

ВЕРИФІКАЦІЯ ТА ТРАНСФЕР АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК – НОВІ ВИМОГИ GMP*Підпругжников Ю. В.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Для системи стандартизації лікарських засобів (ЛЗ) вкрай важливо забезпечити тісний зв'язок фармакопейних вимог з вимогами GMP (Підпругжников Ю.В./Менеджм. качества в сфере здрав. и соц. развития, 2012.- №4.- С. 88-93). Вимоги GMP посиляються на фармакопейні методи стерилізації, GMP однозначно вимагає проведення контролю якості у повній відповідності до затверджених специфікацій, які, в свою чергу, ґрунтуються на загальних та специфічних фармакопейних вимогах. На відміну від правил GMP, які в переважній більшості визначають, що треба зробити, але не визначають, як це зробити, фармакопейні монографії зазвичай деталізують саме методологію виконання того чи іншого випробування чи дослідження. Наприклад, якщо GMP містить вимогу щодо необхідності проведення валідації аналітичних методик, то Фармакопея містить детальну методологію проведення такої валідації, що для виробника ЛЗ є методичною базою для проведення зазначених робіт. Останні зміни GMP в розділі «Контроль якості» відносно необхідності верифікації аналітичних методик та їх трансферу вимагають певного науково-методичного опрацювання. Необхідно було проаналізувати існуючу нормативну та методичну базу, щоб надати рекомендації виробникові саме «як» робити зазначену верифікацію та трансфер. Дана робота була присвячена проведенню аналізу нових вимог GMP з видачею конкретних рекомендацій та обґрунтуванню перспектив практичного впровадження цих нормативних вимог через тісну взаємодію стандартів GMP та ДФУ.

Верифікація фармакопейної методики – це оцінка того, чи може ця методика використовуватися за призначенням у фактичних умовах її застосування до певної субстанції або готового лікарського засобу (USP <1226>). Верифікація має експериментально підтвердити, що дана лабораторія спроможна коректно відтворити фармакопейну методику чи випробування (тобто – для конкретного аналітичного обладнання, для даних використовуваних реактивів, у даних умовах лабораторного середовища, при виконанні аналізу аналітиками даної лабораторії і т.п.) ДФУ 1.2 <2.2.N.2>. Успішно проведена верифікація надає документальне підтвердження та впевненість у тому, що фармакопейна методика дійсно може використовуватися в конкретній лабораторії для аналізу конкретного готового ЛЗ або субстанції. Верифікація відрізняється від валідації аналітичних методик тим, що перевіряються не всі, а окремі валідаційні характеристики. З одного боку це зменшує обсяги валідаційних робіт, з іншого – вимагає від виробника ЛЗ визначення того, які саме валідаційні характеристики є найбільш значущими, щоб довести придатність методики. Для верифікації методик граничного визначення домішок USP <1226> рекомендує застосовувати характеристики «специфічність» та «межа виявлення». Якщо проводиться кількісний контроль домішок, то замість характеристик «межа виявлення» визначається межа кількісного визначення, до цих характеристик слід додавати також визначення параметру «прецизійність». В Доповненні 2 до ДФУ зазначається, що «для контролю якості готових лікарських засобів фармакопейні методики можуть використовуватися тільки після підтвердження ...метрологічних характеристик методики (наприклад, правильності, лінійності, або прецизійності методики)». Нажаль, Американська Фармакопея не містить рекомендацій щодо валідаційних характеристик, які доцільно застосовувати при проведенні кількісного визначення. За думкою ряду провідних фахівців такими характеристиками можуть бути «специфічність», «лінійність» та «прецизійність» (Ludwig Huber, LabCompliance). Зазначимо, що питання переліку необхідних валідаційних характеристик, які мають досліджуватися при кількісному визначенні, потребує подальшого опрацювання.

Проведення верифікації для базових фармакопейних методів вважається не потрібним. До таких методів відносяться, наприклад, «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Кислотне число», прості інструментальні методи тощо. Для того, щоб з'ясувати, які методи вважаються простими і методики, засновані на цих методах, не потребують ве-

рифікації, доцільно звернутися до монографії USP <1058>. Відповідно до наведеної в цій монографії класифікації аналітичного обладнання за групами складності, до простих методів можна віднести обладнання, яке входить до груп А та В.

Верифікація фармакопейних методик планується, проводиться та документується аналогічно тому, як це робиться при валідації аналітичних методик. Для проведення верифікації необхідно забезпечити наявність компетентного персоналу, відповідного обладнання, інфраструктури, реактивів, стандартних зразків тощо.

Іншою принципово новою вимогою GMP є необхідність проведення трансферу (передачі) аналітичних методик, які не є фармакопейними (відносно останніх має застосовуватися процедура верифікації, яка не передбачає участь одночасно двох лабораторій). Трансфер аналітичних методик (TAP) – документована процедура, яка робить правомочною приймаючу лабораторію (receiving laboratory - RL) застосовувати методику, що створена в іншій лабораторії, що передає цю методику (transferring laboratory - TL). TAP підтверджує відповідний рівень навичок RL відносно зазначеної методики, а також можливість виконувати в цій лабораторії методику, що переноситься, відповідно до її призначення. Відповідно до вимог GMP трансферна методика має бути провалідована в TL до проведення TAP. В розділі наводиться зміст протоколу TAP, зазначається, що відхилення від протоколу мають бути зафіксовані та розслідувані до завершення процесу TAP. У звіті про TAP повинні зазначатися порівняльні результати процесу і області, що потребують подальшої повторної валідації методу, якщо це доречно.

Більш докладно технічна сторона процедури TAP описана в монографії USP <1224>, яка передбачає один з наступних варіантів проведення TAP:

1. порівняльні випробування однорідних зразків одних і тих же серій ЛЗ, або спеціально виготовлених модельних зразків;
2. спільне проведення валідації методики двома або більше лабораторіями;
3. повна або часткова валідація методики в RL;
4. обґрунтоване рішення не проводити TAP.

Монографія USP містить рекомендації щодо організаційних заходів, які сприяють успішному трансферу. Серед таких заходів: проведення тренінгу в RL співробітниками TL; попередня (до проведення офіційного TAP) апробація методики в TL; надання TL докладної методики, стандартних зразків, звітів про валідацію, надання їй допомоги під час трансферу; забезпеченість TL кваліфікованим персоналом, засобами вимірювання, які пройшли кваліфікацію, іншими необхідними ресурсами.

При всій корисності інформації, зазначена монографія не містить рекомендацій, наприклад, відносно кількості зразків (вона може бути різною для різних типів методик) та статистично обґрунтованих вимог успішності трансферу. Певні рекомендації з цього приводу містяться в технічній доповіді ВООЗ щодо трансферу технологій, де розглядається також TAP (WHO TRS 961, 2011). Так, наприклад, для трансферу методики кількісного визначення за участю двох лабораторій рекомендується, щоб було проаналізовано не менше 18 зразків в кожній лабораторії (3 паралельних зразків двома аналітиками у трьох повторностях). В якості критеріїв прийнятності рекомендується використовувати як прямі методи (порівняння середніх результатів та дисперсій), так і статистичні, які базуються на t-критерії. Однак, наведені критерії потребують більш детального опрацювання і обґрунтування на основі підходів, описаних у Фармакопеї.

Таким чином, проведений нами аналіз нових вимог GMP з питань проведення верифікації фармакопейних методик та трансферу аналітичних методик свідчить, що:

1. Верифікація або трансфер методик стає обов'язковою нормативною вимогою.
2. Технічна частина верифікації та трансфера аналітичних методик потребує

подальшого опрацювання, підходи до цього мають базуватися на статистичних методах.

3. Одним з перспективних напрямків розвитку ДФУ доцільно визначити розробку аналітичного фундаменту для вимог GMP, зокрема, розробити та ввести до ДФУ монографії «Верифікація фармакопейних методик» та «Трансфер аналітичних методик».