/bisakryloamidu (36,5:1) OD;*”.

Str. 4, wiersz 31 powinno być: „*Żel zagęszczający. Roztwór żelu zagęszczającego jest przygotowywany przez zmieszanie*”.

Str. 7, wiersz 25 powinno być: „...preparat badany *roztworem buforowym tris(hydroksymetylo)aminometanu o pH 7,5 OD...*”.

ZAWARTOŚĆ

Str. 8, wiersz 17–19 powinno być: „**Moc.** Oznaczyć ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi (2.7.11). Oszacowana moc jest nie mniejsza niż 80% i nie większa niż 125% deklarowanej mocy.”

Etanerceptum

DEFINICJA

Str. 2, wiersz 1–3 powinno być: „Etanercept reprezentuje glikozylowane białko z wieloma miejscami *N*- i *O*-glikozylacji. Substancja wykazuje pełne podstawienie *N*-glikanami przy N149, N171 i N317.”

WYTWARZANIE

Str 2, wiersz 27–28 powinno być: „wykonać znakowanie uwolnionych glikanów jednym z fluorescencyjnych czynników znakujących podanych w tabeli 2.2.59.-2, np. 2-aminobenzamidem;”

Str. 2, wiersz 29–30 powinno być: „wykonać analizę znakowanych glikanów metodą chromatografii cieczowej (2.2.29) z detekcją fluorymetryczną.”

Str. 3, wiersz 9 powinno być: „Użyć odpowiedniego roboczego preparatu porównawczego etanerceptu...”

Str. 3, wiersz 10–11 powinno być: „...do wykazania powtarzalności procesu wytwarzania...”

Str. 3, wiersz 20 powinno być: „żel krzemionkowy do chromatografii OD, z pochodną amidową (5 µm);”

Str. 4, wiersz 24–25 powinno być:

„A = suma powierzchni pików obojętnych N-glikanów;

B = suma powierzchni pików sialilowanych N-glikanów.”

TOŻSAMOŚĆ

Str. 6, wiersz 12 powinno być: „Redukcja i alkilowanie.”

Str. 6, wiersz 15–16 powinno być: „...roztworu jodoacetamidu OD (185 g/L).”

BADANIA

Str. 11, wiersz 26–28 powinno być: „Roztwór buforowy dla próbki (warunki nieredukujące): stężony roztwór buforowy SDS-PAGE OD.

Roztwór buforowy dla próbki (warunki redukujące): stężony roztwór buforowy SDS-PAGE OD.”

Str. 12, wiersz 1–4 powinno być: „Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1 objętość roztworu porównawczego (b) i 4 objętości stężonego roztworu buforowego SDS-PAGE OD.

Roztwór porównawczy (d). Zmieszać 1 objętość roztworu porównawczego (b) i 19 objętości stężonego roztworu buforowego SDS-PAGE OD.”

ZAWARTOŚĆ

Str. 14, wiersz 4–6 powinno być: „Przygotowanie płytki. Użyć statywu z zestawem mikroprobówek. Dodać 600 µL podłoża do badania do dołków przeznaczonych tylko dla komórek (kolumna I, rzędy A–D).”

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 2/2017/9 Z DNIA 14 GRUDNIA 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 14 grudnia 2017 r.

2.6.16. *Badanie czynników zewnątrzpochodnych w wirusowych szczepionkach stosowanych u ludzi*

5.2.14. *Zastąpienie metody (metod) in vivo metodą (metodami) in vitro w kontroli jakości szczepionek*

Factoris IX coagulationis humani (ADNr) pulvis ad solutionem iniectabilem

Etanerceptum

Uzasadnienie zajętego stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 14 grudnia 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 9.3–9.5, przeznaczone do zamieszczenia w Suplemencie 2018 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.

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