

Перенос (трансфер) методик, параметры валидации/верификации

С. И. Кулешова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 14.03.2017 г. Принята к печати 29.05.2017 г.

Резюме: Рассмотрены аспекты переноса аналитических методик на основе зарубежных и отечественных рекомендаций. Обоснована необходимость адекватного воспроизведения методов анализа лекарственных средств в испытательных лабораториях, которые впервые вводят конкретную аналитическую процедуру для достоверной оценки качества препаратов и субстанций. Описаны условия успешного переноса аналитических методик, способы переноса аналитических процедур, случаи, когда в процедуре по переносу методик нет необходимости, параметры валидации/верификации при проверке пригодности методики в условиях конкретной лаборатории. Приведены примеры валидационных характеристик при верификации фармакопейных методик, выбор которых зависит от типа методики и показателя качества.

Ключевые слова: аналитическая методика; лекарственное средство; перенос (трансфер) методики; валидация; верификация; передающая лаборатория; принимающая лаборатория; параметры валидации/верификации.

Библиографическое описание: Кулешова СИ. Перенос (трансфер) методик, параметры валидации/верификации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 77–80.

Одним из важнейших условий безопасного и эффективного применения препаратов является их высокое качество. Для достоверной оценки качества лекарственных средств используются аналитические методики, которые позволяют адекватно определять качественные и количественные характеристики анализируемых препаратов и субстанций в соответствии с установленными стандартами. Основное требование к контролю качества лекарственных средств – это проведение испытаний аттестованными (валидированными) методами [1]. При этом особое внимание уделяется методикам, рекомендованным для проведения испытаний по показателям «Количественное определение», «Родственные примеси», «Растворение» и т.п., то есть методикам, оценивающим количественное содержание основного действующего вещества и других нормируемых компонентов. Аттестованные методики удовлетворяют определенным критериям – показателям специфичности, точности, правильности, прецизионности (повторяемость и воспроизводимость) [2, 3]. Все перечисленные параметры оцениваются в процессе валидации методики, экспериментального подтверждения ее пригодности для решения предполагаемых задач [3]. Аттестованные методики используются при оценке качества лекарственных средств при выпуске в обращение и в течение срока годности не только в лаборатории, разработавшей определенную аналитическую процедуру, но и в производственных лабораториях, и в лабораториях регуляторных органов, аккредитованных на данный вид деятельности. В этой связи в настоящее время уделяется большое внимание переносу или трансферу аналитических методик. Под трансфером аналитических методик понимают документированный процесс передачи аналитических процедур, разработанных или используемых в передающей лаборатории, в другую лабораторию с целью точного и адекватного их применения. Процедура переноса методик является неотъемлемой частью процесса пере-

дачи технологического процесса производства лекарственных средств [4].

Другим аспектом трансфера методик является проведение анализов валидированными методиками в испытательных лабораториях, проводящих оценку качества препарата на соответствие требованиям нормативной документации. В этом случае рекомендуется провести проверку (верификация пригодности) для подтверждения пригодности использования конкретной методики при существующих условиях ее выполнения в определенной лаборатории [5].

Целью настоящей работы является анализ ряда актуальных аспектов переноса аналитических процедур на основе отечественных и зарубежных рекомендаций.

Определены несколько необходимых условий процедуры для успешного переноса аналитической процедуры [4, 6–8].

1. Перенос методик осуществляется только в том случае, если методика валидирована в полном объеме в зависимости от типа выполняемого анализа, приведена с достаточной полнотой, детально описана таким образом, чтобы аналитик мог выполнить испытание без затруднений и получить результаты с установленными критериями приемлемости. Документ, описывающий методику анализа, должен содержать подробное и четкое описание всех частей пробоподготовки, условия проведения, вычисление результатов, количество параллельных определений, требования к оборудованию, средствам измерений, реактивам и материалам.

2. Необходимо наличие протокола трансфера методики, что особенно важно для промышленных лабораторий перед внедрением любого метода. Протокол должен быть тщательно продуман и согласован с лабораторией, передающей методику и принимающей данный метод анализа. Он должен детально описывать всю процедуру переноса, общий процесс передачи, с указанием целей, объемов трансфера методики, обязанностей передающей и принимающей

лабораторий, управление процедурами при отклонении от условий передачи. Также в протоколе должны быть указаны материалы и инструменты, критерии приемки для методов, включенных в объем переноса. Протоколы могут включать описание образцов лекарственных средств, стандартных образцов, критических реагентов, листов безопасности. Подробный документ, регламентирующий передачу аналитической процедуры, должен быть одобрен принимающей лабораторией.

3. Для обеспечения воспроизводимости впервые вводимой методики принимающая лаборатория должна быть оснащена необходимым оборудованием, поверенным и откалиброванным. Наличие квалифицированного персонала также является непременным условием успешного трансфера.

4. Процедура переноса должна включать наличие четких критериев приемлемости результатов, которые могут быть основаны как на статистических параметрах, например, сравнение RSD, рассчитанных для результатов, полученных в разных лабораториях, так и на оценке отдельных валидационных параметров (верификация методики). Анализ результатов сравнительных испытаний предполагает математические доказательства, что полученные данные эквивалентны и различия статистически незначимы. Для этой цели некоторые авторы рекомендуют использовать *t*-критерий Стьюдента [8].

Случаи, когда в процедуре переноса методик нет необходимости, подробно описаны в монографии USP [7]:

- состав препарата и/или концентрация действующего вещества аналогичны лекарственным средствам, анализируемым в принимающей лаборатории. Вновь вводимые лекарственные средства анализируются с помощью аналитических процедур, опыт работы с которыми лаборатория уже имеет;

- передаваемая методика аналогична уже используемой в лаборатории;

- сотрудники, занимающиеся разработкой аналитической методики или проводящие рутинный анализ, перемещаются в принимающую лабораторию;

- трансфер фармакопейных методик. В этом случае применяется верификация.

В литературе описано несколько способов переноса аналитических процедур. Прежде всего, это проведение совместной валидации двумя лабораториями на основе предварительно утвержденного протокола с указанием критериев приемлемости, при этом на основе полученных результатов оценивается воспроизводимость методики [7, 8]. В ряде случаев, когда аналитическая процедура уже аттестована, наиболее приемлемым является совместное тестирование [4, 7], то есть проведение испытаний в передающей и принимающей лабораториях с использованием одних и тех же образцов, специально отобранных от производственных партий или специально подготовленных. Образцы должны быть с точно известным содержанием примесей.

В Руководстве ВОЗ [4] даны рекомендации по проведению совместных испытаний для ряда тестов. Например, для теста «Количественное определение» от каждой лаборатории, передающей и принимающей, предлагается участие двух аналитиков, проведение анализа в трех повторностях на образцах лекарственного средства трех серий. Каждый аналитик должен проводить испытание на оборудовании конкретной лаборатории, с использованием определен-

ных колонок и реактивов. В качестве прямого критерия приемлемости рекомендовано сравнение средних и валидационных характеристик, для статистической обработки результатов – оценка по *t*-критерию Стьюдента (t -test) $\leq 2\%$ при доверительном интервале 95%. В случае параллельного анализа по показателю «Растворение» исследование проводится на шести или двенадцати единицах от серии (двенадцать единиц используются, если для сотрудников лаборатории, внедряющей данную методику, она не является рутинной и если анализируется препарат с пролонгированным высвобождением). Среднее значение, полученное в принимающей лаборатории, не должно отличаться более чем на $\pm 5\%$ от среднего значения, полученного в лаборатории, передающей методику. Кроме того, рекомендуется сравнивать профили растворения с использованием коэффициента подобия f_2 и результаты высвобождения действующего вещества в среду растворения на определенный момент времени. Для корректной оценки трансфера аналитической процедуры определения различных примесей (продуктов деградации действующего вещества и/или остаточных количеств органических растворителей) при сравнительных испытаниях сравниваются хроматограммы, факторы отклика примесей, рассчитанные относительно пика действующего вещества, пределы количественного определения в принимающей лаборатории. От каждой лаборатории анализ выполняется двумя аналитиками на образцах трех серий в двух повторностях; если испытание проводится одновременно с количественных определением, рекомендуются три повторности. Испытания проводятся в разные дни на аналогичном оборудовании, при этом образцы должны быть идентичны по сроку годности, упаковке и условиям хранения. Критерии приемлемости: прямые – средние результаты в принимающей лаборатории не должны отличаться более чем на $\pm 25\%$ от значений, полученных в лаборатории, передающей методику при невысоком нормировании примесей, при нормах более 5% разница в полученных результатах не должны превышать $\pm 0,05\%$. Статистические критерии используются при достаточно высоком нормировании веществ, рассматриваемых в качестве примесей. Проводится сравнение с использованием критерия Стьюдента (t -test) с нормой не более 10% при 95% доверительном интервале.

Воспроизведение валидированных методик, в том числе и фармакопейных, также считается переносом аналитической процедуры в конкретную лабораторию, в этом случае рекомендуется проводить верификацию, так как предполагается, что ранее проведена валидация в полном объеме [5–7]. При этом необходимо учитывать, что фармакопейная методика валидирована в строгом соответствии с определенной монографией конкретной фармакопеи при применении строго заявленных стандартных образцов, примеси регламентируются в полном соответствии с монографией, методика детально описана. Такие методики попадают в категорию «Формальной валидации не требуется». Однако, необходимо иметь в виду, что методика разработана для конкретной лекарственной формы, и во многих случаях отсутствует указание о количественном составе вспомогательных веществ, которые могут влиять на анализ при оценке действующего вещества [5, 7]. В документе Европейского директора по качеству лекарственных средств для медицинского применения [5] приведен-

ны рекомендации по верификации фармакопейных методик и методик «первого» производителя, которые будут использоваться для контроля продуктов испытательными лабораториями. Приведены параметры валидации для аналитических методик, используемых при оценке качества фармацевтических субстанций и препаратов. Так, при верификации официальной (фармакопейной) методики и при воспроизведении методики производителя в испытательной лаборатории, применяемой для теста «Родственные примеси», предлагается определять следующие валидационные характеристики: специфичность (отсутствие влияния вспомогательных веществ и предел количественного определения примесей). Для теста «Количественное определение» — специфичность, правильность (извлечение, как минимум, одно определение), сходимость (анализ испытуемого образца для определения предполагаемой концентрации при, как минимум, двух испытаниях), линейность (на 3-х точках в диапазоне ожидаемых концентраций). В случае использования фармакопейной методики производителем субстанции необходимо доказать, что профиль примесей идентичен заявленному в монографии на конкретную субстанцию, если профили примесей отличаются, что может быть обусловлено особенностями технологического процесса, необходимо проведение валидации в полном объеме. Основным фактором, влияющим на объем валидации, при использовании для контроля лекарственного препарата методики, разработанной для фармацевтической субстанции, является состав вспомогательных веществ, и его влияние на специфичность аналитической процедуры. Верификация таких методик проводится по параметрам: для показателя «Родственные примеси» — специфичность, прецизионность/правильность в рабочем диапазоне методики, для показателя «Количественное определение» — специфичность (отсутствие влияния вспомогательных веществ), правильность в диапазоне

предполагаемой концентрации, сходимость, линейность на трех точках в диапазоне ожидаемой концентрации.

Таким образом, адекватный перенос аналитических методик гарантирует стабильность и подконтрольность процесса получения результатов анализа, позволяет лаборатории, ранее не применявшей конкретную методику анализа, освоить процедуру проведения испытания в полной мере с целью достоверной оценки качества лекарственного средства. Выбор способа переноса методики и параметров валидации/верификации зависит типа методики, сложности анализа, задач конкретной лаборатории, осваивающей новую процедуру проведения испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
2. PMG 61–2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методики количественного химического анализа. Методы оценки. М.; 2010.
3. Общая фармакопейная статья 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
4. World Health Organization WHO Technical Report Series, № 961, 2011. Annex 7. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing.
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. PA/PH/OMCL (05) 47-DEF — OMCL Guideline on Validation of Analytical Procedures. Available from: <https://goo.gl/TLBX9N>.
6. Analytical Procedures and Methods. Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2015. Pharmaceutical Quality/CMC. Available from: <https://goo.gl/3JEAKF>.
7. Monograph 1224. Transfer of analytical procedures. United States Pharmacopoeia. USP 39-NF34, 2016.
8. Scypinski S, Roberts D, Oates M, Etse J. Pharmaceutical Research and Manufacturers Association. Acceptable Analytical Practice for Analytical Method Transfer. Pharmaceutical Technology, March 2002: 84–8.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmtd.ru

TRANSFER OF METHODS, AND PARAMETERS OF VALIDATION/VERIFICATION

S. I. Kuleshova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses foreign and national recommendations on transfer of methods. It substantiates the need to adequately reproduce test methods that introduce a specific analytical procedure in testing laboratories — in order to be able to give a reliable assessment of the quality of substances and dosage forms. The article gives examples of a successful analytical method transfer, describes ways of transferring analytical procedures, cases when the transfer of method is not needed, and validation/verification parameters that are used to check whether the method is suitable for a particular laboratory. It also gives examples of validation parameters that are used in verification of pharmacopoeial methods, which are chosen based on the type of method and the tested parameter.

Key words: analytical procedure; medicine; transfer of method; validation; verification; sharing laboratory; receiving laboratory; validation/verification parameters.

For citation: Kuleshova SI. Transfer of methods, and parameters of validation/verification. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 77–80.

REFERENCES

1. National Standard of the Russian Federation GOST 52249–2009 «Rules for the production and quality control of medicines» (in Russian).
2. RMG 61 – 2010 State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision of quantitative chemical analysis procedures. Assessment methods. Moscow; 2010 (in Russian).
3. General monograph 1.1.0012.15. Validation of analytical procedures. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
4. World Health Organization WHO Technical Report Series, № 961, 2011. Annex 7. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing.
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. PA/PH/OMCL (05) 47-DEF — OMCL Guideline on Validation of Analytical Procedures. Available from: <https://goo.gl/TLBX9N>.
6. Analytical Procedures and Methods. Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2015. Pharmaceutical Quality/CMC. Available from: <https://goo.gl/3jEAKF>.
7. Monograph 1224. Transfer of analytical procedures. United States Pharmacopoeia. USP 39-NF34, 2016.
8. Scypinski S, Roberts D, Oates M, Etse J. Pharmaceutical Research and Manufacturers Association. Acceptable Analytical Practice for Analytical Method Transfer. Pharmaceutical Technology, March 2002: 84–8.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Kuleshova SI. Head of the Laboratory of Antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

CONTACT E-MAIL

Kuleshova Svetlana Ivanovna; Kuleshova@expmed.ru