

PROTOKÓŁ NR 3/2016/7
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI
I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 30 LISTOPADA 2016 R.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 2/2016/6 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 14 października 2016 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznych wersji niżej wymienionych tekstów podstawowych (nowego^I i znowelizowanego^{II}), opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 9.0–9.1, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI.

TEKSTY PODSTAWOWE

- 2.6.34. *Host-cell protein assays*^{I(9.1)}
- 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 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 1/2016/5 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei w dniu 29 stycznia 2016 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Dyrektor Departamentu Farmakopei poinformowała, że w listopadzie br. ukazał się drukiem Supplement 2016 do Farmakopei Polskiej wydanie X (Supplement 2016 FP X),

stanowiący uzupełnienie części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie X (FP X 2014) i Suplementu 2015 FP X, wraz z kumulatywną wersją elektroniczną FP X. W związku z tym na stronie internetowej Urzędu w Dzienniku Urzędowym Urzędu Rejestracji z dnia 25 listopada 2016 r. (Biuletyn Informacji Publicznej (bip.urpl.gov.pl)) został opublikowany Komunikat Prezesa Urzędu z dnia 25 listopada 2016 r. w sprawie daty, od której obowiązują wymagania określone w Suplemencie 2016 do Farmakopei Polskiej wydanie X. Datą, od której obowiązują wymagania określone w Suplemencie 2016 FP X, w zakresie wymagań narodowych, jest dzień 1 czerwca 2017 r.

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 Suplementami 9.1 i 9.2 oraz wymagania narodowe (monografie szczegółowe i ogólne, „Wykaz dawek”, „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”).

Z uwagi na specjalistyczny charakter tekstów oraz ich objętość na niniejszym posiedzeniu został omówiony jeden rozdział: 2.6.34. *Oznaczanie białek komórek gospodarza*. 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. Tekst z wprowadzonymi zmianami zostanie przekazany Członkom Grupy eksperckiej wraz z protokołem.

USTALENIA OGÓLNE

characterisation and testing – charakterystyka i kontrola

coverage – pokrycie

detection label – znacznik wykrywania

downstream process – dolna część procesu

generic assays – generyczne badania zawartości

intended manufacturing process – zamierzony proces wytwarzania

life cycle – cykl życia (metody; produktu)

mock production process – pozorowany proces wytwarzania

null cell line – linia komórek zerowych

orthogonal methods – metody ortogonalne

parental cell line – wyjściowe linie komórek

process-specific assays – badania zawartości swoiste dla procesu

platform assays – pomostowe badania zawartości

primary antibody – przeciwciało pierwszorzędowe

protein of interest – dane białko

representative – reprezentatywny

sandwich-type – typu „sandwich”

spike recovery – odzysk celowo dodanych (stężeń)

suitability – odpowiedniość

upstream process – górna część procesu

worst-case purification scenarios – przypadek najgorszego scenariusza oczyszczania

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

WSTĘP

Str. 1, wiersz 21–25, powinno być: „Wartość graniczna akceptacji zawartości HCP, zwykle wyrażana w nanogramach HCP w przeliczeniu na miligram substancji czynnej (ng/mg) musi

zostać uzasadniona w odniesieniu do możliwości usuwania HCP podczas procesu oczyszczania oraz w odniesieniu do potencjalnego wpływu pozostałości HCP na zdrowie pacjentów, biorąc pod uwagę najbardziej niekorzystną zawartość HCP, która może zostać podana z produktem.”

Str. 1, wiersz 26–30, powinno być: „Zawartość HCP jest zwykle mierzona przy użyciu immunologicznych metod oznaczania, stosujących jako odczynniki preparat antygeny HCP (zwanymi dalej „antygenami HCP”) lub wzorzec porównawczy HCP oraz odpowiadające przeciwciała poliklonalne (surowice odpornościowe). Surowice odpornościowe muszą pokrywać szeroki zakres HCP, reprezentatywny dla danego produktu.”

WYBÓR BADANIA ZAWARTOŚCI

Str. 3, wiersz 10–14, powinno być: „Przykładowo, antygeny HCP mogą zostać otrzymane z kombinacji szczepów danego gatunku gospodarza oraz zastosowany proces (procesy) może nie naśladować procesu zastosowanego dla danego produktu. Odpowiedniość surowicy odpornościowej powinna zostać oceniona, jak podano powyżej dla badania zawartości swoistego dla procesu.”

OTRZYMYWANIE I KONTROLA PREPARATU ANTYGENÓW HCP

Str. 5, wiersz 7–12, powinno być: „W pewnych sytuacjach, parametry operacyjne pozorowanego procesu wytwarzania mogą zostać dopasowane tak, aby uwzględnić przypadki niekorzystnego przebiegu (np. otrzymanie antygenów pokrywających szeroki zakres różnych rodzajów HCP). Przykładowo, nadsącz hodowli komórek zawierających antygen może zostać zebrany powyżej minimalnego poziomu żywotności komórek, w celu uzyskania bardziej cytozolowych białek, które zostaną uwolnione w wyniku dodatkowej lizy komórek.”

Str. 5, wiersz 30–32, powinno być: „Do osiągnięcia tego celu, jeżeli to tylko możliwe, stosowane jest wyposażenie przeznaczone do tego lub wyposażenie do jednorazowego użytku. Jeżeli stosowane jest wyposażenie wielokrotnego użytku, musi zostać oczyszczone w odpowiedni sposób.”

WYTWARZANIE I CHARAKTERYSTYKA ODCZYNNIKA PRZECIWCIAŁ PRZECIWI HCP

Str. 9, wiersz 8–13, powinno być: „Zwykle jest to osiągane przez zastosowanie chromatografii powinowactwa z białkiem A lub z białkiem G i/lub chromatografii powinowactwa z antygenem HCP. W przypadku zastosowania chromatografii powinowactwa z antygenem HCP, antygeny użyte do immunizacji zostają unieruchomione w wypełnieniu kolumny chromatograficznej i następnie swoiste przeciwciała są wychwytywane po wprowadzeniu surowicy odpornościowej do kolumny.”

Str. 9, wiersz 14–15, powinno być: „W celu usunięcia potencjalnych agregatów, może być konieczny dodatkowy etap oczyszczania metodą chromatografii żelowej.”

Str. 9, wiersz 24–25, powinno być: „Profil białkowy wykryty przez immunobarwienie jest porównywany z profilem barwienia białek całkowitych.”

WALIDACJA BADANIA ZAWARTOŚCI HCP

Str. 11, wiersz 1–8, powinno być:

„Granice oznaczalności i wykrywalności

Czułość zwykle znajduje się w zakresie ng/mg i jest często opisana przez granicę oznaczalności (*quantitation limit*, QL). QL jest zwykle wyznaczana w badaniach odzysku celowo dodanych HCP do substancji czynnej lub do odpowiedniej próbki matrycy oraz jest obliczana podczas analiz powtórzeń, na podstawie najmniejszej celowo wprowadzonej ilości, dającej odpowiedź o określonej wcześniej dokładności i precyzji.”

Str. 11, wiersz 20–26, powinno być: „Następstwem jest konieczność przeprowadzenia oceny liniowości próbek rozcieńczonych w sposób odpowiedni dla każdego istotnego etapu procesu, przez porównanie wartości zakładanych do zmierzonych stężeń HCP w różnych rozcieńczeniach próbki. Liniowość rozcieńczeń jest wykazana, jeżeli kryteria akceptacji związane ze zmiennością oznaczeń zostały spełnione dla próbek w różnych rozcieńczeniach.

Badania wykazujące liniowość rozcieńczeń mogą być wykonane zarówno podczas opracowywania metody lub najpóźniej podczas walidacji metody.”.

ZMIANA W BADANIU ZAWARTOŚCI HCP I/LUB ZMIANA ODCZYNNIKA

Str. 12, wiersz 29–31, powinno być: „Nowe odczynniki muszą zostać dokładnie scharakteryzowane (np. ocena pokrycia metodami 2D-SDS-PAGE/*Western blot*, 2D-SDS-PAGE/DIGE (dwuwymiarowa elektroforeza różnicowa (*differential gel electrophoresis*))/tożsamość metodą spektrometrii mas).”

Tekst 5.2.3. *Substraty komórkowe do produkcji szczepionek stosowanych u ludzi* zostanie omówiony na kolejnym posiedzeniu.

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

UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI NR 3/2016/7 Z DNIA 30 LISTOPADA 2016 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 wymienioną polskojęzyczną wersję monografii Farmakopei Europejskiej, omówioną i zweryfikowaną na posiedzeniu Grupy w dniu 30 listopada 2016 r.

2.6.34. *Oznaczanie białek komórek gospodarza*

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 30 listopada 2016 r. została omówiona i zweryfikowana w zakresie zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej oraz z ustaleniami zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczna wersja nowego tekstu opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 9.1, przeznaczona do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI (FP XI 2017). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ww. ustalenia zostaną wprowadzone do tekstu 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.

* niepotrzebne skreślić

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. Ustalono termin kolejnego posiedzenia na dzień 31 stycznia 2017 r.

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



prof. dr hab. Jan Ludwicki