

**PROTOKÓŁ NR 1/2021/13
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 25 STYCZNIA 2021 R.**

Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 2/2019/12 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 29 października 2019 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Suplementu 10.4 Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji nowego rozdziału 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2021 do Farmakopei Polskiej wydanie XII (Suplement 2021 FP XII).
5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w sprawie rozdziału 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*.
6. 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 - 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 i podkreślając, że posiedzenie odbywa się w formie wideokonferencji, z uwagi na sytuację epidemiczną związaną z pandemią COVID-19.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 2/2019/12 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 29 października 2019 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczną wersję nowego rozdziału 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*, zawartego w Farmakopei Europejskiej 10.4, przeznaczonego do publikacji w Suplemencie 2021 do Farmakopei Polskiej wydanie XII (Suplement 2021 FP XII). Suplement ten będzie stanowił uzupełnienie, w zakresie materiałów

Ph. Eur. 10.3-10.5, części podstawowej wydania XII FP (FP XII 2020). Publikacja Suplementu 2021 FP XII wraz z wersją elektroniczną planowana jest na przełomie listopada i grudnia 2021 r.

Dyrektor DF podkreśliła, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji załączony do zaproszenia na posiedzenie materiał zawierał uzgodnioną z Autorem wstępną weryfikację Departamentu Farmakopei w zakresie zgodności z wersją oryginalną tekstu i nazewnictwem stosowanym w opublikowanych już w FP powiązanych tekstach, jak: 5.3. *Analiza statystyczna wyników biologicznych oznaczeń zawartości i badań jakościowych*, 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*, 5.24. *Obrazowanie chemiczne*, 5.25. *Technologia analizy procesu*. Następnie Członkowie Grupy przesłali swoje uwagi przed terminem posiedzenia i na niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła w formie prezentacji zebrane uwagi do tekstu. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadzi Departament Farmakopei.

USTALENIA

5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*

Str. 1, wiersz 14 powinno być: „...i doskonaleniu przebiegu (*performance*) procesu...”

Str. 1, wiersz 29 powinno być: „...istnieją współzależności...”

Str. 2, wiersz 24 powinno być: „...proces przebiega prawidłowo...”

Str. 3, wiersz 1-2 powinno być: „... (tj. „czysty” zbiór danych wyjściowych)”

Str. 3, wiersz 9-10 powinno być: „Dla kart kontrolnych wartości średnich (\bar{x}), w tym miejscu przywołanych przykładowo, oblicza się następnie średnie \bar{x}_i ($i = 1, \dots, m$) każdej z m podgrup.”

Str. 3, wiersz 11-12 powinno być: „mają rozkład w przybliżeniu normalny”

Str. 3, wiersz 28 powinno być: „...dla „czystego” zbioru danych wyjściowych...”

Str. 4, wiersz 6 powinno być: „...podlegają rozkładowi normalnemu.”

Str. 4, wiersz 19 powinno być: „Wielowymiarowe podejście...”

Str. 4, wiersz 21 powinno być: „...stosując jednoparametrowe karty...”

Str. 4, wiersz 23-24 powinno być: „Jeżeli niektóre zmienne są skorelowane”

Str. 4, wiersz 28-29 powinno być: „obejmującej zakresy pojedynczych zmiennych...”

Str. 4, wiersz 31 powinno być (do końcowego ustalenia): „ogólnej tendencji/ogólnego obrazu”

Str. 5, wiersz 10-11 powinno być: „Te zmienne mogą tworzyć zestaw zmiennych w dużym stopniu korelacji (np. widmo), choć niektóre mogą być także nieskorelowane wzajemnie.”

Str. 5, wiersz 14-15 powinno być: „Podstawowa różnica polega na tym że podsumowująca statystyka obejmująca cały wektor pomiarowy, wykreślana jest względem czasu lub numeru próbki.”

Str. 5, wiersz 17 powinno być: „...w jednoparametrowej karcie...”

Str. 6, wiersz 6-8 powinno być: „...kowariancji, którą należy oszacowywać na podstawie danych procesu pod kontrolą”

Str. 6, wiersz 11 powinno być: „...jest zgodna ze znanym rozkładem...”

Str. 6, wiersz 14-15 powinno być: „...wówczas dla statystyki T^2 nie ma LCL.”

Str. 6, wiersz 16-17 powinno być: „Jeżeli nie można uznać wszystkich zmiennych jako jednakowo ważnych, wówczas można zastosować ważenie zmiennych.”

Str. 6, wiersz 24 powinno być (do końcowego ustalenia): „...jak również procesów wsadowych / procesów partii seryjnych (*batch processes*).”

Str. 6, wiersz 33 oraz str. 7, wiersz 1-9 powinno być: „Wstępne dane gromadzi się we właściwych warunkach operacyjnych i analizuje na potrzeby kontroli statystycznej i w kierunku potencjalnych trudności. Z powodu dużej liczby zmiennych, analiza danych wstępnych jest dużo bardziej złożona niż w przypadku jednowymiarowym. Należy brać pod uwagę następujące aspekty: przestrzeganie procedur gromadzenia danych, potencjalne błędy

przekazywania danych, teoretyczne zależności pomiędzy zmiennymi, konieczność wstępnego przetwarzania zmiennych, potencjał i sposób radzenia sobie z brakującymi danymi, detekcja statystycznych obiektów odległych, postępowanie w przypadku korelacji zmiennych, potencjał autoskorelowanych błędów, tj. zależnych od czasu, wolno zmieniających się źródeł błędów, które mogą spowodować naruszenie wcześniej założonej niezależności.”

Str. 7, wiersz 12 powinno być: „...oszacowania i odwrócenia macierzy kowariancji...”

Str. 7, wiersz 18-19 powinno być: „Gdy dane pomiarowe są silnie skorelowane, odwrócenie macierzy kowariancji może być niemożliwe lub numerycznie niestabilne.”

Str. 8, wiersz 6-9 powinno być: „Jeżeli ulega zmianie struktura korelacyjna lub średnia niektórych zmiennych ulega powolnej zmianie podczas długoterminowego okresu, bez przekraczania przez daną statystykę granic kontrolnych, wówczas konieczne jest dokonanie zmian.”

Str. 8, wiersz 14-15 powinno być: „...wymaga dogłębnego zrozumienia procesu...”

Str. 8, wiersz 16-17, powinno być: „Utrzymanie modelu może być również konieczne, jeżeli warunki procesu lub materiały wyjściowe zmieniły się, albo gdy przyrządy zostały zmienione lub ponownie skalibrowane.”

Str. 8, wiersz 27 powinno być: „...o niskiej wymiarowości...”

Str. 8, wiersz 30-31 powinno być: „...w MSPC, który zwykle jest zapewniony przez techniki powtórnego próbkowania, takie jak walidacja krzyżowa...”

Str. 9, wiersz 5 powinno być (do końcowego ustalenia): „i niech X_c będzie macierzą pomiarów o centrowanych średnią kolumnach / macierzą centrowaną średnią z kolumn:”

Str. 9, wiersz 16-17 powinno być: „...macierz C jest źle uwarunkowana lub osobliwa...”

Str. 9, wiersz 24 powinno być „...hiperparametr modelu...”

Str. 10, wiersz 11 powinno być: „Zakładając, że wektory pomiarowe X są zgodne z wielowymiarowym rozkładem normalnym, a macierz kowariancji...”

Str. 11, wiersz 19 powinno być: „to centrowany średnią nowy wektor zmiennych produktu...”

Str. 11, wiersz 31-33 powinno być (do końcowego ustalenia): „W takim przypadku, stosuje się nieliniowy wariant PCA wyposażony w jądro (kernel) w nieliniowym MSPC, ponieważ wyznaczenie UCL dla metody PCA wyposażonej w jądro jest wyjątkowo proste.”

Str. 12, wiersz 2 powinno być: „Opisane w tym rozdziale metody oparte na zmiennych ukrytych są wrażliwe na skalę zmiennych”.

Str. 12, wiersz 5-8 powinno być: „...zmiennosc jest praktycznie zaniedbywalna. Dzieje się tak ponieważ małe wartości λ_i w mianowniku statystyki T^2 wzmacniają małe (praktycznie zaniedbywalne) odchylenia $t_{o,i}$. Ten fakt podkreśla istotność starannego wyboru liczby zmiennych ukrytych q .”

Str. 12, wiersz 14 powinno być: „W przypadku MSPC, stosowanej do serii produkcyjnych...”

Str. 13, wiersz 3-4 powinno być: „Zmienne powodujące sygnał poza kontrolą będą w dowolnym kierunku daleko od odpowiedniej średniej zmiennej.”

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 1/2021/8 Z DNIA 25 STYCZNIA 2021 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 2020 r.,

poz. 836) Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei zatwierdza polskojęzyczną wersję nowego rozdziału Farmakopei Europejskiej 10.4 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów*, omówionego i zweryfikowanego na posiedzeniu Grupy w dniu 25 stycznia 2021 r. (wideokonferencja).

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 25 stycznia 2021 r., przeprowadzonym w formie wideokonferencji z uwagi na sytuację epidemiologiczną, 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 rozdziału 5.28. *Wielowymiarowa statystyczna kontrola procesów* opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 10.4 i przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2021 do Farmakopei Polskiej wydanie XII (Suplement 2021 FP XII). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ustalenia zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei (dodatkowo przed przekazaniem na posiedzenie, projekt polskojęzycznej wersji rozdziału został w DF wstępnie zweryfikowany w uzgodnieniu z Autorem).

§ 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) Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za udział w wideokonferencji i merytoryczną dyskusję.

Przewodniczący
Grupy eksperckiej ds. Metod
Fizykochemicznych KF



Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek

Przygotowano w Departamencie Farmakopei