

Кулешова С.И.

Представление материалов по валидации аналитических методик в регистрационном досье. Примеры оформления

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Валидационные исследования в настоящее время охватывают весь процесс производства лекарственных средств, в том числе и используемых аналитических методик для контроля критических стадий производства, а также качества конечной продукции. Валидация считается центральным элементом системы качества производства лекарственного средства в течение всего жизненного цикла конкретного продукта. Оценка материалов по валидации позволяет убедиться в правомерности использования практических деталей выполнения методики и в достоверности получаемых результатов [1–4].

Цели работы: обобщить необходимые требования, предъявляемые к материалам по валидации аналитических методик, представляемым в регистрационное досье; дать рекомендации по критериям пригодности и примеры оформления первичных данных для конкретных валидационных характеристик.

Объем представляемых материалов по валидации обусловлен статусом методики, т.е. является ли методика оригинальной, или валидированной, которую предполагается использовать за пределами целевой области ее применения, или же модификацией аттестованной методики. Следовательно, именно особенность методики и ее назначение определяют цель и план валидации/верификации, набор рабочих характеристик, которые планируется исследовать в процессе эксперимента, их критерии приемлемости. Для результатов эксперимента критерии приемлемости оценивают статистически, представляют первичные данные и прилагают иллюстративные материалы (рисунки спектров, копии хроматограмм и т.д.).

В материалах по валидации для оценки параметра «специфичность хроматографической методики» рекомендуется привести рисунки хроматограмм определяемого вещества, всех используемых растворов, а также растворов продуктов деструкции для подтверждения отсутствия интерференции пиков или зон адсорбции. Изучение линейности методики рекомендуется проводить одновременно с оценкой правильности и определением аналитической области. В отчете приводятся калибровочный график, регрессионное уравнение, полученное методом наименьших квадратов, коэффициент корреляции, наклон калибровочного графика, свободный член a (пересечение с осью ОУ на графике). Минимальные пределы аналитической области должны соответствовать установленным нормам [5]. При оценке правильности методики рекомендуется использовать что-то одно из перечисленного: способ плацебо или добавок, метод сравнения, статистическую оценку свободного члена уравнения регрессии a . При использовании первых двух способов представляется расчет концентрации известного добавленного количества определяемого вещества, стандартного отклонения или относительного стандартного отклонения при доверительной вероятности $P = 95\%$. Прецизионность методики, как правило, выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или коэффициента вариации серии измерений. В случае оценки внутрилабораторной прецизионности значимость или незначимость различий в результатах, полученных на разных приборах двумя или более аналитиками, сравнивают, например, по t -критерию Стьюдента. Валидационные параметры – предел обнаружения (limit of detection, LOD) и предел количественного определения (limit of quantitation, LOQ) – приводятся в материалах по валидации, как правило, хроматографических методик определения примесей. Если определение этих пределов основано на оценке

«сигнал/шум», для их обоснования достаточно представить соответствующие хроматограммы с указанием концентраций исследуемых растворов [6].

Рекомендуется материалы изучения устойчивости методики представлять с обоснованием стабильности используемых в методике растворов.

В заключении на основании полученных экспериментальных данных делается вывод о соответствии или несоответствии валидируемой методики заявленному целевому назначению.

Список источников

1. ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures: Text and methodology. Incorporated in Q2 (R1). Geneva, 2005.

2. ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures: Text and methodology. Incorporated in Q2 (R2). Geneva, 2005.

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изменениями на 14.07.2021). <https://docs.cntd.ru/document/456026099>

4. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. XIV изд. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>

5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств». <https://docs.cntd.ru/document/550738945>

6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств (методические рекомендации): метод. рекомендации / под ред. Н.В. Юргель, А.Л. Младенцев, А.В. Бурдейн, М.А. Гетьман, А.А. Малин, В.В. Косенко. В сб.: Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. М.: Спорт и Культура – 2000, 2007.