

**PROTOKÓŁ NR 2/2024/18
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 16 GRUDNIA 2024 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 1/2024/17 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 19 lutego 2024 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji nowego rozdziału opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.7, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).
5.33. Design of experiments (Planowanie eksperymentów)
5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w sprawie monografii wymienionych w porządku obrad posiedzenia.
6. Zagadnienia bieżące związane ze stosowaniem zapisów Farmakopei.
7. Wolne wnioski.

Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:

Przewodniczący	- prof. dr hab. Zbigniew Fijałek
Zastępca Przewodniczącego	- prof. dr hab. Anna Gumieniczek
Członkowie:	- prof. dr hab. Tomasz Bączek
	- prof. nadzw. dr hab. Jan Maurin

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:

- prof. dr hab. Zenon Kokot

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

Dyrektor Departamentu Farmakopei	- Ewa Leciejewicz-Ziemecka
Departament Farmakopei	- Olga Sadownik
	- Elżbieta Sadowska

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad 1) Posiedzenie otworzył Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek i Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 1/2024/17 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 19 lutego 2024 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczną wersję nowego rozdziału opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.7, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII). Publikacja Suplementu 2025 FP XIII planowana jest w listopadzie 2025 r. wraz z wersją elektroniczną.

Dyrektor DF podkreśliła, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia załączony do zaproszenia na posiedzenie materiał zawierał wprowadzone przez Departament Farmakopei wstępne weryfikacje zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów (zgodne z rozdziałem 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych* oraz w tekstami powiązаныmi 5.24. *Obrazowanie chemiczne* i 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*, 5.3. *Analiza statystyczna wyników biologicznych oznaczeń zawartości i badań jakościowych*, 5.25. *Technologia analizy procesu*). Następnie Członkowie Grupy przesłali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu zebrane uwagi do tekstu zostały przedstawione w formie prezentacji. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadzi Departament Farmakopei.

USTALENIA OGÓLNE

adjusted R-squared – skorygowany współczynnik determinacji

axial point – punkt osiowy

central composite designs – centralne plany kompozycyjne

centre point – punkt centralny

cube point – punkt sześcianu

design of experiments (DoE) – planowanie eksperymentów

experimental domain – obszar eksperymentalny

experimental values – wartości eksperymentalne

fractional factorial design – plan czynnikowy ułamkowy

full factorial design – plan czynnikowy kompletny

multiple linear regression – wielokrotna regresja liniowa

of interest – dany

optimal design – plan optymalny

quadratic terms – wyrazy kwadratowe

response surface designs – plany powierzchni odpowiedzi

response surface methodology (RSM) – metodologia powierzchni odpowiedzi

response surface model – model powierzchni odpowiedzi

screening – selekcja

screening designs – plany selekcyjne

screening studies – badania przesiewowe

star design – plan gwiazdny

star point – punkt gwiazdny

stress conditions – warunki stresowe

stress factor – czynnik stresowy

USTALENIA

Str. 1, wiersz 4-8 powinno być: „*Poniższy rozdział, opublikowany w celach informacyjnych, stanowi wprowadzenie do stosowania planowania eksperymentów podczas badań korelacji pomiędzy zmiennymi wejściowymi (tj. czynnikami), a jedną lub wieloma zmiennymi wyjściowymi (tj.*

odpowiedziami). Rozdział dostarcza wskazówek dotyczących dobrych praktyk w trakcie implementacji podejścia planowania eksperymentów.”.

Str. 1, wiersz 24-26 powinno być: „wybranie optymalnie wydajnych procedur eksperymentalnych”. Zestaw technik używanych do osiągnięcia tego jest ogólnie zwany „planowaniem eksperymentów”.”.

Str. 1, wiersz 27-29 powinno być: „W przeciwieństwie do tradycyjnego podejścia badania jednego czynnika na raz, zastosowanie podejść wielowymiarowych umożliwia opracowanie odpowiednich procedur analitycznych przez dostarczanie racjonalnego sposobu”.

Str. 2, wiersz 1-2 powinno być: „Cenną cechą DoE jest możliwość tworzenia modelu, który tworzy graficzną reprezentację i wyniki liczbowe”.

Str. 2, wiersz 3-8 powinno być: „W zależności od zamierzonego celu, można użyć różne podejścia DoE obejmujące selekcję (*screening*), optymalizację (*optimisation*) i przewidywanie (*prediction*)”.

Str. 2, wiersz 13-19 powinno być: „Rozwój technik DoE doprowadził do postępu w chemii analitycznej, w tym optymalizacji procedur analitycznych za pomocą sekwencyjnych i jednoczesnych planów. Główne przykłady ich użycia podane są poniżej”.

Str. 2, wiersz 24-26 powinno być: „Laboratorium może uznawać DoE za użyteczne podczas opracowywania procedur analitycznych, celem określania i zoptymalizowania czynników, które wywierają największy wpływ na działanie (*performance*) opracowywanej procedury analitycznej”.

Str. 2, wiersz 32-33 powinno być: „nie można zastosować jednowymiarowego podejścia”.

Str. 2, wiersz 33 – str. 3, wiersz 4 powinno być: „Przykładowo, w przypadku przygotowania próbek zmienne warunki eksperymentalne mają silny (*strong*) wpływ na efektywność ekstrakcji (pH, czas, temperatura, rozpuszczalnik (rozpuszczalniki) itp.). Dla analityka ważne jest zidentyfikowanie kluczowych czynników i nieoczywistych interakcji między nimi”.

Str. 3, wiersz 17-20 powinno być: „3-2. OKREŚLANIE OPTIMALNYCH WARUNKÓW STRESOWYCH W BADANIACH WYMUSZONEGO ROZKŁADU PODCZAS BADAŃ TRWAŁOŚCI”.

Str. 3, wiersz 21-23 powinno być: „Badania wymuszonego rozkładu są powszechnie stosowane do określania zdolności procedury analitycznej do wiarygodnego przewidywania trwałości (*stability*) analizowanych substancji czynnych i produktów leczniczych i do oceny ich rozkładu”.

Str. 3, wiersz 27 powinno być: „stratę substancji czynnej”.

Str. 4, wiersz 2 powinno być: „zrozumienia dróg rozkładu”.

Str. 4, wiersz 5 powinno być: „Planowanie eksperymentów jest ważnym obszarem chemometrii”.

Str. 4, wiersz 7-13 powinno być: „Zastosowanie DoE jest możliwe poprzez podejście wielowymiarowe, dzięki czemu maksymalnie wykorzystuje się dane pochodzące z zaplanowanych eksperymentów”.

Str. 4, wiersz 14-15 powinno być: „W DoE obszarem eksperymentalnym (*experimental domain*) jest badana przestrzeń wielowymiarowa”.

Str. 4, wiersz 16 powinno być: „Czynniki są zmiennymi eksperymentalnymi”.

Str. 5, wiersz 1-3 powinno być: „4-1. PLAN CZYNNIKOWY KOMPLETNY, PLAN CZYNNIKOWY UŁAMKOWY I PLAN PLACKETTA-BURMANA”.

Str. 5, wiersz 6 powinno być: „można modelować z użyciem funkcji wielomianowych”.

Str. 5, wiersz 12-15 powinno być: „Jeżeli czynniki są zakodowane, b_0 jest odpowiedzią przewidywaną w punkcie centralnym (*centre point*), a współczynniki b_1 , b_2 , b_3 , b_{N-1} , b_N odpowiadają połowie oszacowanego efektu rozważanych czynników”.

Str. 5, wiersz 20 powinno być: „jest opisany przez następujący wielomian”.

Str. 5, wiersz 25-26 powinno być: „Podczas selekcji mających wpływ (*influential factors*) czynników często używa się planów czynnikowych kompletnych i planów czynnikowych ułamkowych”.

Str. 5, wiersz 29 powinno być: „liczbę poziomów na czynnik”.

Str. 5, wiersz 31 powinno być: „ograniczeń określonych przez pożądane cele”.

Str. 6, wiersz 6 powinno być: „Plany czynnikowe ułamkowe są charakteryzowane przez ich rozdzielczość”.

Str. 6, wiersz 7 do decyzji: „efekty główne są splecione / zakłócone (confounded) z interakcjami”.

Str. 6, wiersz 13 powinno być: „wpływu interakcji”.

Str. 6, wiersz 18 powinno być: „Powtórzenia punktu centralnego”.

Str. 7, wiersz 11 powinno być: „pierwszej wielokrotności liczby 4, większej od liczby czynników”.

Str. 7, wiersz 16 powinno być: „wszystkie interakcje są zaniedbywalne”.

Str. 7, wiersz 20-21 powinno być: „4-2. *PLANY POWIERZCHNI ODPOWIEDZI*”.

Str. 7, wiersz 25-26 powinno być: „można określić zależności wyższego rzędu”.

Str. 8, wiersz 9 powinno być: „w obrębie czynnika”.

Str. 8, wiersz 10 powinno być: „trzy różne wartości”.

Str. 8, wiersz 21-26 do decyzji: „*Centralny plan kompozycyjny: z dwoma czynnikami w układzie ograniczonym (circumscribed) (po lewej) oraz z trzema czynnikami w układzie ograniczonym [pośrodku] i w układzie ścian [po prawej]*”.

Str. 9, wiersz 3-4 powinno być: „danego obszaru”.

Str. 9, wiersz 6-7 powinno być: „z planem gwiazdowym (*star design*). W planie gwiazdowym, oprócz 2^k punktów sześcianu (*cube points*)”.

Str. 9, wiersz 16-17 powinno być: „centralny plan kompozycyjny w układzie ograniczonym”.

Str. 10, wiersz 8 powinno być: „nieregularne obszary”.

Str. 10, wiersz 14-15 powinno być: „liczba czynników, która jest na tyle duża że wymagałaby zbyt wielu eksperymentów”.

Str. 10, wiersz 17 powinno być: „budowanie „na miarę” (*„tailor-made”*) planów optymalnych (*optimal designs*)”.

Str. 10, wiersz 24-25 powinno być: „4-4. *METODOLOGIA POWIERZCHNI ODPOWIEDZI*”.

Str. 10, wiersz 27-28 powinno być: „która kombinacja mających wpływ czynników prowadzi do optymalnej odpowiedzi”.

Str. 10, wiersz 31 i str. 11, wiersz 5 powinno być: „zidentyfikowanych mających wpływ czynników”.

Str. 12, wiersz 3 powinno być: „każdy czynnik może przyjąć dowolną wartość”.

Str. 12, wiersz 5 powinno być: „niewątpliwym ograniczeniem”.

Str. 12, wiersz 6-8 powinno być: „W tych przypadkach badany jest nie efekt zmienności absolutnej ilości składników, lecz efekt zmienności składu mieszaniny.”.

Str. 12, wiersz 12-15 powinno być: „5. ZALECENIA DOTYCZĄCE PLANOWANIA EKSPERYMENTÓW: ASPEKTY KRYTYCZNE DOPASOWANIA I OCENY MODELI DoE”.

Str. 12, wiersz 17-20 powinno być: „wydajności wymaganej do zamierzonego zastosowania procedury analitycznej”.

Str. 12, wiersz 21 powinno być: „Podejście to można przedstawić jak poniżej.”.

Str. 12, wiersz 27-28 powinno być: „następujące klasy: selekcja, optymalizacja i odporność na niewielkie zmiany.”.

Str. 12, wiersz 31-32 powinno być: „informacje z względnie niewielkiej liczby eksperymentów”.

Str. 13, wiersz 2-6 powinno być: „*DANEGO OBSZARU EKSPERYMENTALNEGO*”.

Str. 13, wiersz 14-16 powinno być: „Obszar eksperymentalny jest definiowany na podstawie czynników uważanych za ważne w wybranych warunkach eksperymentalnych. Zakłada się również efekty interakcji, których można oczekiwać.”.

Str. 13, wiersz 17 powinno być: „na etapie pierwszej selekcji”.

Str. 13, wiersz 26 powinno być: „błędów zaburzających (*lurking*) czynników”.

Str. 13, wiersz 28-29 powinno być: „procedury analityczne powinny być spójne”.

Str. 13, wiersz 30-31 powinno być: „uniknąć możliwych kowariancji efektów czasu z badanymi czynnikami”.

Str. 14, wiersz 14-15 powinno być: „5-3. *USTALANIE PLANOWANEJ STRATEGII EKSPERYMENTALNEJ*”.

Str. 14, wiersz 18-19 powinno być: „Obejmuje ona konstrukcję macierzy eksperymentalnej i planu eksperymentalnego”.

Str. 14, wiersz 25 powinno być: „rzeczywistymi wartościami”.

Str. 15, wiersz 7 powinno być: „odpowiedź, jeżeli taka istnieje w obrębie czynnika”.

Str. 15, wiersz 18-19 powinno być: „zgodnie z powszechnymi zasadami mnożenia”.

Str. 16, wiersz 2-3 powinno być: „efekty czynnika 1 (b_1), czynnika 2 (b_2), wyrazów kwadratowych (b_{11} , b_{22}) oraz interakcji między czynnikami”.

Str. 16, wiersz 17 powinno być: „przy użyciu testu F”.

Str. 16, wiersz 19-20 powinno być: „powtarzanie niektórych punktów planu lub powielanie niektórych punktów testowych. Informacje te mogą być znane z góry, jeżeli wcześniej wykonano powielanie”.

Str. 17, wiersz 27-32 do decyzji, wg. wersji francuskojęzycznej tekstu Ph. Eur. „W pierwszym przypadku, stosuje się taką samą opisaną powyżej procedurę (bezpośrednie porównanie przewidywanych i eksperymentalnych wartości), podczas gdy w drugim przypadku porównuje się pierwiastek średniego kwadratu błędu przewidywania (*root mean square error of prediction*, RMSEP) z odchyleniem standardowym reszt.”.

Ad 5) Po omówieniu tekstu wymienionego w porządku obrad posiedzenia Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
NR 2/2024/12 Z DNIA 16 GRUDNIA 2024 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. z 2023 r., poz. 1223) Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei zatwierdza niżej wymienioną polskojęzyczną wersją nowego rozdziału Farmakopei Europejskiej 11.7, omówioną i zweryfikowaną na posiedzeniu Grupy w dniu 16 grudnia 2024 r.

5.33. Design of experiments (Planowanie eksperymentów)

Uzasadnienie zajętego stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 16 grudnia 2024 r. została omówiona i zweryfikowana w zakresie zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej oraz ustaleniami ogólnymi i zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczna wersja nowego tekstu opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.7, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).

Załączony do zaproszenia na posiedzenie materiał zawierał wprowadzone przez Departament Farmakopei weryfikacje wstępne zgodności z wersją oryginalną i ustaleniami redakcyjnymi oraz sugestie zapisów. Otrzymane przed posiedzeniem (i zebrane w prezentacji) oraz zgłoszone na posiedzeniu uwagi, po podjętych ustaleniach zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 4 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za - 4, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej.

Głosy przeciw - 0.

Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Dr E. Leciejewicz-Ziemecka omówiła zgłoszoną do DF uwagę dotyczącą polskiego terminu („pastylka”) opisującego formę przygotowania próbki stałej (ang. *disc*) w rozdziale 2.2.24. *Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni, szczególnie w kontekście definicji „pastylki” w monografii ogólnej postaci leku (Preparaty do stosowania w jamie ustnej).*

Stosowanie w ww. kontekście w FP pojęcia „pastylka” dla terminu angielskiego „*disc*” jest zarówno zgodne z takim nazewnictwem tradycyjnie stosowanym w wydaniach narodowych Farmakopei Polskiej (np. FP VI 2002), jak i z nazewnictwem używanym w literaturze naukowej, a także dodatkowo np. z obowiązującą wersją francuskojęzyczną Farmakopei Europejskiej („*pastille*”).

Członkowie Grupy potwierdzili prawidłowość pojęcia stosowanego w ww. kontekście w FP. Z uwagi na charakter zgłoszonej wątpliwości, również w opinii specjalistów z technologii postaci leku, odnośnienie wprost nazewnictwa stosowanego w dziedzinie nauk fizykochemicznych do nazewnictwa postaci leku, nie jest właściwe i wskazane z przyczyn merytorycznych.

Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za udział w posiedzeniu i merytoryczną dyskusję oraz złożyli życzenia z okazji nadchodzących Świąt Bożego Narodzenia.

Przewodniczący
Grupy eksperckiej ds. Metod
Fizykochemicznych KF

Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek

Przygotowano w Departamencie Farmakopei