

РОЗРОБКА КОНЦЕПЦІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ

Петрус В. В.^{1,2}, Леонт'єв Д. А.^{1,3}, Воловик Н. В.³, Гризодуб О. І.³

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

² ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

³ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

Вступ. Трансфер аналітичних процедур є ключовим етапом життєвого циклу аналітичної процедури і має вирішальне значення для забезпечення якості лікарських засобів.

Трансфер полягає в тому, що лабораторія – розробник / валідатор методики (Sending Unit – SU) передає не тільки методику, але також і необхідні знання та контролює коректність відтворення методики у приймаючій лабораторії (Receiving Unit – RU).

При цьому процедура трансферу потребує суттєво менше ресурсів, ніж повна повторна валідація методики у RU, і водночас повинна забезпечити прийнятну надійність результатів аналізу при рутинному використанні методики у RU.

У наявних регуляторних та рекомендаційних керівництвах (ISPE, FDA, USP, WHO, EMA), а також науковій літературі залишаються невирішеними наступні проблеми трансферу:

1. Відсутні метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які кількісно оцінюють вплив від ідентифікованих джерел невизначеності виходячи з ризику прийняття некоректного рішення щодо відповідності лікарського засобу (ЛЗ) специфікаціям. Критерії, які наведено в регуляторних керівництвах, є прикладами; вони не є науково обґрунтованими.

2. Організація експерименту трансферу є формальною; вона не спрямована на контролювання конкретних причин варіювання та ризиків, які було ідентифіковано під час розробки / валідації аналітичної процедури.

3. Відсутня система накопичення знань з метою формулювання стратегії контролю за ідентифікованими ризиками в подальшому рутинному використанні. Тобто трансфер завершується прийняттям методики для її рутинного використання, в той час як потенційні проблеми подальшого використання методики починають аналізуватися тільки з початку її рутинного використання. Досвід, який був одержаний в процесі розробки / валідації методики, не використовується для оцінювання проблем, які можуть з'явитися при подальшому рутинному використанні методики.

4. Не розглядається вплив технологічного варіювання на дизайн аналітичної методики (стратегія усереднення проби для виконання кількісного визначення (КВ)) та ризику одержання результатів, які не відповідають специфікації.

5. Відсутність на меті доказу придатності аналітичної процедури своєму призначенню в нових умовах використання у RU.

Мета. Розробити концепцію трансферу із урахуванням висвітлених проблем та застосувати її для розробки процедури трансферу методики КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг.

Матеріали та методи. Таблетки дезлоратадину по 5 мг, вкриті плівковою оболонкою, вироблені на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна.

Стандартний зразок дезлоратадину ФСЗ ДФУ (сертифіковане значення для спектрофотометричного аналізу 99,7 %).

Спектрофотометр Lambda 25 (Perkin Elmer), кювети з товщиною шару 1 см. Аналітичні ваги (Mettler Toledo XP 205DR). рН-метр (Metrohm).

Мірний посуд ISO класу А, верифікований в лабораторії.

Аналітична процедура: спектрофотометрія, 282 нм; розчинник 0,1 М НСІ, концентрація дезлоратадину 0,020 мг/см³; ($A^{282\text{нм}} \approx 0,64$).

Результати. Критичний аналіз існуючих підходів до трансферу дозволив нам сформулювати концепцію трансферу, яка охоплює всі етапи життєвого циклу методики, враховує специфіку об'єкту трансферу і спирається на метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності. Запропонована концепція полягає в наступному:

1. Для формулювання цільового профілю методики і оцінки джерел невизначеності застосовують метрологічний підхід ДФУ як інструмент розробки науково обґрунтованих критеріїв прийнятності для процедури трансферу аналітичної процедури.

2. Розробляють та валідують аналітичну процедуру в два етапи. Перший етап – оцінюють метрологічні характеристики стандартизованих джерел варіювання, використовуючи модельні розчини. Другий етап – оцінюють нестандартизовані джерела невизначеності які пов'язані з реальним об'єктом аналізу, використовуючи дослідну серію ЛЗ.

3. Вивчають пов'язані з технологією властивості об'єкту аналізу, які впливають на відповідність специфікаціям за показниками якості ЛЗ.

4. Формулюють процедури контролю якості результатів аналізу, які є інструментами постійної верифікації аналітичної процедури та призначені для використання як в процесі трансферу, так і в подальшому рутинному аналізі.

5. Розробляють дизайн експерименту для трансферу аналітичної процедури, який використовує накопичені знання зі всіх попередніх етапів, і включає стратегію контролю та метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності.

6. Проводять трансфер аналітичної процедури, який дозволяє у підсумку контролювати ризик некоректного висновку щодо відповідності ЛЗ специфікації у приймаючій лабораторії, у тому числі у подальшому рутинному аналізі.

Етап 1-2. Аналітична процедура КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, була розроблена та валідована відповідно до статті ДФУ 5.3.N.2^N. Цільова невизначеність для меж вмісту $\pm 5\%$ складає $\max \Delta_{As} = 1,6 \%$. Фактичне значення невизначеності, розраховане з 9 модельних розчинів при оцінці правильності, склало $\Delta_{Val} = 0,55 \%$.

Наступні ризики були ідентифіковані:

1. Можливість збільшення невизначеності від пробопідготовки при рутинному використанні методики.

2. Мембранні фільтри з однаковими технічними показниками від деяких виробників можуть бути непридатними для аналізу таблеток з таким складом. Через проскок часток нерозчинних допоміжних речовин, спостерігали завищені значення КВ, що проявлялось в опалесценції розчину і наявності однакового за інтенсивністю вкладу у поглинання незалежно від аналітичної хвилі.

3. Неоднорідність зразка розтертих таблеток. Встановлено, що недостатня гомогенізація плівкової оболонки може викликати неприпустимо високе варіювання результатів аналізу. При цьому неоднорідність зразка призводить до градієнту вмісту АФІ від першої до останньої наважки, які беруть із зразка розтертих таблеток.

Етап 3. Для того щоб оцінити можливість використання оцінки технологічного варіювання у лабораторних серіях таблеток, як прогнозоване значення для промислового випуску ЛЗ, для таблеток дезлоратадина нами було розроблено та застосовано алгоритм вивчення робастності технології:

1. Ідентифіковано критичні параметри технологічного процесу, які впливають на технологічне варіювання, та їх діапазон варіювання.

2. Напрацьовано 9 експериментальних серій таблеток-ядер дезлоратадину при комбінації різних граничних значень для критичних параметрів технологічного процесу.

3. Методом найменших квадратів (ДФУ 2.3. 5.3.N.1) встановлено незначущість впливу вищезазначених технологічних параметрів на якість ЛЗ, тому технологія визнана робасною,

що дозволяє використовувати одержані метрологічні характеристики для лабораторної серії як характеристики для подальших промислових серій.

4. Спрогнозовано значення технологічного варіювання кількісного вмісту дезлоратадину між одиницями ЛЗ при промисловому випуску ЛЗ: $RSD = 1,8 \%$.

У відповідності до запропонованої нами класифікації (Фармаком, № 2, 2018, С. 45-55), технологія є «безпроблемною» ($RSD \leq 2 \%$).

Ризик невідповідності тесту ОДО специфікації класифікований як «низький».

Встановлено, що для одержання представницької проби для КВ достатньо усереднення з 5 одиниць ЛЗ, тобто розрахування результатів КВ з результатів ОДО для першої стадії *L1* (10 одиниць) є метрологічно коректним і може використовуватися як рівноцінний альтернативний засіб одержання результатів КВ

Етап 4. Була розроблена стратегія контролю якості результатів:

1. Для контролю коректності пробопідготовки розчину порівняння, розраховують E_1^1 приготованого розчину і порівнюють із валідованим значенням ($E_1^1 = 3,226E+06 \pm 0,72 \%$).

Критерій прийнятності: розраховане значення питомого показника поглинання не має відрізнятись більше, ніж на $0,72 \%$ від валідованого.

2. Для контролю ризику проскоку через фільтр, вимірюють густина поглинання випробовуваного розчину у видимій частині спектру (350 нм).

Критерій прийнятності: густина поглинання має бути незначущою відносно до $\max \Delta_{As}$ ($0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,5 \%$) порівняно з оптичною густиною за аналітичної довжини хвилі 282 нм .

3. Для контролю коректності стадії розтирання, із розтертої таблеткової маси послідовно беруть зазначені у методиці наважки і готують з першої і останньої (четвертої) наважок випробовувані розчини. Вимірюють оптичну густина і порівнюють результати.

Критерій прийнятності: різниця між КВ дезлоратадину в першому та четвертому випробовуваному розчинах не має перевищувати $\Delta_{As} \times \sqrt{2} = 2,3 \%$ від номінального вмісту.

Етап 5. Експеримент виконують відповідно до наступного алгоритму:

1. Готують розчин порівняння у відповідності до тексту методики та проводять вимірювання на аналітичному інструменті.

1.2. Контролюють ризик пробопідготовки.

2. Готують 4 випробовуваних розчини відповідно до тексту методики та проводять вимірювання на аналітичному інструменті.

2.1. Контролюють ризик проскоку через фільтр.

2.2. Контролюють ризик негомogeneous розтирання.

3. Оцінюють результати трансферу аналітичної процедури (правильність та прецизійність).

Метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності

З метою ідентифікації значущих джерел варіювання у RU, були сформульовані метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності по відношенню до прецизійності та правильності результатів аналізу.

1. Для ідентифікації значущого джерела варіювання, або так званої «звичайної» причини варіювання, яка призводить до збільшення амплітуди варіювання, розраховують довірчий інтервал одиничного значення отриманих результатів аналізу для 4 випробовуваних розчинів (Δ_{prec}).

Критерії прийнятності:

А) $\Delta_{\text{prec}} \leq 1,6 \%$ \Rightarrow відповідає.

Б) $\Delta_{\text{prec}} > 1,94 \%$ \Rightarrow не відповідає.

Проводять розслідування причини невідповідності.

В) $1,94 \leq \Delta_{\text{prec}} \leq 1,6\% \Rightarrow$ додатково розтирають 20 таблеток і готують 4 розчини порівняння, аналізують їх. Для одиничних результатів КВ розраховують стандартне відхилення. Розраховують об'єднаний довірчий інтервал для всіх результатів КВ($\Delta_{\text{prec_pool}}$).

В-1) $\Delta_{\text{prec_pool}} \leq 1,6\% \Rightarrow$ відповідає.

В-2) $\Delta_{\text{prec_pool}} > 1,6\% \Rightarrow$ не відповідає. Проводять розслідування причини невідповідності.

Використання дворівневого критерію пов'язано з тим, що використання тільки 4 випробувань призводить до жорстких вимог, які можуть не виконуватися.

При виконанні додаткових 4 випробувань вимоги до RSD зменшуються з 0,68 % до 0,84 %.

Невідповідність критерію прийнятності свідчить про ідентифікацію нового джерела варіювання в RU, яке призвело до критичного збільшення невизначеності результатів, або про те, що відомі джерела варіювання знаходяться не під контролем.

У такому випадку необхідно провести розслідування для виявлення «загальної» причини варіювання, яка призвела до збільшення невизначеності результатів, і, виходячи з її природи, провести корегуючі дії.

2. Для ідентифікації значущого джерела варіювання, або так званої «особливої» причини варіювання, яка призводить до систематичного відхилення результатів від очікуваного «істинного» результату, розраховують максимальне відхилення одиничного значення від встановленого генерального середнього значення КВ дезлоратадину для промислової серії.

Критерій прийнятності: відхилення одиничного значення результату аналізу від встановленого «істинного» значення (98,9 %) не має перевищувати $\Delta_{\Sigma} = 2,0\%$.

Цей критерій сформульований за результатами вивчення варіювання вмісту дезлоратадину між таблетками і відображає сумарний вплив на результат аналізу технологічного варіювання і максимально припустимого аналітичного варіювання.

Невідповідність критерію прийнятності свідчить про ідентифікацію значущого джерела варіювання, яке призвело до систематичного зміщення результатів відносно істинного значення. В такому випадку, необхідно провести розслідування для виявлення «загальної» причини варіювання.

Висновки. 1. Запропоновано концепцію трансферу аналітичної процедури, яку застосовано до аналітичної процедури КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, з межами вмісту $\pm 5\%$, яка використовує отримані знання зі всіх етапів життєвого циклу методики для забезпечення подальшого рутинного використання методики, враховує специфіку об'єкту трансферу, спирається на метрологічно обгрунтовані критерії прийнятності, та має на меті довести відповідність призначенню методики аналізу в RU.

2. Запропоновано дизайн трансферу із урахуванням ризиків, які було ідентифіковано при розробці та валідації методики, та характеристик об'єкту аналізу, які пов'язані з технологією виробництва.