



А.В. Фетисова¹
Ж.И. Аладышева²
Н.В. Пятигорская²
О.А. Зырянов²
М.М. Маршалова²

Международные подходы к разработке, валидации и внесению изменений в аналитические методики (обзор)

¹ Акционерное общество «Фарм-Синтез»,
ул. Верейская, д. 29, стр. 134, Москва, 121357, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Фетисова Анна Владимировна; afetisova@pharm-sintez.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с изданием в 2023 г. нового руководства Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения ICH Q14 «Разработка аналитических методик» и пересмотром руководства ICH Q2 по валидации аналитических методик используемый в настоящее время на территории стран ЕАЭС подход к разработке и валидации аналитических методик должен быть в значительной степени пересмотрен. Также подлежат пересмотру процедуры оценки значимости и внесения изменений в регистрационное досье, касающиеся аналитических методик.

ЦЕЛЬ. Анализ существенных изменений международных подходов к разработке аналитических методик, оценка их преимуществ и недостатков при внедрении фармацевтическими предприятиями и регуляторными органами стран Евразийского экономического союза.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены основные положения и практические аспекты введенного руководством ICH Q14 расширенного подхода к разработке аналитических методик, включая концепции жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ) и модифицированного подхода «качество через дизайн» (AQbD), разработку аналитического целевого профиля, управление рисками для качества испытаний, планирование экспериментов и стратегии контроля, валидацию аналитической методики и последующую верификацию, трансфер и управление изменениями аналитической методики. Также определены сопутствующие этой новой регуляторной парадигме обновления руководства ICH Q2 (R2).






ВЫВОДЫ. Указанные руководства восполняют дефицит рекомендаций в отношении разработки аналитических методик, а использование концепций ЖЦАМ и AQbD обеспечивает гибкость подходов как для фармацевтических компаний, так и для регуляторных органов. Эти подходы применимы как к новым разрабатываемым аналитическим методикам, так и к уже используемым на предприятиях. Для их эффективного внедрения в российскую фармацевтическую отрасль и регуляторную систему требуется широкая дискуссия специалистов и экспертов регуляторных органов, возможно, в рамках пилотного проекта, последующее обучение специалистов, занимающихся аналитической разработкой, а также внесение изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Ключевые слова: разработка аналитической методики; валидация аналитических методик; управление рисками; ICH Q14; ICH Q2; внесение изменений в аналитическую методику

Для цитирования: Фетисова А.В., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Зырянов О.А., Маршалова М.М. Международные подходы к разработке, валидации и внесению изменений в аналитические методики (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):561–571. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-660>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna V. Fetisova¹ 
Zhanna I. Aladysheva² 
Nathalia V. Pyatigorskaya² 
Oleg A. Zyryanov² 
Marina M. Marshalova² 

International Approaches to the Development, Validation, and Change Management of Analytical Procedures (Review)

¹ Pharm-Sintez AO,
29/134, Vereyskaya St., Moscow 121357, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Anna V. Fetisova; afetisova@pharm-sintez.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In 2023, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) published a new Guideline on Analytical Procedure Development (ICH Q14) and a revised version of the Guideline on Validation of Analytical Procedures (ICH Q2(R2)). Consequently, there is a need for a considerable revision of the approach to the development and validation of analytical procedures that is currently used in the Eurasian Economic Union (EAEU). A revision is also needed for the processes for evaluating and introducing variations to the analytical procedures described in medicinal product registration dossiers.

AIM. This review aimed to analyse the significant changes made to international approaches to the development of analytical procedures, as well as to study the advantages and disadvantages of these approaches for pharmaceutical manufacturers and regulatory agencies in the EAEU.

DISCUSSION. This review covers the key provisions and practical aspects of the enhanced approaches to the development of analytical procedures introduced by the ICH Q14 guideline. In particular, the review addresses the concepts of the analytical procedure life cycle (APLC) and the modified analytical quality-by-design (AQbD) approach; the development of the analytical target profile (ATP); analytical quality risk management; planning of the design of experiments (DoE) and the analytical procedure control strategy; and the validation, subsequent verification, transfer, and change management of analytical procedures. Additionally, the review describes the ICH Q2(R2) updates that accompany this new regulatory paradigm.

CONCLUSIONS. The above guidelines fill the existing gap in recommendations for the development of analytical procedures. The use of the APPLC and AQbD concepts provides both pharmaceutical companies and regulatory authorities with flexible approaches that are applicable to analytical procedures both during the development phase and once they have been implemented. Effective implementation of these international approaches in the Russian pharmaceutical industry and regulatory system requires a broad discussion between pharmaceutical industry professionals and regulatory agency experts, possibly, as part of a pilot project. After that, there will be a necessity to provide training for specialists involved in the development of analytical procedures and to amend the EAEU Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use.

Keywords: development of analytical procedures; validation of analytical procedures; risk management; ICH Q14; ICH Q2; changes to the analytical procedure; analytical quality by design; AQbD; analytical procedure life cycle; APPLC

For citation: Fetisova A.V., Aladysheva Zh.I., Pyatigorskaya N.V., Zyryanov O.A., Marshalova M.M. International approaches to the development, validation, and change management of analytical procedures (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):561–571. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-660>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Системный подход «качество через дизайн» (Quality by Design, QbD), описанный в руководствах Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам (International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q8 и Q11¹, был принят в документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по фармацевтической разработке и подготовке регистрационного досье на лекарственные препараты, процедурам внесения изменений в досье, по разработке стратегий контроля и проведению валидации в виде непрерывной верификации процесса производства². При этом вопросы разработки аналитических методик, их изменений и оценки влияния на качество продукции указанными руководствами охвачены не были. Поэтому более 10 лет после введения в действие руководств ICH Q8 и Q11 шли дискуссии о возможности гармонизации подходов к разработке методик контроля, их изменений и валидации с использованием успешно реализованных концепций [1–8].

Эти дискуссии привели к публикации в 2015 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) руководства для промышленности по разработке и валидации аналитических методик³, а в 2016 г. Фармакопея США (USP) уже начала обсуждать новую фармакопейную статью: «Жизненный цикл аналитической процедуры» и ее разделы [9–11]. С 2022 г. указанная статья USP⁴ введена в действие.

В 2018 г. ICH объявил о разработке нового руководства Q14 «Разработка аналитических

методик»⁵ с одновременным пересмотром существующего руководства Q2(R1) «Валидация аналитических методик»⁶. В ноябре 2023 г. оба руководства были приняты регуляторными органами, входящими в ICH. FDA опубликовало соответствующее гармонизированное руководство в марте 2024 г.⁷, а Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicine Agency, EMA) установило, что в странах Европейского Союза оба руководства вступят в силу 14 июня 2024 г.

Описанные в руководстве ICH Q14 подходы, включая концепцию жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ), управление рисками аналитической методики, оценку ее эффективности и мониторинг, значительно расширяют традиционный подход, применяемый в настоящее время производителями лекарственных средств, а изменения, принятые в руководстве ICH Q2, расширяют подходы к валидации аналитических методик и оценке значимости изменений в регистрационном досье в отношении аналитических методик. Так, разработчик сможет использовать для валидации данные, полученные на этапе разработки методики, отказаться от некоторых валидационных испытаний, а для непрерывной верификации использовать данные теста на пригодность системы, представив соответствующее обоснование.

Цель работы — анализ существенных изменений международных подходов к разработке аналитических методик, оценка их преимуществ и недостатков при внедрении фармацевтическими предприятиями и регуляторными органами стран ЕАЭС.

¹ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 04.07.2023 № 76 «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ FDA-2015-N-0007 Guidance for industry. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics. FDA; 2015.

⁴ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

⁵ ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.

⁶ ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures. EMA/CHMP/ICH/82072/2006.

⁷ FDA-2022-D-1503 Q14 Analytical Procedure Development. FDA; 2024.

Поиск источников литературы проводился в сети Интернет (поисковые системы Yandex, Google) и в специализированных отечественных и международных базах данных eLibrary.ru, Pubmed, Google Scholar за период 2000–2023 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Концепции, используемые в руководстве ICH Q14

Согласно руководству ICH Q14⁸ к аналитическим методикам применимы две концепции: QbD в модификации для аналитических методик (Analytical Quality by Design, AQbD) и управление ЖЦАМ, предложенное с учетом положений руководства ICH Q12⁹.

Предпосылками к переходу на аналитическую разработку с применением AQbD, называемую расширенным подходом, и управлению ЖЦАМ послужили появление новых методов контроля, к которым сложно применять сложившиеся принципы валидации методик, отсутствие связи аналитической разработки с валидацией и потребность в научном обосновании применения гибких регуляторных механизмов к изменениям методик, утвержденных при регистрации.

Системный подход AQbD включает определение целей перед началом разработки методики (аналитического целевого профиля) и расширяет объем работ, проводимых при традиционной разработке аналитической методики, с целью получения точной ее оценки на основе научных данных и принципов управления рисками для качества проведения испытания. Анализ рисков должен привести к выявлению характеристик аналитической методики, которые могут повлечь за собой получение недостоверных результатов. Научный подход позволяет планировать одно- и многофакторные эксперименты, проводить моделирование для определения взаимосвязей выявленных характеристик и их значимости. Полученные данные используют для определения стратегии контроля аналитической методики и установления допустимого диапазона значений (proven acceptable range, PAR) соответствующих характеристик или рабочей проектной области методики (method operational design region, MODR).

Концепции жизненного цикла широко применяются в различных областях, в том числе и в фармацевтической отрасли, для определения основных этапов развития продукта или технологии, выявления сходства и различий, фокусировки на определенных стадиях и выработки при необходимости различных регуляторных решений¹⁰.

Согласно руководству ICH Q14, ЖЦАМ начинается с предварительной оценки знаний о продукте и процессе, показателях качества, последующего определения аналитического целевого профиля и включает три основных этапа (рис. 1):

- 1) разработка методики с использованием принципов концепции QbD;
- 2) определение пригодности (результативности) методики посредством валидации;
- 3) управление изменениями методики и непрерывное улучшение на основании данных мониторинга пригодности методики при использовании.

Следует отметить, что ЖЦАМ тесно связан с жизненным циклом самого лекарственного средства и важное значение при этом имеют знания о продукте на всех этапах, от разработки до ухода с рынка [7].

После завершения работ по проектированию продукта (разработка целевого профиля продукта, выбор критических показателей качества и диапазона их значений) проводится разработка аналитического целевого профиля, другими словами, выбор характеристик качества аналитической методики (рис. 1). При переходе на этап разработки выявляются источники рисков для качества методики (например, получение недостоверного результата), проводится их количественный анализ и определяются возможные действия по предупреждению или снижению. На основе полученных данных планируются экспериментальные работы и стратегия контроля работоспособности методики (параметры для последующего мониторинга). Отдельным этапом ЖЦАМ выделена валидация, проведение которой необходимо как согласно документам ICH, так и правилам ЕАЭС¹¹. Изменения аналитической методики тесно связаны с изменениями самого лекарственного препарата.

⁸ ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.

⁹ ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. EMA/CHMP/ICH/804273/2017.

¹⁰ ICH Q9 (R1) Quality risk management EMA/CHMP/ICH/24235/2006.

ICH Q10 Pharmaceutical quality system. EMA/CHMP/ICH/214732/2007.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

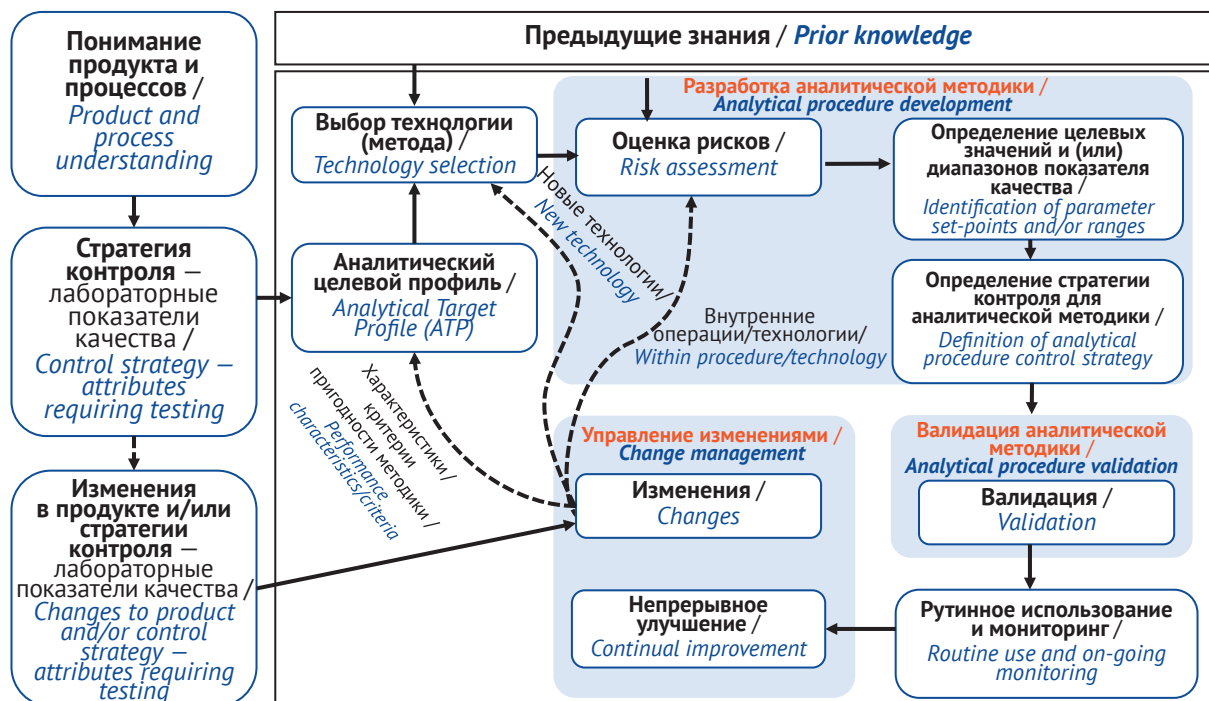


Рисунок адаптирован авторами из ICH Q14¹² / The figure is prepared by the authors using ICH Q14¹²

Рис. 1. Схема жизненного цикла аналитической методики

Fig. 1. Analytical procedure life cycle

Проведение работ по обеспечению качества аналитической методики на основании концепции ЖЦАМ помогает выявить все особенности методики, ранее не изучавшиеся взаимосвязи и оценить их с позиции рисков.

Аналитический целевой профиль

Одним из ключевых положений подхода AQbD является понятие аналитического целевого профиля методики (analytical target profile, ATP), который определяется в ходе ее разработки и затем поддерживается на всем протяжении ЖЦАМ (рис. 2). ATP представляет собой перечень характеристик, которые обеспечат получение достоверных результатов испытания, другими словами, спецификацию пользователя на аналитическую методику. Выбор характеристик и их значений зависит от указанного в профиле показателя качества, выбранного метода анализа (технологии) и условий проведения испытания (непрерывно во время производственного процесса или с отбором образцов для анализа в лаборатории). Согласно руководству ICH Q2 этими характеристиками методики являются валидационные параметры: специфичность, прецизионность, правильность, линейность, диапазон, предел количественного определения и предел обнаружения.

Таким образом, независимо от используемой аналитической методики ATP определяет характеристики, которыми она должна обладать, чтобы гарантировать достоверное (валидное) измерение критического показателя качества продукта. Уровень критичности показателя качества определяют в ходе планирования фармацевтической разработки по QbD [12–16]. Как и в случае с другими типами целевых профилей, используемых при разработке лекарственных средств на основе QbD, ATP методики могут изменяться в течение ЖЦАМ.

Выбирая метод анализа, необходимо знать цель и задачи, которые следует решить, оценить достоинства и недостатки доступных методов, учесть ожидаемое содержание анализируемого компонента, определить точность и отклик методики с учетом данных периодической литературы и фармакопеи. Именно управление знаниями позволяет установить связь всех данных на различных этапах ЖЦАМ, сделать процесс гибким и своевременно влиять на ATP в течение всего периода ЖЦАМ.

Управление рисками для качества

При расширенной разработке аналитических методик используют инструменты управления рисками для качества, чтобы уже на этапе

¹² ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.



Рисунок адаптирован авторами из USP-NF¹³ / The figure is prepared by the authors using from USP-NF¹³

Рис. 2. Стадии жизненного цикла аналитической методики

Fig. 2. Stages of the analytical procedure life cycle

планирования работ снизить риски ненадежности методики и получения недостоверных результатов. Это отражает общий сдвиг парадигмы в обеспечении качества лекарственных средств, представленной в руководствах ICH Q8, Q9 и Q10 и сосредоточенной на понимании процесса, поддержании состояния контроля и стремлении к постоянному совершенствованию.

Эффективными инструментами для выявления различных источников рисков и их взаимосвязи являются диаграмма «рыбий скелет» (диаграмма Исикавы) (рис. 3), диаграмма процесса и др. Такие скрининговые инструменты помогают определить риски для качества путем систематического рассмотрения различных этапов выполнения методики и определения влияния сопутствующих процессов. Для анализа рисков используют методы FMEA/FMECA, матрицу фильтрации и ранжирования рисков и др.

Экспериментальные работы

После оценки рисков и определения действий по управлению ими выполняют экспериментальные работы, целью которых является подтверждение выбранных условий проведения испытания и доказанного допустимого диапазона

параметров процесса (proven acceptable range, PAR) или рабочей проектной области (method operational design region, MODR). Также в ходе этих работ проводится оценка надежности и робастности (устойчивости) разработанной методики, что является подтверждением теоретических выводов, полученных на предыдущем этапе. Установленный PAR или MODR – это рабочий диапазон (допустимая область вариабельности) критических условий проведения испытаний, в пределах которого методика обладает характеристиками, определенными в соответствующем ATP. Ожидается, что изменения в пределах утвержденной регуляторным органом MODR будут рассматриваться как изменения типа 1А, подаваемые в регуляторный орган в уведомительном порядке. Изучение взаимосвязей и степени влияния условий испытания на достоверность результатов может проводиться с использованием однофакторного или многофакторного анализов [14, 17, 18].

В зависимости от выбранного подхода химические эксперименты проводят или последовательно, или согласно разработанному плану многофакторного анализа. Полученные результаты подлежат статистической обработке данных, которая описана в соответствующих

¹³ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

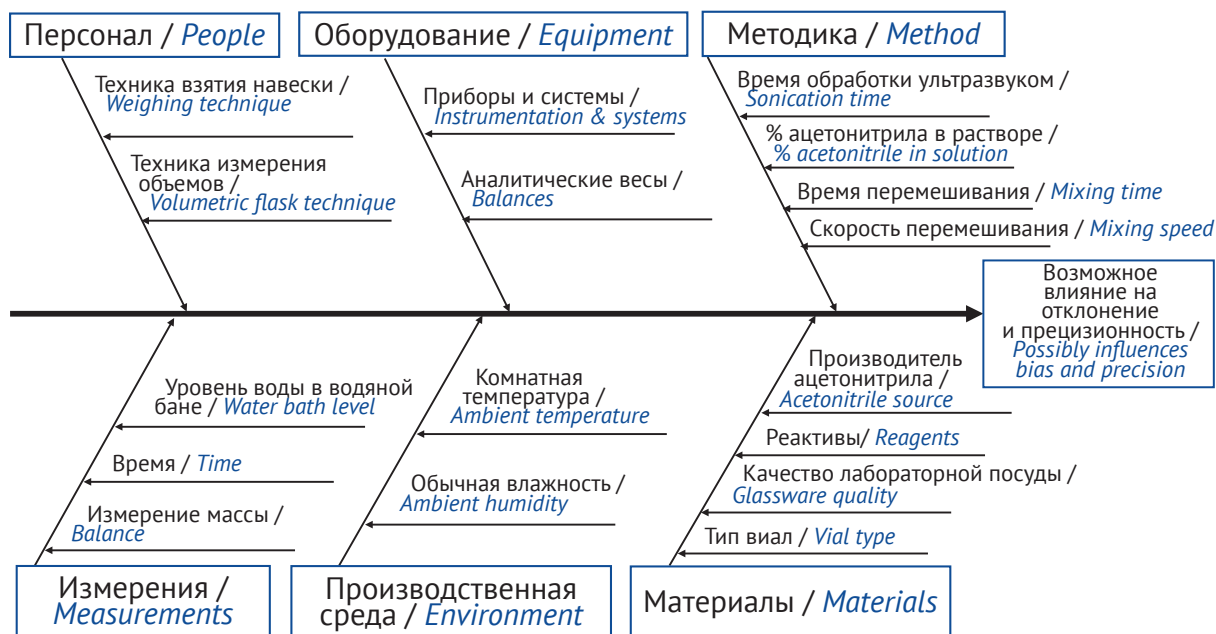


Рисунок адаптирован авторами из USP-NF¹⁴ / The figure is prepared by the authors using from USP-NF¹⁴

Рис. 3. Пример диаграммы Исакавы для методики количественного определения методом ВЭЖХ

Fig. 3. Illustrative Ishikawa diagram for a quantitative HPLC procedure

фармакопейных статьях¹⁵. В ходе эксперимента должны соблюдаться общие правила проведения научных исследований и надлежащей регистрации данных, что возможно в рамках соблюдения требований фармацевтической системы качества предприятия при разработке аналитических методик.

Для проведения многофакторного анализа используют методы планирования экспериментов (design of experiments, DOE), например отсеивающие планы Плакетта – Бермана. Может быть использован каскад экспериментов, в котором результаты первых экспериментов определяют план последующих. Дальнейший скрининг позволяет отсеивать качественные параметры испытания и выявлять требуемые уровни (диапазон значений) критических условий проведения испытания. Между отдельными экспериментами может быть проведен повторный анализ рисков, позволяющий учесть изменения на разных стадиях разработки методики. На этапе оптимизации аналитической методики DOE используют для оценки количества параметров испытания и их влияния на вариабельность получаемых результатов. Для визуализации

MODR используют графики поверхности отклика. Например, для методик ВЭЖХ может быть представлен двухмерный график отклика, отражающий влияние pH, состава подвижной фазы и содержания в ней водной фракции на время удерживания аналита, в то время как скорость потока и другие параметры работы прибора остаются неизменными. Модель описывается регрессионным уравнением [16, 19–22].

Получаемые в ходе экспериментальной работы данные позволяют установить корректные условия и характеристики методики или даже сократить их количество, а также уменьшить объем дальнейших экспериментальных работ. Финальный проект DOE определяет приемлемую MODR или PAR. Следует отметить, что не все параметры методики могут быть изучены с использованием подхода DOE. Например, для разработки условий хроматографического разделения требуется специальное программное обеспечение [23–26]. Также допускается проводить некоторые скрининговые эксперименты виртуально с использованием приложений на основе нейросетей, машинного обучения и др., в том числе для таких сложных

¹⁴ Там же.

¹⁵ 5.3. Statistical analysis of results of biological assays and tests. European Pharmacopoeia 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024. General Chapter, (1210) Statistical Tools for Procedure Validation. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M8646_07_01
2.3.13.0. Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Фармакопея ЕАЭС. 2020.
ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

математических моделей, как инфракрасная спектrophотометрия в ближней области [21, 27].

При разработке методики посредством AQbD для изучения совокупного влияния нескольких факторов на результаты анализа важнейшее значение имеет разработка многофакторной модели исследования робастности (устойчивости). Предварительная оценка робастности позволяет с достаточно высокой точностью спрогнозировать поведение аналитической методики на всем этапе ее жизненного цикла.

Стратегия контроля для аналитической методики

Разработка стратегий контроля является неотъемлемой частью подхода QbD и предусмотрена правилами надлежащей производственной практики.

Стратегия контроля для аналитической методики должна гарантировать надлежащее качество испытания на протяжении ЖЦАМ. Выбор контрольных точек, как правило, основан на данных аналитической разработки, анализе рисков и исследованиях робастности методики, информации о выбранном методе, анализе, лекарственном средстве и процессе его производства. Эти контрольные точки включают условия проведения испытания, которые необходимо контролировать, и тесты проверки пригодности аналитической системы (system suitability tests, SST), представляющие собой часть аналитической методики. SST — важный элемент обеспечения качества испытания и достоверности результатов, так как эти тесты используют для выявления потенциальных отклонений и ошибок при каждом анализе¹⁶. В рамках расширенной разработки методики SST рассматриваются как мероприятия по управлению рисками для качества испытания [14, 18, 28]. Рекомендуется проведение постоянного мониторинга результатов всех аналитических методик для выявления любых тенденций. Обзор полученных лабораторных данных облегчает управление ЖЦАМ и позволяет вовремя вмешаться для предупреждения сбоев при проведении испытаний [10]. Такой мониторинг¹⁷ рекомендуется проводить с использованием контрольных карт результатов испытаний

и отдельных характеристик методики, например симметрии пика, отношения сигнал-шум, прецизионности системы по относительному стандартному отклонению (relative standard deviation, RSD) результатов анализа стандартного раствора с последующей оценкой этих карт на соответствие АТР¹⁸ [27].

Стратегию контроля разрабатывают до валидации методики согласно процедурам, описанным в ICH Q14, и, согласно обновленной версии ICH Q2, подтверждают или дорабатывают в ходе валидационных работ, а также после их завершения.

Валидация аналитической методики

Основная часть руководства ICH Q2 по валидации аналитических методик была разработана в 1996 г., поэтому пересмотр этого руководства осуществлялся с учетом опыта, накопленного за это время, и для гармонизации с руководством ICH Q14.

В новой версии руководства ICH Q2(R2) введено понятие «рабочий диапазон», к которому применимы характеристики линейности, предела обнаружения и предела количественного определения; описаны подходы к многомерной калибровке¹⁹, а также возможность принимать в качестве валидационных первичные данные, полученные в ходе аналитической разработки, что позволяет уменьшить объем валидационных работ на первых сериях лекарственного препарата, представляемых для его регистрации. Руководство ICH Q2(R2) дополнено Приложениями 1 и 2, в которых разъяснены механизмы выбора валидационных испытаний в зависимости от типа аналитической методики, а также подходы к валидации их рабочих характеристик.

Взаимосвязь двух руководств ICH Q2 и Q14 позволяет разработчикам сократить усилия, затрачиваемые на валидацию методик, и провести валидационные одно- или многовариантные испытания только для интересующих характеристик, так как при разработке методики посредством AQbD предусмотрены всесторонняя оценка данных об анализируемом объекте, анализ рисков, целевое проектирование методики [14, 18, 20, 21].

¹⁶ Описание тестов пригодности аналитической системы имеется в ряде общих фармакопейных статей на отдельные методы анализа лекарственных средств.

¹⁷ В терминах надлежащей производственной практики это продолжающаяся верификация и мониторинг результатов, имеющих отклонение от спецификации и выходящих за пределы тенденций (трендов).

¹⁸ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

¹⁹ Многомерная калибровка — процесс создания калибровочной модели с использованием многомерных математических соотношений для корреляции измеренных значений оптических плотностей, полученных для ряда калибровочных образцов и концентраций стандартных компонентов этих образцов или определенных свойств ряда образцов.

Трансфер аналитической методики

Согласно руководству ICH Q14 при трансфере аналитических методик предложено использовать подход, при котором принимающая лаборатория привлекается к получению данных для определения воспроизводимости эксперимента. В таком случае принимающая лаборатория может рассматриваться как находящаяся в пределах проектного пространства методики, и любое последующее применение процедуры в принимающей лаборатории не будет считаться изменением. При таком подходе трансфер методики становится неотъемлемым компонентом ЖЦАМ, а не единичным событием, отличным от рутинной деятельности по проверке экспериментальных данных в рамках валидации [29].

Управление изменениями аналитической методики

При использовании любого из подходов к разработке методики (традиционного или расширенного) заявитель способен представить в соответствующих разделах регистрационного досье критические условия проведения испытания, определенные в ходе разработки и валидации методики. При традиционном подходе количество этих условий может быть значительным, включая жестко зафиксированные условия проведения испытаний и параметры оборудования. Предполагается, что при расширенном подходе эти критические условия будут более изученными, обоснованными и гибкими. В список этих утверждаемых условий должны быть включены параметры, которые необходимо отслеживать при проведении испытания или контроль которых нельзя исключить. На этом основана предлагаемая в руководстве ICH Q14 регуляторная парадигма по управлению изменениями аналитической методики, включающая вне зависимости от подходов к разработке несколько инструментов и процедур, описанных в руководстве ICH Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата»²⁰, включая управление рисками, степень изученности методики и соблюдение заранее определенных критериев для характеристики эффективности. Данные, полученные в результате применения AQBd, могут обеспечить большую уверенность в их надежности, могут служить основой для разработки стратегии контроля и эффективных нормативных подходов к соответствующим изменениям после их утверждения.

Как и в случае других изменений, при изменении аналитических методик следует проводить оценку риска и соответствующие действия по ва-

лидации [14, 18, 19, 28]. При этом, согласно руководству ICH Q14, изменения с низким уровнем риска не требуют ни дополнительной, ни сравнительной валидации, и проведения SST достаточно для обеспечения валидных результатов.

При изменениях со средним уровнем риска, когда основные принципы испытания остаются неизменными, вероятность получения значимой разницы средних результатов (неэквивалентности результатов) довольно мала, если обе методики (исходная и измененная) успешно валидированы одинаковым образом и с одинаковыми критериями приемлемости. Для валидации выбирают репрезентативные серии, обеспечивая широкий диапазон результатов; оценивают влияние на результаты испытаний различных факторов, в том числе влияние аналитика, лабораторного прибора, производственной среды лаборатории и др. Например, общий план валидационного эксперимента будет включать трехкратное приготовление испытуемых растворов из образцов трех серий в трех повторностях, при этом в каждой повторности используют свежие стандартные растворы, а также меняются аналитики, приборы и (или) лаборатории.

Изменения с высоким риском обычно связаны с изменением основных принципов испытания (измененная методика принципиально отличается от исходной), при этом риск неэквивалентности результатов испытания высок даже при успешной валидации обеих методик. Поэтому в этих случаях требуется проведение сравнительного исследования сопоставимости (аналитической эквивалентности) аналитических методик [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа руководств ICH Q14 и Q2 выявлены существенные отличия нового и старого подходов к разработке аналитических методик и их валидации, которые затрагивают процедуры внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат в части аналитических методик.

Расширенное теоретическое и экспериментальное изучение возможностей аналитической методики при ее разработке компенсируется гибкостью валидационного плана и оптимизацией объема валидационных исследований и регуляторных процедур при внесении в нее изменений.

Руководства ICH Q14 и Q2 восполняют имевшийся дефицит рекомендаций в отношении разработки аналитических методик, а использование

²⁰ ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. EMA/CHMP/ICH/804273/2017.

концепций жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ) и «аналитическое качество через дизайн» (AQbD) обеспечивают гибкость подходов как для фармацевтических компаний, так и для регуляторных органов. Ожидается, что это приведет к снижению себестоимости разработки методик и нагрузки на лаборатории предприятия за счет снижения количества валидационных испытаний, введения продолжающейся верификации методик, снижения количества случаев выпадения результатов за рамки спецификаций и трендов и возможности внесения незначительных изменений в методики без их валидации.

Следует отметить, что положения ЖЦАМ и AQbD, изложенные в руководстве ICH Q14, применимы как к новым разрабатываемым аналитическим методикам, так и к уже используемым на предприятиях для контроля качества и изучения стабильности лекарственных средств, сырья и полупродуктов. Подчеркивается, что содержащиеся в руководстве научные принципы могут применяться поэтапно в течение жизненного цикла продукта и не предназначены для введения новых нормативных требований.

Учитывая достаточно существенные новации и сложные технические требования, переход на AQbD российской фармацевтической отрасли потребует широкой дискуссии специалистов и экспертов регуляторных органов, возможно, сначала в виде пилотного проекта и последующего обучения, так как при недостаточной квалификации персонал может неправильно оценить риски при разработке методик и исключить важные валидационные испытания либо, наоборот, использовать лишние, применит несогласованные подходы по виртуализации части испытаний и т.п., что нивелирует возможности, представляемые этими руководствами.

Применение положений данных руководств в законодательстве ЕАЭС потребует изменения регуляторных процедур в части уточнения содержания разделов по разработке и валидации аналитических методик и Приложения № 19 к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»²¹ и дополнений к данному приложению, которые представляют собой перечни изменений в регистрационном досье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bastogne T, Caputo F, Prina-Mello A, Borgos S, Barberi-Heyob M. A state of the art in analytical quality-by-design and perspectives in characterization of nano-enabled medicinal products. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;219:114911. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114911>
- Tome T, Žigart N, Časar Z, Obreza A. Development and optimization of liquid chromatography analytical methods by using AQbD principles: overview and recent advances. *Org Process Res Dev.* 2019;23(9):1784–802. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00238>
- Chavan AV, Gandhimathi R. Quality by design approach: progress in pharmaceutical method development and validation. *Biomed Pharmacol J.* 2023;16(3):1669–79. <https://doi.org/10.13005/bpj/2745>
- Orlandini S, Hancu G, Szabó ZI, Modroiu A, Papp LA, Gotti R, Furlanetto S. New trends in the quality control of enantiomeric drugs: quality by design-compliant development of chiral capillary electrophoresis methods. *Molecules.* 2022;27(20):7058. <https://doi.org/10.3390/molecules27207058>
- Mishra V, Thakur S, Patil A, Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(8):737–58. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1504768>
- Ermer J, Aguiar D, Boden A, Ding B, Obeng D, Rose M, et al. Lifecycle management in pharmaceutical analysis: how to establish an efficient and relevant continued performance monitoring program. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;181:113051. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113051>
- Melissa H-B, Ermer J, Katzenbach S, Rignall A, Gervais A, Hoffmann J, et al. Analytical procedure lifecycle management: current status and opportunities. *Pharm Technol.* 2018;42(12):18–23.
- Chaurasiya AC, Dumpala RL. A review on revision of ICH Q2 (R1) and new ICH Q14 guidance. *Glo J Pharm All Sci.* 2020;1(6):1–6. <https://doi.org/10.47583/gjfpas.2020.v01i06.001>
- Argentine M, Barnett K, Buhse L, Burgess C, Ermer J, Jackson P, et al. Stimuli to the Revision Process. Proceedings of the workshop on lifecycle approach of analytical procedure. *Pharm Forum.* 2017;43(6).
- Borman PJ, Guiraldelli AM, Weitzel J, Thompson S, Ermer J, Roussel JM, et al. Ongoing analytical procedure performance verification using a risk-based approach to determine performance monitoring requirements. *Anal Chem.* 2024;96(3):966–79. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03708>
- Borman P, Campa C, Delpierre G, Hook E, Jackson P, Kelley W, et al. Selection of analytical technology and development of analytical procedures using the analytical target profile. *Anal Chem.* 2021;94(2):559–70. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c03854>
- Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;147:19–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>
- Parr MK, Schmidt AH. Life cycle management of analytical methods. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;147:506–17. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.020>
- Verch T, Campa C, Chery CC, Frenkel R, Graul T, Jaya N, et al. Analytical quality by design, life cycle management, and method control. *AAPS J.* 2022;24(1):34. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00685-2>
- Schmidtsdorff S, Neumann J, Schmidt AH, Parr MK. Analytical lifecycle management for comprehensive and universal nitrosamine analysis in various pharmaceutical formulations by supercritical fluid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;197:113960. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113960>
- Abreu JC, Mahr AG, do Lago CL. Stability-indicating method development for quantification of bromopride, its impurities.

²¹ Приложение № 19 «Правила внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения» к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78.

- ies, and degradation products by ultra-high performance liquid chromatography applying Analytical Quality by Design principles. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;205:114306. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114306>
17. Mahr AG, Lourenco FR, Borman P, Weitzel J, Roussel JM. Analytical Target Profile (ATP) and Method Operable Design Region (MODR). In: Breikreitz MC, Goicoechea H, eds. *Introduction to Quality by Design in Pharmaceutical Manufacturing and Analytical Development*. Cham: Springer International Publishing; 2023. P. 199–219. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31505-3_9
18. Sousa VL, Gonçalves R, Menezes JC, Ramos A. Analytical method lifecycle management in pharmaceutical industry: a review. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(3):128. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01960-9>
19. Deidda R, Orlandini S, Hubert P, Hubert C. Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: a critical review. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;161:110–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.050>
20. Lidija Kovač L, Časar Z, Lušin TT, Roškar R. Development of an analytical method for determination of related substances and degradation products of cabotegravir using analytical quality by design principles. *ACS Omega.* 2022;7(10):8896–905. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c07260>
21. Pasquini B, Orlandini S, Furlanetto S, Gotti R, Bubba MD, Boscaro F, et al. Quality by Design as a risk-based strategy in pharmaceutical analysis: development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of nintedanib and its impurities. *J Chromatogr A.* 2020;1611:460615. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460615>
22. Nayak R, Narendran ST, Meyyanathan SN, Babu B. Analytical quality by design-based LC-MS/MS method for the determination of Riociguat in its formulations. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(12):100–6. <https://doi.org/10.7324/japs.2021.1101208>
23. Prabhu RC, Maruthapillai A. New RP-UPLC method development using QbD approach for determination of mebendazole, quinifamide, its impurities and antioxidants in mebendazole and quinifamide fixed dose combinations (FDC). *Mater Today Proc.* 2021;40:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.243>
24. Gurrall S, Raj S, Cvs S, Anumolu PD. Quality-by-design approach for chromatographic analysis of metformin, empagliflozin and linagliptin. *J Chromatogr Sci.* 2022;60(1):68–80. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab030>
25. Santana IM, Rostagno MA, Breikreitz MC. Analytical quality-by-design (AQbD) approach for comprehensive analysis of bioactive compounds from *Citrus* peel wastes by UPLC. *Anal Bioanal Chem.* 2023;415(18):4411–22. <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04588-9>
26. Rácz N, Molnar I, Zöldhegyi A, Rieger HJ, Kormany R. Simultaneous optimization of mobile phase composition and pH using retention modeling and experimental design. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;160:336–43. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.054>
27. Ermer J, Aguiar D, Boden A, Ding B, Obeng D, Rose M, Vokrot J. Lifecycle management in pharmaceutical analysis: how to establish an efficient and relevant continued performance monitoring program. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;181:113051. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113051>
28. Kalyane D, Raval N, Polaka S, Tekade RK. Quality by design as an emerging concept in the development of pharmaceuticals. In: Tekade RK, ed. *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*. Academic Press, 2020. P. 1–25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814455-8.00001-3>
29. Patel A, Jin C, Handzo B, Kalyanaraman R. Measurement of moisture content in pharmaceutical tablets by handheld near-infrared spectrometer: adopting quality by design approach to analytical method lifecycle management. *J Pharm Biomed Anal.* 2023;229:115381. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115381>
30. Zagalo DM, Sousa J, Simões S. Quality by design (QbD) approach in marketing authorization procedures of non-biological complex drugs: a critical evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2022;178:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.07.014>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Фетисова, Ж.И. Аладышева – разработка концепции, написание текста рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.В. Пятигорская – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.А. Зырянов, М.М. Маршалова – написание и оформление текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna V. Fetisova and Zhanna I. Aladysheva conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Nathalia V. Pyatigorskaya critically revised the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication. Oleg A. Zyryanov and Marina M. Marshalova drafted and formatted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фетисова Анна Владимировна / Anna V. Fetisova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4575-705X>

Аладышева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, доцент / **Zhanna I. Aladysheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор, член-корреспондент РАН /

Nathalia V. Pyatigorskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Corresponding Member of RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Зырянов Олег Анатольевич, канд. фарм. наук / **Oleg A. Zyryanov**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>

Маршалова Марина Максимовна / Marina M. Marshalova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>

Поступила 17.05.2024

После доработки 11.06.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Online first 09.10.2024

Received 17 May 2024

Revised 11 June 2024

Accepted 18 June 2024

Online first 9 October 2024