

PROTOKÓŁ NR 3/2025/19

Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI W DNIU 13 PAŹDZIERNIKA 2025 R.

Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 2/2025/18 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF w dniu 25.02.2025 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznych wersji nowych tekstów podstawowych opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 12.1 do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XIV (FP XIV 2026).

Teksty podstawowe

- 5.36. Szczepionki mRNA do stosowania u ludzi (*mRNA vaccines for human use*) ^{1 (12.1)}
- 5.39. Substancje mRNA do wytwarzania szczepionek mRNA do stosowania u ludzi (*mRNA Substances for the production of mRNA vaccines for human use*) ^{1 (12.1)}
- 5.40. Matrycowy DNA do przygotowania substancji mRNA (*DNA templates for the preparation of mRNA substances*) ^{1 (12.1)}
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
	- prof. dr hab. Anna Lutyńska

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 Przewodniczący Grupy eksperckiej Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej. Posiedzenie odbyło się w formie wideokonferencji.
- Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zmian.
- Ad 3) Protokół nr 2/2025/18 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF z dnia 25 lutego 2025 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje 3 nowych tekstów podstawowych opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 12.1, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej nowego wydania XIV Farmakopei Polskiej (FP XIV 2026). Część podstawowa FP XIV zawierać będzie polską wersję materiałów Farmakopei Europejskiej 12.1, 12.2 i 12.3 oraz wymagania narodowe; publikacja planowana jest w listopadzie 2026 r. wraz z wersją elektroniczną. Dyrektor DF poinformowała, że załączone do zaproszenia na posiedzenie materiały zawierały wprowadzone przez DF uzgodnione weryfikacje wstępne zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów. Następnie, w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji, Członkowie Grupy przestali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła, w formie prezentacji, do ew. dyskusji i decyzji Grupy zebrane uwagi do omawianych tekstów. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadzi Departament Farmakopei. Dyrektor DF podkreśliła stosowanie w przygotowywaniu monografii i tekstów farmakopealnych jednolitego, ustalonego nazewnictwa, zawartego w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej” oraz opublikowanego w obowiązującej Farmakopei Polskiej.

USTALENIA OGÓLNE

3' poly(A) tail – ogon poli(A) na końcu 3';
5' cap – czapeczka na końcu 5';
adductes – połączenia;
backbone – sekwencja;
complementary procedures – procedury uzupełniające;
DNA template - matrycowy DNA;
encapsulated – zamykane;
encapsulation efficiency – wydajność zamykania;
entire – cały;
entire transcript – cały transkrypt;
flanking - otaczające / 5.34: sąsiadujące;
formulation – formuła;
heterogeneous – niejednorodny;
highly processive – wysokoprocenywny;
hold time – czas przestoju; czas utrzymywania;
infecting agent – czynnik zakaźny;
input DNA – wejściowy DNA;
lifetime – czas użytkowania;
linear DNA – liniowy DNA;
lipid nanoparticle – cząsteczka nanolipidowa (LNP);
master DNA stock – zapas macierzystego DNA;
molecule – cząsteczka;
pellet – osad;
plasmid DNA – plazmidowy DNA;
poly(A) tail – ogon poli(A);
ratio – stosunek;
rolling circle amplification – amplifikacja toczącego się koła;
self-assembly – samoistny;
storage period – okres przechowywania;
target sequence – sekwencja docelowa;
total RNA content – całkowita zawartość RNA

untranslated regions (UTRs) – regiony niepodlegające translacji;

5.36. Szczepionki mRNA do stosowania u ludzi

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

Str. 1, wiersz 13 – 16 powinno być: “LNP stosowane w szczepionkach mRNA są niekowalencyjnymi, wieloskładnikowymi zespołami lipidów i składników lipidopodobnych, zdolnych do zamykania mRNA.”

Str. 2, wiersz 22 – 27 powinno być: “Produkt jest charakteryzowany z użyciem uzupełniających i ortogonalnych procedur analitycznych, w odniesieniu do wielkości cząstek i ich rozkładu, zawartości RNA i składników lipidowych, integralności RNA, zakresu asocjacji RNA z nośnikiem LNP (np. wydajność zamykania), właściwości powierzchni (np. potencjał zeta) i jego zdolności do prawidłowej translacji.”

Str. 3, wiersz 2 – 8 powinno być: “Jeżeli produkty pośrednie procesu są przechowywane, są ustalane warunki przechowywania (temperatura i pojemnik do przechowywania), a także maksymalny okres przechowywania, który jest kwalifikowany na podstawie danych walidacji procesu i potwierdzony przez wymagane dane stabilności. Odpowiednie specyfikacje dla przechowywanych produktów pośrednich są ustalone i są zadowalająco spełnione przed przejściem do następnego etapu procesu wytwarzania końcowej szczepionki.”

Str. 3, wiersz 13 powinno być: “Ustalony jest optymalny stosunek mRNA do składników lipidowych.”

Str. 3, wiersz 14 – 15 powinno być: “W przypadku szczepionki monowalentnej, pojedyncza substancja mRNA jest zamykana w LNP.”

Str. 3, wiersz 19 powinno być: “...(każdy LNP zawiera jedną lub więcej substancji mRNA)...”

Str. 3, wiersz 21 – 22 powinno być: “W przypadku stosowania różnych połączeń mRNA-LNP, potwierdzona jest zgodność i stabilność różnych składników...”

Str. 3, wiersz 26 – 27 powinno być: “Czas utrzymywania końcowej pojedynczej porcji szczepionki przed rozdozowaniem i pojemnik do przechowywania są określone.”

Str. 4, wiersz 4 – 7 powinno być: “Seria końcowa jest przechowywana w lodówce lub zamrażarce zgodnie z warunkami przechowywania długoterminowego zwalidowanego dla produktu.”

Str. 4, wiersz 8 powinno być: “Formulacja mRNA-LNP jest dyspersją.”

Str. 4, wiersz 20 – 21 powinno być: “Odpowiednie procedury ekstrakcji powinny być wybrane biorąc pod uwagę zarówno matrycę próbki, jak i kolejną do wykonania procedurę badania.”

Str. 4, wiersz 25 – 16 powinno być: “**Ekstrakcja mRNA z formulacji mRNA-LNP metodą precypitacji z 2-propanolem**”

Str. 5, wiersz 23 – 24 powinno być: “Preparat liofilizowany jest badany w odniesieniu do wyglądu liofilizatu.”

Str. 6, wiersz 30 powinno być: “...w celu oznaczenia istotnych pozostałości rozpuszczalników ...”

Str. 7, wiersz 10 powinno być: “Moc każdej serii końcowej...”

Str. 7, wiersz 29 – 30 powinno być: “**Wydajność zamykania mRNA.** Proporcja mRNA zamkniętego w LNP jest oznaczana odpowiednią metodą...”

Str. 8, wiersz 3 – 4 powinno być: “Proporcja nienaruszonego, pełnej długości mRNA jest oznaczana odpowiednią procedurą analityczną...”

Str. 8, wiersz 7 – 9 powinno być: “**Oznaczanie ekspresji *in vitro* w komórkach.** Oznaczanie ekspresji *in vitro* jest wykonywane w komórkach...”

5.39. Substancje mRNA do wytwarzania szczepionek mRNA do stosowania u ludzi

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

Str. 1, wiersz 10 – 13 powinno być: "Substancje mRNA są wytwarzane w pozakomórkowym procesie enzymatycznym (odpowiadającym transkrypcji *in vitro*) przy użyciu odpowiedniego matrycowego DNA kodującego wymaganą sekwencję antygeny." "

Str. 1, wiersz 14 – 18 powinno być: "Sekwencja mRNA może obejmować jedną lub więcej otwartych ramek odczytu, które kodują docelowy antygen (antygeny), otaczające regiony niepodlegające translacji, czapkę na końcu 5' (lub alternatywnie) i ogon poli(A) na końcu 3'."

Str. 2, wiersz 6 powinno być: "...powtarzalności procesu wytwarzania z użyciem odpowiedniej liczby serii;" "

Str. 2, wiersz 11 – 12 powinno być: "...z wartościami granicznymi lub kryteriami akceptacji ustalonymi w wyniku walidacji."

Str. 2, wiersz 16 – 18 powinno być: "Obejmuje określanie struktury pierwszorzędowej, struktury czapki na końcu 5', długości i stopnia rozproszenia ogona poli(A) oraz oceny struktury wyższego rzędu."

Str. 2, wiersz 19 – 20 powinno być: "Zdolność substancji mRNA do prawidłowej translacji zależy od jej właściwości fizykochemicznych."

Str. 2, wiersz 21 – 22 powinno być: "translacja pozakomórkowa".

Str. 3, wiersz 15 – 23 powinno być: "2-3. ETAP CZAPECZKOWANIA NA KOŃCU 5'

Etap czapczkowania na końcu 5' może być przeprowadzony na mRNA transkrybowanym *in vitro*.

Etap ten jest przeprowadzany z udziałem trzech różnych enzymów: trifosfatazy RNA, guanylotransferazy RNA i (guanino-N7)-metylotransferazy RNA w obecności GTP do wytworzenia struktury czapki-0 (*cap-0*). Metylacja w pozycji 2' ostatniej reszty rybozylu na końcu 5' struktury czapki-0 zachodzi z udziałem 2'-O-metylotransferazy czapki.

S-adenozylometionina lub pochodne jest stosowana jako dawca grupy metylowej w czasie tego enzymatycznego procesu, obejmującego dwa etapy metylacji. Alternatywnie, czapkę można dodać podczas transkrypcji *in vitro*, stosując analogi czapki."

Str. 3, wiersz 26 – 30 powinno być: "2-4. ETAP DODANIA OGONA NA KOŃCU 3'

Ogon poli(A) na końcu 3' może być kodowany w matrycowym DNA przez długi łańcuch sekwencji dA:dT, z możliwym dodaniem sekwencji łączącej lub dodany w procesie enzymatycznym do mRNA, po transkrypcji *in vitro* przy użyciu polimerazy poli(A) i ATP."

Str. 4, wiersz 22 – 23 powinno być: "Czapka na końcu 5'. Względna ilość form RNA z czapką na końcu 5' jest oznaczana odpowiednią metodą chromatografii cieczowej..."

Str. 4, wiersz 26 powinno być: "Ogon poli(A) na końcu 3'. Długość ogona poli(A) na końcu 3' jest potwierdzana..."

Str. 4, wiersz 26 – 27 powinno być: "Względna zawartość form mRNA zawierających ogon poli(A) na końcu 3' jest oznaczana..."

Str. 5, wiersz 12 – 15 powinno być: "Pozostałość białka jest oznaczana czułą metodą umożliwiającą wykrywanie szerokiego zakresu zanieczyszczeń białkami (np. 2.5.33) i/lub swoistą metodą (metodami) do oznaczania zawartości najliczniej występujących rodzajów (np. enzymów)."

Str. 5, wiersz 25 powinno być: "...oraz dodania czapki na końcu 5' i ogona na końcu 3'..."

Str. 6, wiersz 5 – 10 powinno być: "Stosowana jest procedura analityczna umożliwiająca określenie stosunku nienaruszonych, pełnej długości cząsteczek mRNA w odniesieniu do krótszych lub dłuższych form, taka jak ..."

5.40. Matrycowy DNA do przygotowania substancji mRNA

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

Str. 1, wiersz 28 – 30 powinno być: "Mogą być także użyte do wytwarzania DNA metody enzymatyczne oparte na amplifikacji DNA poza komórką. Rozpoczyna się od niewielkiej ilości DNA do amplifikacji..."

Str. 2, wiersz 3 – 5 powinno być: "W celu zapewnienia powtarzalności wejściowego DNA, ustala się zapas macierzystego DNA."

Str. 2, wiersz 8 – 9 powinno być: "Plazmid zwykle składa się:"

Str. 2, wiersz 14 – 16 powinno być: "...i sekwencję rozpoznawaną przez endonukleazę stosowaną do linearyzacji;"

Str. 2, wiersz 17 – 18 powinno być: "z insertu genetycznego, który zawiera promotor polimerazy RNA i region transkrybowany do mRNA, w tym elementy takie jak regiony 5' UTR, 3' UTR i ogon poli(A)."

Str. 3, wiersz 10 powinno być: "*LINIOWY DNA AMPLIFIKOWANY ENZYMATYCZNIE*"

Str. 3, wiersz 17 – 19 powinno być: "...jak również ogon poli(A) i wszystkie sekwencje niezbędne do amplifikacji. W celu zapewnienia powtarzalności wejściowego DNA, ustala się zapas macierzystego DNA."

Str. 3, wiersz 23 – 30 powinno być: "Począwszy od wejściowego DNA, który zawiera sekwencję promotora polimerazy RNA, a następnie sekwencję przeznaczoną do transkrypcji mRNA, amplifikowany jest matrycowy liniowy DNA wykorzystywany w procesie transkrypcji."

Str. 3, wiersz 31 oraz str. 4, wiersz 1 powinno być: "...drugiego wiążącego się na końcu 3' sekwencji transkrybowanej do mRNA..."

Str. 4, wiersz 6 – 8 powinno być: "Amplifikacja toczącego się koła opiera się na ciągłej replikacji matrycowego kolistego DNA przy użyciu wysokoprocenywnej polimerazy zależnej od DNA, zwykle phi29 polimerazy DNA."

Str. 4, wiersz 8 – 11 powinno być: "Generuje to długie, jednoniciowe konkatamery (*concatemers*) sekwencji docelowej, które są ponownie inicjowane i uzupełniane przez tą samą polimerazę, co prowadzi do powstania dwuniciowych konkatamerów DNA."

Str. 4, wiersz 17 – 18 powinno być: "Sekwencja pełnego regionu transkrybowanego jest potwierdzana odpowiednią metodą..."

Str. 4, wiersz 30 oraz str. 5 wiersz 1 – 2 powinno być: "Wydajność linearyzacji (jeżeli dotyczy) i proporcja DNA oczekiwanej długości są oznaczane odpowiednią procedurą analityczną..."

Str. 5, wiersz 6 – 7 powinno być: "...SDS-PAGE z późniejszym barwieniem srebrem ..."

Str. 5, wiersz 30 oraz str. 6, wiersz 1 powinno być: "Roztwór dwuniciowego DNA 50 µg/mL wykazuje absorbancję wynoszącą 1 (absorbancja właściwa 200)."

Str. 6, wiersz 2 – 3 powinno być: "...mogą być oznaczane po inkubacji z barwnikami fluorescencyjnymi, które wiążą się swoiście z dwuniciowym DNA..."

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 3/2025/19 Z DNIA 13 PAŹDZIERNIKA 2025 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 2023, poz. 1223 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 tekstów Farmakopei Europejskiej, omówionych i zweryfikowanych na posiedzeniu Grupy w dniu 13 października 2025 r.

- 5.36. Szczepionki mRNA do stosowania u ludzi ^{1(12.1)}
- 5.39. Substancje mRNA do wytwarzania szczepionek mRNA do stosowania u ludzi ^{1(12.1)}
- 5.40. Matrycowy DNA do przygotowania substancji mRNA ^{1(12.1)}

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 13 października 2025 r., przeprowadzonym w formie wideokonferencji, 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 tekstów podstawowych opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 12.1, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XIV (FP XIV 2026).

Załączony do zaproszenia na posiedzenie materiał zawierał uzgodnione i wprowadzone przez Departament Farmakopei weryfikacje wstępne zgodności z wersją oryginalną i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów; następnie Członkowie Grupy przestali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła w formie prezentacji zebrane uwagi do poszczególnych tekstów. Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 6 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za – 6, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej.

Głosy przeciw - 0.

Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 5) Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za udział w posiedzeniu i merytoryczną dyskusję.

Przewodniczący Grupy eksperckiej
ds. Substancji i Metod Biologicznych
Komisji Farmakopei


prof. dr hab. Jan Ludwicki

Przygotowano w Departamencie Farmakopei