

**PROTOKÓŁ NR 2/2022/16**  
**Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH**  
**KOMISJI FARMAKOPEI**  
**W DNIU 19 GRUDNIA 2022 R.**

**Porządek obrad posiedzenia (wideokonferencja):**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 1/2022/15 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 14 listopada 2022 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji znowelizowanego<sup>II</sup> tekstu opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.1 (od części 2-11), przeznaczonego do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XIII (FP XIII 2023).  
*5.21. Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych* <sup>II (11.1)</sup>
5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w sprawie rozdziału *5.21. Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*.
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. dr hab. Zenon Kokot
	- prof. nadzw. dr hab. Jan Maurin

**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.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 1/2022/15 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 14 listopada 2022 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu kontynuowano omawianie polskojęzycznej wersji znowelizowanego tekstu podstawowego *5.21. Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*. Wprowadzony do Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) w roku 2016 rozdział *5.21. Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych* został w Suplemencie 11.1 Ph. Eur. poddany przez Komisję Farmakopei Europejskiej (KFEur) procesowi pełnej nowelizacji w oparciu o aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie. Zmieniony tekst *5.21* zostanie

zamieszczony w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XIII (FP XIII 2023). Publikacja FP XIII 2023 planowana jest w listopadzie 2023 r. wraz z wersją elektroniczną. Nawiązując do informacji przekazanych na poprzednim posiedzeniu Dyrektor DF dodała, że w celu usprawnienia przebiegu posiedzenia w formie wideokonferencji 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 poprzednią wersją rozdziału 5.21 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 poprzednim oraz niniejszym spotkaniu Dyrektor DF przedstawiła w formie prezentacji zebrane uwagi do tekstu. Przyjęte zmiany, po posiedzeniu wprowadzi Departament Farmakopei. W trakcie weryfikacji ww. tekstu stosowane były także ustalenia podjęte na wcześniejszym posiedzeniu w dniu 14.11.2022 r. Na niniejszym posiedzeniu omówiono tekst od części 2-11.

#### USTALENIA

Str. 48, wiersz 9-11 powinno być: „W tym przypadku granica decyzji może być rozumiana jako linia, powierzchnia lub hiperpłaszczyzna dzieląca dane na przestrzenie odpowiadające np. dwóm kategoriom lub klasom.”

Str. 48, wiersz 12-13 powinno być: „redukuja wymiarowość i złożoność charakterystyki zbioru danych”

Str. 48, wiersz 14 powinno być: „granica podziału może być obliczona”

Str. 48, wiersz 19-20 powinno być: „obliczyć hiperpłaszczyzny w przestrzeni danych w celu przeprowadzenia liniowej klasyfikacji”

Str. 48, wiersz 21 powinno być: „najlepsza linia decyzji”

Str. 48, wiersz 23-24 powinno być: „jest bardziej wymagającą procedurą niż tylko obliczenia pojedynczej liniowej hiperpłaszczyzny podziału. Margines”

Str. 49, wiersz 16-17 powinno być: „Dla każdego punktu uczącego oblicza się jego odległość do hiperpłaszczyzny decyzyjnej. W przypadku, np. rozdzielenia dwóch klas znak odległości wskazuje przynależność”

Str. 49, wiersz 19-20 powinno być: „wnosi udział do wagi przypisanej punktowi”

Str. 49, wiersz 30-31 powinno być: „Należy zoptymalizować parametr regularyzacji”

Str. 50, wiersz 7 powinno być: „Podczas gdy modele liniowe są ograniczone do przestrzeni o niskiej wymiarowości”

Str. 50, wiersz 21 powinno być: „znalezienie jednoznacznego mapowania dla danego problemu podziału jest złożone”

Str. 50, wiersz 25 – str. 51, wiersz 1 powinno być: „Tych utrudnień można uniknąć, najpierw używając alternatywnej (dualnej) odmiany SVM, a następnie, stosując tzw. trik jądra (lub podstawienie jądra).”

Str. 51, wiersz 5-8 powinno być: „To oznacza, że jedynie iloczyny rozszerzonych zmiennych (nazywane ‘iloczynami skalarnymi’ lub ‘wewnętrznymi iloczynami’) pozostają częścią procedury optymalizacji. Ta operacja, zapisana za pomocą wewnętrznych iloczynów”

Str. 51, wiersz 12 powinno być: „omijając bezpośrednio obliczenia nowej reprezentacji”

Str. 51, wiersz 19 powinno być: „Funkcje jądra mają cechy które można rozwijać w teorii przestrzeni Hilberta.”

Str. 51, wiersz 22-23 powinno być: „Jądro zwykle wymaga optymalizacji parametru takiego jak rząd wielomianu dla wielomianowych jąder”

Str. 51, wiersz 24 – str. 52, wiersz 2 powinno być: „Ten parametr jest krytyczny, podobnie jak parametr regulacji (*regulation parameter*), aby uzyskać równowagę pomiędzy nadmiernym dopasowaniem i niedopasowaniem, w ten sposób uzyskać dokładny i stabilny model.”

Str. 52, wiersz 12 powinno być: „modele SVM są wrażliwe na obecność np. nadmiarowych wartości i nietypowych punktów”.

Str. 52, wiersz 14-17 powinno być: „Dodatkowo, SVM wymaga aby charakterystyki danych zmieniały się zgodnie z podobną skalą wartości. Stąd, dane powinny być znormalizowane, aby uniknąć danych wejściowych o różnej skali, co może prowadzić do niekorzystnych warunków optymalizacji granicy.”

Str. 52, wiersz 20 powinno być: „ten zbiór danych”.

Str. 52, wiersz 25-26 powinno być: „Używając SVM, linie decyzji można wyznaczyć nawet jeżeli dane obejmują ograniczoną charakterystykę.”

Str. 52, wiersz 28 powinno być: „dokładnego doboru wszystkich parametrów”.

Str. 52, wiersz 31 powinno być: „wymagające mniejszego lub żadnego wstępnego przetwarzania danych”.

Str. 52, wiersz 33-34 powinno być: „SVM to najnowocześniejsze w aspekcie działania podejście do prostych problemów klasyfikacyjnych.”

Str. 53, wiersz 3 powinno być: „rozszerzone do problemów regresji”.

Str. 53, wiersz 6 powinno być: „obejmują parametr regulacji”.

Str. 53, wiersz 8 powinno być: „Modele SVM mogą być używane do rozdzielania klas”.

Str. 53, wiersz 11-12 powinno być: „w przypadku których PCA i inne pokrewne metody zawodzą z powodu nieliniowego zachowania w danych”.

Str. 53, wiersz 13-15 powinno być: „Modele SVM mogą być użyte dla zbiorów danych o niskiej wymiarowości, zredukowanych charakterystyk i są szczególnie użyteczne w tych przypadkach, ponieważ działania w przestrzeni zmiennych znacząco zwiększają wymiarowość.”

Str. 53, wiersz 18 powinno być: „niekoniecznie dobrze uogólniają dla 100000 i więcej punktów danych”.

Str. 53, wiersz 21-23 powinno być: „Zaleta modelu SVM leży głównie w rozdzieleniu danych, np. próbek tworzących wysoce skorelowane sygnały, takich jak substancje polimorficzne, substancje pomocnicze, wykrywanie produktów sfałszowanych i podrobionych”.

Str. 53, wiersz 32-33 powinno być: „ANN są zwykle stosowane do modelowania bez i z nadzorem, używane zarówno w wariancie jakościowym jak i ilościowym.”

Str. 54, wiersz 3-4 powinno być: „danych klasyfikacyjnych liniowo rozdzielnych”.

Str. 54, wiersz 6-9 powinno być: „Nieliniowość uzyskuje się używając funkcje aktywacyjne takie jak sigmoidalna funkcja – tangens hiperboliczny (*hyperbolic tangent sigmoid function*)”.

Str. 54, wiersz 11-12 powinno być: „Jednowarstwowy perceptron jest najprostszym modelem jednokierunkowej sieci neuronowej (*feed-forward neural network*), tj. sieci bez pętli.”

Str. 54, wiersz 19-20 powinno być: „może być utożsamiany z funkcją matematyczną wykorzystującą jako dane wejściowe sumę ważonego wektora i wyrazu wolnego”.

Str. 54, wiersz 28-31 powinno być: „Wyjście jednego neuronu jest używane jako wejście do neuronów kolejnej warstwy. Warstwa wejścia jest specjalną warstwą, która otrzymuje dane bezpośrednio od użytkownika i przekazuje tę informację bezpośrednio do kolejnej warstwy bez użycia funkcji aktywacyjnej.”

Str. 55, wiersz 10 powinno być: „kilka ukrytych warstw neuronów w warstwach pośrednich”.

Str. 55, wiersz 14-16 powinno być: „Zazwyczaj, w modelu MLFF ANN wykorzystuje się jako funkcję aktywacyjną, sigmoidalną funkcję – tangens hiperboliczny, ale i inne funkcje aktywacyjne mogą być także stosowane.”

Str. 56, wiersz 4 powinno być: „gdzie gradient jest szacowany”.

Str. 56, wiersz 6-7 powinno być: „kosztem nieco wolniejszej zbieżności”.

Str. 56, wiersz 10-11 powinno być: „zwiększa stabilność numeryczną i działanie ANN poprzez skalowanie aktywacji”.

Str. 56, wiersz 13 powinno być: „Obejmuje to zazwyczaj rozważenia pewnej liczby problemów”.

Str. 56, wiersz 15 powinno być: „inicjacji wag, szybkości uczenia itd.”.

Str. 56, wiersz 17 powinno być: „Splotowe sieci neuronowe”.

Str. 56, wiersz 21-22 powinno być: „związane z modelowanymi cechami”.

Str. 56, wiersz 24 powinno być: „operacja zmniejszania wymiarowości”.

Str. 56, wiersz 27-28 powinno być: „Może istnieć więcej niż jedna warstwa splotowa (konwolucyjna) (*convolutional layer*) przed łączeniem.”.

Str. 56, wiersz 30-31 powinno być: „Końcowe warstwy są często w pełni połączone”.

Str. 57, wiersz 3 powinno być: „wejście i proste wyjście, nadające cechę każdemu wejściowemu obrazowi”.

Str. 57, wiersz 11 powinno być: „Generatywne sieci przeciwstawne”.

Str. 57, wiersz 12-13 powinno być: „Generatywne sieci przeciwstawne (*generative adversarial network*, GAN) to klasa metod uczenia maszynowego”.

Str. 57, wiersz 16 i cały rozdział powinno być: „Uczenie transferowe”.

Str. 58, wiersz 2-4 powinno być: „Celem samoorganizujących się map (*self-organising maps*, SOM) jest stworzenie mapy, na której obserwacje będące blisko siebie mają bardziej podobne do siebie właściwości niż inne bardziej odległe obserwacje”.

Str. 58, wiersz 7 powinno być: „wsteczną propagację (BP)”.

Str. 58, wiersz 15 powinno być: „należy unikać stosując ANN”.

Str. 58, wiersz 19-20 powinno być: „gdy model jest opracowywany”.

Str. 58, wiersz 24 powinno być: „Choć nie jest to ścisłą regułą”.

Str. 58, wiersz 27-30 powinno być: „Podczas uczenia transferowego, gdy modele o podobnych danych wejściowych są redefiniowane, dodatkowa ilość danych konieczna aby uczyć do nowego celu może być bardzo mała w porównaniu do pierwotnej ilości danych użytych do opracowania bazowego modelu.”.

Str. 59, wiersz 3-4 powinno być: „użyć serii ukrytych warstw ze zmienną liczbą neuronów w różnych warstwach”.

Str. 59, wiersz 5 powinno być: „Ważne jest aby zwiększyć przejrzystość”.

Str. 59, wiersz 11-13 powinno być: „Interpretowalność przewidywania można uzyskać np. badając model wprowadzając złożone i zakłócone zbiory danych wejściowych o znanych wynikach.”.

Str. 59, wiersz 24 powinno być: „Warstwy splotowe”.

Str. 59, wiersz 27 powinno być: „CNN są także do zastosowania wprost do danych spektroskopowych”.

Str. 59, wiersz 33 powinno być: „Uczenie transferowe jest bardzo użyteczne w obrazowaniu”.

Str. 60, wiersz 9 powinno być: „istniejących wzorów i zależności pomiędzy próbkami”.

Str. 60, wiersz 14-15 powinno być: „zawartości ukrytych warstw dzięki rozbudowie podzadań w obrębie różnych ukrytych warstw”.

Str. 60, wiersz 17-18 powinno być: „zawodzą próby liniowego modelowania”.

Str. 60, wiersz 29-31 powinno być: „Chemometria jest konieczna na różnych etapach analizy obrazu danych: kompresja, wstępne przetwarzanie i przetwarzanie (eksploracja, rozdzielczość, klasyfikacja lub regresja).”.

Str. 60, wiersz 32 powinno być: „Mając na względzie dużą liczbę danych eksperymentalnych”.

Str. 61, wiersz 1 powinno być: „kompresja danych czy podejścia oparte o wybór obszaru badanego”.

Str. 61, wiersz 5 powinno być: „wstępnego przetwarzania danych”.

Str. 61, wiersz 6-7 powinno być: „Przykładowo, widma ramanowskie mogą zawierać sygnały fluorescencji, które często przesłaniają istotne sygnały”.

Str. 61, wiersz 10 powinno być: „Cząstki o wysokiej energii powodują wysycenie detektora”.

Str. 61, wiersz 13-14 powinno być: „pik z ‘normalnymi’ pikselami wokół niego. Algorytm ‘najbliższego sąsiada’ pozwala na korygowanie tych pików”.

Str. 61, wiersz 21 powinno być: „metoda rozkładu wyjściowy zbiór danych”.

Str. 61, wiersz 28-31 powinno być: „Jak opisano wcześniej, MCR-ALS jest bardzo popularną metodą rozdzielania mieszaniny sygnałów, bez wstępnej znajomości układu chemicznego. Założeniem tej metody rozkładu jest fakt, że sygnał można postrzegać jako ważoną sumę sygnału każdej czystej chemicznej substancji.”

Str. 61, wiersz 33 powinno być: „udziały różnią się od jednego do drugiego piksela”.

Str. 62, wiersz 4 powinno być: „map rozmieszczenia składników chemicznych”.

Str. 62, wiersz 8-10 powinno być: „Zwykle umożliwia on poprawę dokładności przewidywania i prowadzi do lepszej interpretacji wyników. Aby fuzja danych była użyteczna, dane podlegające fuzji muszą zawierać informacje uzupełniające.”

Str. 62, wiersz 11-12 powinno być: „Możliwe sposoby fuzji danych zwykle są zgrupowane w trzy strategie, zależnie od poziomu cyklu analitycznego w fuzji danych”.

Str. 62, wiersz 18-20 powinno być: „Będzie zawsze konieczne, wstępne przetworzenie indywidualnych bloków danych (np. skalowanie bloków i wybór zmiennych) w celu uniknięcia wpływu na model bloku o największej wariancji.”

Str. 62, wiersz 23 powinno być: „Te zmienne mają opisywać tylko istotną zmienność”.

Str. 62, wiersz 31-32 powinno być: „mogą być użyteczne aby przyjąć końcowy wniosek”.

Str. 62, wiersz 33 powinno być: „znalezienie optymalnego połączenia”.

Str. 63, wiersz 1-4 powinno być: „Opracowano specyficzne metody chemometryczne, które uwzględniają wspólną i indywidualną wariancję, pochodzącą od każdego analizowanego bloku po wyborze zmiennych w celu redukcji liczebności zbioru danych.”

Str. 64, wiersz 15-16 powinno być: „Parametr (*Parameter*): każdy wynik otrzymany po procesie kalibracji, który tworzy model (np. współczynniki i ładunki)”.

Str. 68, wiersz 8 powinno być: „RF *Random forest*, las losowy”.

Ad 5) Po omówieniu tekstu 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*, wymienionego w porządku obrad posiedzenia, Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH  
KOMISJI FARMAKOPEI  
NR 1/2022/10 Z DNIA 19 GRUDNIA 2022 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 oraz z 2022 r. poz. 974 ze zm.) Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

**§ 1.**

Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei zatwierdza polskojęzyczną wersję znowelizowanego rozdziału Farmakopei Europejskiej 11.1 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*, omówionego i zweryfikowanego na posiedzeniach Grupy w dniach 14 listopada 2022 r. i 19 grudnia 2022 r. (wideokonferencje).

### **Uzasadnienie zajętego stanowiska:**

Na posiedzeniach w dniach 14 listopada 2022 r. i 19 grudnia 2022 r., przeprowadzonych w formie wideokonferencji, 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 znowelizowanego rozdziału 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych* opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 11.1 i przeznaczonego do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XIII (FP XIII 2023). Zgłoszone na posiedzeniach uwagi oraz ustalenia zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei.

#### **§ 2.**

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 5 członków Grupy eksperckiej.  
Głosy za - 5, 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 zebranym za udział w wideokonferencji i merytoryczną dyskusję.

*Przewodniczący  
Grupy eksperckiej ds. Metod  
Fizykochemicznych KF*



*Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek*

*Przygotowano w Departamencie Farmakopei*