

PROTOKÓŁ NR 2/2025/18

Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI W DNIU 25 LUTEGO 2025 R.

Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie Protokołu nr 1/2025/17 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF w dniu 13 stycznia 2025 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznych wersji tekstów (nowego i znowelizowanego; zmiany do omówienia zaznaczono linią na marginesie) opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 11.8 do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).

Teksty podstawowe

2.5.44. Kapilarne ogniskowanie izoelektryczne dla rekombinowanych leczniczych przeciwciał monoklonalnych ^{I (11.8)}

2.7.24. Cytometria przepływowa ^{II (11.8)}

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

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych Komisji Farmakopei:

- 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 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 1/2025/17 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Substancji i Metod Biologicznych KF z dnia 13 stycznia 2025 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje tekstów (nowego i znowelizowanego) opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 11.8, przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII). Suplement 2025 FP XIII zawierać będzie polską wersję materiałów Suplementów 11.6, 11.7 i 11.8 Farmakopei Europejskiej oraz wymagania narodowe. Publikacja Suplementu 2025 FP XIII planowana jest w listopadzie 2025 r. wraz z kumulatywną wersją elektroniczną FP XIII.

Dyrektor DF podkreśliła, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji załączone do zaproszenia na posiedzenie materiały zawierały wprowadzone przez Departament Farmakopei uzgodnione weryfikacje wstępne zgodności z wersjami oryginalnymi i ustaleniami redakcyjnymi (w tym z „Instrukcją do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej” oraz opublikowanymi w Farmakopei Polskiej) oraz sugestie zapisów. Następnie Członkowie Grupy przesłali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła, w formie prezentacji, do dyskusji i decyzji Grupy, zebrane uwagi do poszczególnych tekstów. Przyjęte poniższe ustalenia, po posiedzeniu wprowadził Departament Farmakopei.

2.5.44. Kapilarne ogniskowanie izoelektryczne dla rekombinowanych leczniczych przeciwciał monoklonalnych ¹ (11.8)

Ustalenia ogólne:

band broadening – rozmywanie się pasma

charge heterogeneity – niejednorodność ładunku

co-spiking – współobciążanie

default conditions – warunki domyślne

monoclonal antibody for system performance CRS - przeciwciało monoklonalne do działania układu CSP

net charge – całkowity ładunek

net mobility – wypadkowa ruchliwość

Ustalenia szczegółowe:

Str. 1, wiersz 17–18 powinno być: „Niejednorodność ładunku powstaje w początkowym etapie procesu wytwarzania (*upstream*) oraz w czasie przechowywania...”

Str. 1, wiersz 27–29 powinno być: „Procedury te mogą być odpowiednie do użycia jako takie lub być traktowane jako warunki wyjściowe do opracowywania procedur analitycznych dla określonych produktów.”

Str. 1, wiersz 32–33 powinno być: „Należy potwierdzić ciągłość działania, np. z użyciem próbek kontrolnych lub materiałów porównawczych...”

Str. 4, wiersz 1–3; str. 4, wiersz 9–11; str. 6, wiersz 11–13 oraz str. 6, wiersz 20–22 powinno być: „Wykonać dwa wprowadzenia na początku (Wprowadzenie 1 i Wprowadzenie 2) oraz dwa wprowadzenia na końcu (Wprowadzenie 3 i Wprowadzenie 4) każdego etapu badania.”

Str. 7, wiersz 15 powinno być: „DZIAŁANIE UKŁADU”.

Str. 8, wiersz 23–25 powinno być: „Oszacować pl każdego piksu na elektroferogramie preparatu badanego z użyciem regresji liniowej pomiędzy dwoma markerami pl wyznaczającymi obszar analizy;”.

Str. 9, wiersz 15–16 powinno być: „Podane powyżej warunki badania należy rozpatrywać jako warunki wyjściowe opracowywania procedury cIEF lub icIEF dla swoistych przeciwciał monoklonalnych.”

Str. 9, wiersz 20–22 powinno być: „Pomimo, że rozdzielanie różnych izoform opiera się na ich wartościach pl, zmierzone wartości pl są arbitralne i różnią się w zależności od warunków doświadczalnych.”

Str. 9, wiersz 23–27 powinno być: „...pomimo to, analiza w określonych warunkach doświadczalnych jest wysoko odtwarzalna i dokładna, i jest skuteczną metodą identyfikacji i ilościowego pomiaru mAb przez porównanie roztworu badanego i materiału porównawczego.”

2.7.24. Cytometria przepływowa ^{11.8}

Ustalenia ogólne:

avalanche photodetector – fotodetektor lawinowy

consistent emission spectra – powtarzalne widma emisji

daughter cells of subsequent generations – komórki kolejnych pokoleń

discrimination value – wartość dyskryminacji

dissociated – zdysocjowany

flow cell – kuweta przepływowa

fluorescence spillover – rozproszenie fluorescencji

fluorescent protein – białko fluoryzujące

generate – generować

generational cell – komórka potomna

helix non-permeant (cell-impermeant nucleic acid probe) – nukleotydowa sonda nieprzepuszczalna przez błonę komórkową

ion indicator dyes – barwniki wskaźnikowe jonów

pre-analytical biases - błędy przedanalizacyjne

processing temperature – temperatura procesu

reporter system – układ reporterowy

spiking study – badanie z obciążeniem

stained – barwiony

ultrasonication - poddawanie ultradźwiękom

Ustalenia szczegółowe:

Str. 1, wiersz 8–10 powinno być: „...umożliwiają także oznaczenie miana zakaźnego (np. za pomocą badań z użyciem komórek) lub stężenia cząstek wirusowych.”

Str. 1, wiersz 15–17 powinno być: „Cytometria przepływowa polega na jakościowej lub ilościowej ocenie zestawu parametrów dla dużej liczby komórek lub cząstek podczas każdego pomiaru analitycznego.”

Str. 1, wiersz 26–27 powinno być: „Spektrum parametrów mierzonych przy użyciu cytometru przepływowego obejmuje wielkość i morfologiczną złożoność komórek...”

Str. 2, wiersz 10 powinno być: „układ detekcji i konwersji analogowo-cyfrowej (część 2-1-4);”

Str. 2, wiersz 33–34 oraz str. 3, wiersz 1–2 powinno być: „Rozproszone światło o określonym (zakresie) długości fali (fal) może zostać rozdzielone za pomocą luster dichroicznych i filtrów, i skierowane do fotodetektorów.”

Str. 3, wiersz 5–6 powinno być: „. Generowane są w ten sposób dwa rodzaje sygnałów:”

Str. 3, wiersz 26–29 powinno być: „Sygnały fluorescencyjne są generowane przez fluorochromy naturalnie obecne w analizowanych próbkach (np. autofluorescencja związana z koenzymami, chlorofilem lub pigmentami alg morskich)”

Str. 4, wiersz 2–4 powinno być: „... (np. specjalnie znakowane przeciwciała dla białek wewnątrzkomórkowych)”

Str. 4, wiersz 6–7 powinno być: „Tabela 2.7.24.-1 zawiera zwięzły opis właściwości różnych barwników fluorescencyjnych i sond fluorescencyjnych.”

Str. 4, tabela, kolumna 3, wiersz 2 powinno być: „Nie zalecane do zastosowań wymagających długiej lub powtarzanej ekspozycji na źródła światła”

Str. 4, tabela, kolumna 2, wiersz 4 powinno być: „Wąskie widma emisji fluorescencji związane wielkością nanokryształów”.

Str. 7, wiersz 3–4 powinno być: „Należy zauważyć, że kompensacja zawsze powoduje utratę czułości lub rozdzielczości.”

Str. 7, wiersz 7–10 powinno być: „Kompensacja fluorescencji wymaga użycia wzorców fluorescencji (korekcja fluorescencji), najlepiej próbek dodatnich, barwionych danym pojedynczym fluorochromem w taki sam sposób, jak barwienie fluorescencyjne użyte do analizy.”

Str. 7, wiersz 11–12 powinno być: „Poniższa etapowa procedura umożliwia ustalenie kompensacji została podana jako przykład.”

Str. 7, wiersz 27–30 powinno być: „Wyrównać centra populacji komórek lub cząstek dodatnich i ujemnych przez dopasowanie median / wartości średnich fluorescencji (mediana lub średnia geometryczna) w celu otrzymania prawidłowej kompensacji.”

Str. 8, wiersz 30–32 powinno być: „Istnieje kilka możliwych metod dysocjacji lub rozdzielania komórek lub cząstek oraz zapewnienia homogenności próbki, np.:”

Str. 9, wiersz 5–6 powinno być: „Etapy postępowania inne niż dysocjacja lub rozdzielanie komórek lub cząstek mogą obejmować:”

Str. 9, wiersz 23 powinno być: „mianowanie / kwalifikacja przeciwciał;”

Str. 9, wiersz 24 powinno być: „potrzeba blokowania niespecyficznych sygnałów tła.”

Str. 10, wiersz 29–31 powinno być: „...natomiast cytogramy (wykresy rozproszenia), na których każda kropka przedstawia analizowane zdarzenie (komórka lub cząstka), odpowiada naniesieniu na wykres intensywności dwóch sygnałów.”

Str. 10, wiersz 34 i str. 11, wiersz 1–2 powinno być: „Oprogramowanie może również pozwolić na uzyskanie danych statystycznych, takich jak średnie intensywności lub odsetki fluorescencji lub całkowita liczba zdarzeń w bramkowanej populacji.”

Str. 11, wiersz 5–6 powinno być: „...wystarczająca liczba komórek lub cząstek docelowej populacji została zebrana i wykluczenia, jeżeli to możliwe, pozostałości komórek.”

Str. 12, wiersz 11–15 powinno być: „Reprezentatywna kontrola dodatnia (np. z kwalifikowaną zawartością lub ekspresją danego białka) jest konieczna, aby wykazać, że badanie jest wiarygodne. Kontrola dodatnia musi zawierać próbki dla których wykazano, że są dodatnie dla danego markera.”

Str. 12, wiersz 30–34 powinno być: „Technika ta identyfikuje i określa ilościowo populacje komórek w niejednorodnych próbkach. Te subpopulacje komórek są barwione z użyciem przeciwciał

koniugowanych z fluorochromem i skierowanych przeciw antygenom obecnym na powierzchni komórek lub wewnątrz komórki.”

Str. 14, wiersz 10–15 powinno być: „W tego typu analizie próbki są zbierane przy niskim poziomie przepływu ze wzmocnieniem liniowym, a następnie analizowane przy użyciu oprogramowania do modelowania ploidalności (*ploidy modelling software*) do oznaczenia faz cyklu komórkowego. Oprócz określenia faz replikacji cyklu komórkowego, metoda może mierzyć aneuploidię komórek, związaną z nieprawidłowościami chromosomalnymi.”

Str. 17, wiersz 15–17 powinno być: „Jeżeli materiał pobrany od pacjenta jest deficytowy, materiały zastępcze (np. od zdrowych dawców) mogą zostać użyte na potrzeby walidacji, pod warunkiem, że odpowiedniość materiału zastępczego została wykazana podczas opracowywania metody.”

Str. 18, wiersz 4–7 powinno być: „Dokładność jest ustalana w dokumentowanym zakresie procedury analitycznej i przy zachowaniu normalnych warunków badania (np. w obecności matrycy próbki i przygotowując próbkę zgodnie z procedurą).”

Str. 18, wiersz 12–14 powinno być: „W przypadkach braku dostępności materiału porównawczego, dokładność może być wywnioskowana, jeżeli zostały ustalone precyzja, odpowiedź w zakresie roboczym i specyficzność.”

Str. 18, wiersz 23–25 powinno być: „Precyzja jest ustalana na podstawie powtarzalności i precyzji pośredniej. Może także być rozważana na podstawie odtwarzalności.”

Str. 19, wiersz 32 powinno być: „...obejmując pełen zakres procedury analitycznej”.

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

UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. SUBSTANCJI I METOD BIOLOGICZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI NR 2/2025/18 Z DNIA 25 LUTEGO 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 25 lutego 2025 r.

2.5.44. Kapilarne ogniskowanie izoelektryczne dla rekombinowanych leczniczych przeciwciał monoklonalnych ^{I (11.8)}

2.7.24. Cytometria przepływowa ^{II (11.8)}

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 25 lutego 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 tekstów podstawowych (nowego i znowelizowanego)

opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 11.8, przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2025 do Farmakopei Polskiej wydanie XIII (Suplement 2025 FP XIII).

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.

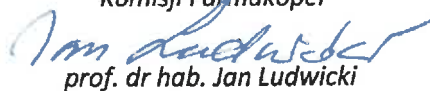
Wstrzymało się – 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy Prof. dr hab. Jan Ludwicki oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranym 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