



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerЛек

Методические рекомендации «Разработка и валидация методик определения элементных токсикантов в ЛРС и ЛРП спектральными методами с индуктивно связанной плазмой»

Овсиенко С.В. – заместитель генерального директора.

Щукин В.М. – ведущий эксперт

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Изменение подхода к определению содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и лекарственных растительных препаратах (ЛРП) (с суммарного на селективный) заставило производителей разрабатывать и валидировать методики селективного определения тяжелых металлов и мышьяка в конкретных видах выпускаемой продукции. Для многих это был новый опыт, что послужило причиной появления многочисленных ошибок в составляемых ими регистрационных досье.

В НД на ЛРС и ЛРП, представляемой на экспертизу качества, часто отсутствует необходимая информация о проведении анализа, а приведённые методики нуждаются в уточнении.

Валидационные досье на разработанные методики также не содержат всех необходимых данных, а подтверждение качества разработанных методик не соответствует существующим рекомендациям.



За последний год из более чем 100 растительных препаратов, пришедших на экспертизу, только около 20 не требовали уточняющих запросов фирмы производителя, по большому количеству НД были неоднократные запросы!





Основные проблемы:

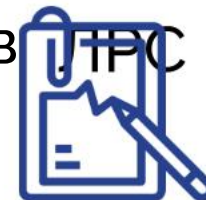
- 1) номинальные концентрации определяемых элементов не попадают в диапазон калибровки;
- 2) линейность методики доказывается на водных растворах стандартов, а не на модельных смесях ЛРС или стандартных образцах растительного происхождения;
- 3) не доказана линейность методики в диапазоне её применения;
- 4) отсутствуют расчетные формулы;
- 5) отсутствуют валидационные данные;
- 6) не указано качество реактивов;
- 7) не указаны методики приготовления холостых и калибровочных растворов.



Назначение и область применения



Настоящий документ предоставляет конкретные рекомендации производителям по разработке и валидации аналитических методик определения элементных токсикантов в (ЛРС) и (ЛРП) спектральными методами с индуктивно-связанной плазмой. Данные рекомендации касаются выбора материалов и реактивов, способов минерализации органической матрицы, методов анализа, определения основных валидационных параметров и оценки их приемлемости, а также разработки и оформления проектов «Определения содержания тяжёлых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» для различных видов ЛРС и ЛРП.





Нормируемый параметр	ФФ XIV ОФС.1.5.3.0009.15	EP10 2.4.27	USP41 233 и 733
Минерализация	Озоление в муфельной печи Мокрое озоление при нагревании Автоклавирование в закрытых сосудах Микроволновое разложение в закрытых сосудах	Микроволновое разложение в закрытых сосудах	Микроволновое разложение в закрытых сосудах (для общего мышьяка и ртути) Экстракция и анализ спектральными методами (неорганический мышьяк- и метилртуть)
Реагенты	HF H ₂ SO ₄ +HCL HNO ₃ +HCL HNO ₃ + (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ H ₂ SO ₄ + HNO ₃ HNO ₃ +HCL Концентрированные кислоты	HNO ₃ +HCL HNO ₃ + H ₂ O	Концентрированные кислоты
Методы анализа	ААС ИСП-АЭС ИСП-МС	ААС ИСП-АЭС ИСП-МС	ИСП-АЭС ИСП-МС



Все процедуры подготовки проб к анализу должны исключать возможность внесения в них загрязнений. Концентрация определяемых элементов в используемых реактивах и воде должна быть настолько мала, чтобы не оказывать влияния на результаты испытаний.

- 1) Вода деионизована на ионообменных смолах
- 2) Чистота реактивов должна быть не ниже «ос.ч», желательно аттестована на содержание тяжелых металлов
- 3) Предпочтительны способы минерализации в закрытых сосудах
- 4) Минимально возможный ассортимент и количество окислителей
- 5) Масса навески 0,5 – 1,0 г при минерализации в закрытых сосудах
- 6) Подтверждение правильности на модельных смесях или стандартных образцах ЛРС



Валидация методики. Часть 1.



1) Линейность:

Должна быть доказана во всём диапазоне применимости методики с использованием стандартных образцов растительного происхождения, аттестованных по содержанию определяемых элементов или модельных смесях ЛРС или ЛРП с добавкой известного количества элементных токсикантов.

2) Специфичность:

Аналитические сигналы спектральных методов являются специфическими для конкретных элементов и могут служить для определения их подлинности. В случае ИСП-АЭС специфической является длина волны, в случае ИСП-МС – атомная масса определяемого элемента. Специфичность подтверждается соответствием требованию для правильности определения элементов.



Валидация методики. Часть 2.



3) Правильность:

Правильность выражают величиной открываемости.

Открываемость доказывают на не менее чем трёх образцах стандартного образца растительного происхождения или модельной смеси в диапазоне 50–150 % от номинального содержания элемента. Найденное количество определяемого элемента должно составлять 70÷150 % от истинного для среднего из трех измерений, среднеквадратичное отклонение при этом не должно превышать 20%.



4) Сходимость и внутрилабораторная прецизионность:

Сходимость (повторяемость) методики оценивают по результатам определений содержания элементов в трех концентрациях (50 – 100 – 150 % от нормируемых значений) для трех параллельных опытов (или для шести параллельных опытов в диапазоне концентраций 50 – 150 % от нормируемых значений);

Критерий приемлимости: коэффициент вариации не должен превышать 10% для концентраций определяемых элементов более 1 мг/кг и 20% для концентраций 0,01-1 мг/кг согласно требованиям фармакопеи EAЭС, а также EurPh и USP

Внутрилабораторную прецизионность методики оценивают по результатам определения сходимости вместе с набором данных, полученных при выполнении методики вторым сотрудником.

Критерий приемлемости внутрилабораторной прецизионности: коэффициент вариации не должен превышать 16% для концентраций определяемых элементов более 1 мг/кг и 32% для концентраций 0,01-1 мг/кг.



Благодаря своим возможностям спектральные методы анализа с индуктивно-связанной плазмой могут применяться в фармакопейном анализе при решении широкого круга аналитических задач. Эти методы предназначены для качественного и количественного элементного анализа.

Методы характеризуются хорошей селективностью и чувствительностью и находят широкое практическое применение в различных областях науки и техники, но при этом предъявляют особые требования к реактивам, стандартным образцам и способам пробоподготовки.

Особое активное применение данные методы анализа нашли при анализе элементных примесей лекарственных препаратов, в частности растительного происхождения.

Разработка и валидация методик определения тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП имеют свою специфику, обусловленную сложностью извлечения элементов из органической матрицы и ее существенным влиянием на результат измерения.





PerLek – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения