IX ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP - КОНФЕРЕНЦИЯ

Минпромторг России

Руководство ICH Q14: «Разработка аналитических методик» Руководство ICH Q2(R2): «Валидация аналитических методик»

ВЯЗЬМИНА ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА
Директор по качеству ГК «Р-Фарм»

Статус руководств ICH Q14 и ICH Q2(R2)

Документы были приняты 01 ноября 2023 г.

Руководство ICH Q14 «Разработка аналитических методик» введено впервые.

Руководство ICH Q2(R2) «Валидация аналитических методик» - введена в действие новая версия, дополненная относительно предыдущей от 2005 г.

ICH
harmonisation for better health

Ключевые принципы ICH Q14 и ICH Q2(R2)

- В руководствах ICH Q14 и ICH Q2(R2) в совокупности описана деятельность по разработке и валидации аналитических методик.
- В руководстве ICH Q14 описаны научные принципы и подходы на основе оценки рисков для разработки, управления изменениями и представления требований для аналитических методик.
- В руководстве ICH Q2(R2) представлены руководящие указания по получению, представлению и поддержанию данных, подтверждающих пригодность аналитической методики для применения по назначению, выбору и оценке валидационных характеристик методики.

Содержание руководства ICH Q14

1. Введение (назначение и область применения руководства)
2. Общие подходы к разработке аналитических методик
3. Аналитический целевой профиль
4. Управление знаниями и рисками при разработке аналитической методики и постоянное улучшение
5. Оценка робастности и диапазонов параметров аналитических методик
6. Стратегия управления аналитической методикой
7. Управление на протяжении всего жизненного цикла и пострегистрационные изменения аналитических методик
8. Разработка многомерных аналитических методик: дополнительные подходы
9. Разработка аналитических методик для контроля качества готовой продукции в режиме реального времени: дополнительные подходы
10. Представление информации, относящейся к аналитическим методикам
11. Глоссарий
12. Ссылки
13. Приложения

В данной презентации подробнее рассмотрим разделы документа с 1го по 7ой.

Назначение и область применения ICH Q 14

Назначение

- Описание научных и основанных на оценке рисков подходов для разработки и поддержания аналитических методик, включая принципы руководств ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q9 «Управление рисками для качества» и ISPE «Процесс управления знаниями в фармацевтической промышленности».
- Описание разработки многомерных аналитических методик (т.е. методик, в которых результат определяется посредством многомерной калибровочной модели, использующей несколько вводных переменных) и методик для контроля качества готовой продукции в режиме реального времени.
- Описание подачи информации о разработке аналитической методики и её жизненном цикле в регистрационном досье (в международной практике – в формате Общего технического документа).

Область применения

- Аналитические методики, используемые для контроля качества готовой продукции и изучения стабильности коммерческих АФС и ЛП.
- Другие аналитические методики, используемые как часть *стратегии контроля* (см. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества») на основе риск-ориентированного подхода.
- Научные принципы руководства могут быть применимы в зависимости от фазы к аналитическим методикам, используемым в процессе проведения клинических исследований.

Минимальный и расширенный подходы в разработке аналитических методик

Минимальный подход

- Определение показателей продукта, требующих контроля
- Выбор подходящих метода и оборудования
- Исследование характеристик аналитической методики (специфичность, робастность, правильность, прецизионность и др.)
- Документальное оформление аналитической методики, включая стратегию управления методикой.

Расширенный подход

В дополнение к элементам минимального подхода, может включать:

- Определение *аналитического целевого профиля (Analytical Target Profile, ATP)*
- Проведение оценки рисков и имеющихся знаний для определения параметров аналитической методики, влияющих на работоспособность методики
- Проведение экспериментов для изучения диапазонов и взаимодействий между определёнными параметрами аналитической методики
- Определение стратегии управления аналитической методикой, включая диапазоны параметров методики

Минимальный подход основан на литературных данных и опыте разработчиков аналитической методики. Применение ***расширенного подхода*** к разработке аналитической методики является опциональным, но приводит к лучшему пониманию влияния параметров методики на её эффективность, и большей гибкости в управлении жизненным циклом методики.

Жизненный цикл аналитической методики согласно ICH Q14

Аналитический целевой профиль (Analytical Target Profile, ATP)

Определение аналитического целевого профиля является элементом расширенного подхода при разработке аналитической методики.

- Аналитический целевой профиль – сводная информация об аналитической методике, описывающая предназначенную цель и ожидаемые критерии работоспособности.
- Аналитический целевой профиль включает требования для одного или более показателей качества и определяет выбор аналитической методики.
- Наличие аналитического целевого профиля облегчает продолжающийся мониторинг и постоянное улучшение аналитической методики. Аналитический целевой профиль поддерживается на протяжении всего жизненного цикла для обеспечения того, что существующая, пересмотренная или новая аналитическая методика пригодна для предусмотренного применения.
- Иллюстративные примеры ATP представлены в *Приложении А* Руководства ICH Q14.

Управление знаниями и рисками

Управление знаниями

- Имеющиеся знания используют при принятии решений в процессе разработки аналитических методик и управления их жизненным циклом (см. также Руководство ISPE «Процесс управления знаниями в фармацевтической промышленности»).
- Знание наилучших практик и современных методов, а также ожиданий регулирующих органов, вносит вклад в выбор наиболее подходящего метода для предполагаемого применения.
- Новые знания по мере накопления требуют активного управления на всем протяжении жизненного цикла продукта.

Управление рисками

- Методы оценки рисков, описанные в руководстве ICH Q9 «Управление рисками для качества», можно использовать для определения и оценки параметров аналитической методики.
- Оценку рисков выполняют на ранней стадии разработки аналитической методики и обновляют по мере поступления новой информации.

Оценка робастности и диапазонов параметров аналитических методик

- Особое место в руководстве ICH Q14 выделено *робастности*.
- Робастность аналитической методики – это способность методики удовлетворять ожидаемые требования по работоспособности в процессе её обычного использования. Робастность проверяют путем сознательных изменений параметров аналитической методики.
- Робастность обычно оценивают в рамках разработки. Она не обязательно требует повторной оценки в рамках валидации.
- Дополнительные знания о работоспособности аналитической методики дает определение диапазонов ее параметров:

Подтверждённый допустимый диапазон (Proven Acceptable Range, PAR) – охарактеризованный диапазон какого-либо одного параметра аналитической методики, при работе в рамках которого выполняются критерии работоспособности методики (при сохранении постоянства других параметров).

Проектная рабочая область методики (Method Operable Design Region, MODR) – комбинация диапазонов нескольких параметров аналитической методики, в пределах которых выполняются критерии работоспособности аналитической методики, а качество измеренного результата – гарантируется.

Стратегия управления аналитической методикой

- *Стратегия управления аналитической методикой* – обеспечение пригодности методики для применения по назначению при рутинном использовании на всем протяжении жизненного цикла.
- Состоит из набора показателей, полученных при разработке, оценки рисков, робастности и имеющихся знаний. Стратегия управления методикой должна быть определена до валидации (см. ICH Q2) и должна быть подтверждена после завершения валидации.
- Включает параметры аналитической методики, требующие контроля, и *проверку пригодности системы (System Suitability Test, SST)*, которая является частью методики.
- В дополнение к SST может потребоваться проверка пригодности испытуемых образцов (оценка сходства отклика испытуемого и стандартного образца).
- Важной частью стратегии управления аналитической методикой является определение *установленных условий (Established Conditions, EC)*. Они могут быть предложены заявителем, в соответствии с Руководством ICH Q12 «Технические и нормативные подходы по управлению жизненных циклом лекарственных средств».
- Установленные условия могут охватывать принцип методики, утвержденные диапазоны параметров, критерии проверки пригодности системы и испытуемых образцов и т.д. Характер и объем установленных условий зависят от подхода к разработке, сложности аналитической методики и имеющихся знаний.

Управление на протяжении всего жизненного цикла и пострегистрационные изменения аналитических методик

- Использование различных элементов расширенного подхода к разработке аналитических методик может облегчить управление и взаимодействие с регуляторными органами в отношении пострегистрационных изменений.
- Если установленные условия (EC) не предложены в регистрационном досье, любые изменения в аналитической методике подлежат представлению согласно существующим регуляторным требованиям.
- Изменение в границах валидированных и утвержденных диапазонов параметров аналитической методики (PAR и/или MODR) не требует уведомления уполномоченных органов.
- Если установленные условия (EC) предложены, риск, связанный с перспективными изменениями, подлежит оценке заранее для определения подходящей категории при представлении. Категория представления должна соответствовать риску.

Содержание руководства ICH Q2 (R2)

1 ВВЕДЕНИЕ (включая назначение и область применения)

2 ОБЩИЕ ПОДХОДЫ ПО ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

- 2.1 Проведение валидации аналитической методики
- 2.2 Статус валидации в течение жизненного цикла аналитической методики
- 2.3 Аналитическая область
- 2.4 Демонстрация свойств, указывающих на стабильность
- 2.5 Подходы к многомерным аналитическим методикам

3 ВАЛИДАЦИОННЫЕ ИСПЫТАНИЯ, МЕТОДОЛОГИЯ И ОЦЕНКА

- 3.1 Специфичность/селективность
- 3.2 Аналитическая область
- 3.3 Правильность и прецизионность
- 3.4 Робастность

4 ГЛОССАРИЙ

5 ССЫЛКИ

6 ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ВЫБОР ВАЛИДАЦИОННЫХ ИСПЫТАНИЙ

7 ПРИЛОЖЕНИЕ 2: ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ ДЛЯ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Назначение и область применения ICH Q2 (R2)

Назначение

- Представлены элементы, которые следует учитывать при проведении валидации аналитической методики как части жизненного цикла методики.
- Приведено описание данных, которые следует включить в материалы по валидации аналитической методики и которые подлежат представлению в соответствующих разделах регистрационного досье.
- Представлены указания по выбору и оценке валидационных характеристик для аналитических методик.
- Приведены применимые термины и определения.

Область применения *(аналогична ICH Q14)*

- Аналитические методики, используемые для контроля качества готовой продукции и изучения стабильности коммерческих АФС и ЛП.
- Другие аналитические методики, используемые как часть *стратегии контроля* (см. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества») на основе риск-ориентированного подхода.
- Научные принципы руководства могут быть применимы в зависимости от фазы к аналитическим методикам, используемым в процессе проведения клинических исследований.

Изменения ICH Q2 (R2)

Основные изменения по сравнению с руководством ICH Q2 (R1) от 2005 г:

- Показана взаимосвязь с ICH Q14 «Разработка аналитических методик»
- Дополнены разделы по общим подходам к валидации аналитических методик, расширено описание методологии оценки валидационных характеристик
- Расширен глоссарий
- Добавлены:

Приложение 1 – Выбор валидационных испытаний в зависимости от назначения методики,

Приложение 2 – Иллюстративные примеры подходов к валидации для отдельных методик:

- методики на основе разделения (например, методами ВЭЖХ, ГХ, КЭ) для определения содержания примесей или количественного определения,
- методики определения содержания элементных примесей методом ИСП-ОЭС или ИСП-МС,
- методики для количественного определения действующего вещества методом спектроскопии ЯМР ^{1}H,
- методики на основе связывания (например, методом ИФА) или на клетках для определения активности,
- количественные методики методом ПЦР (для определения содержания примесей в АФС или ЛП),
- методики для определения содержания следовых примесей в продукте методом ЖХ/МС,
- и другие.

Общие подходы по валидации аналитических методик

- Применимые данные, полученные в рамках исследований по разработке (см. ICH Q14), могут использоваться как часть данных по валидации.
- *Проверка пригодности системы (SST)* является неотъемлемой частью аналитической методики. *Робастность* обычно оценивают в рамках разработки до выполнения валидации методики (см. ICH Q14).
- Разрабатывают *стратегию валидации аналитической методики* на основе знаний о методике и предполагаемого применения. Она включает требования к характеристикам методики для обеспечения качества получаемых результатов (см. ICH Q14).
- На практике экспериментальная работа может быть спланирована таким образом, чтобы соответствующие валидационные характеристики оценивались одновременно для получения надежных общих знаний об аналитической методике.
- Валидация подлежит документальному оформлению.
- Полезны для использования:

  Таблица 1. Типичные характеристики и соответствующие валидационные испытания для определяемых показателей качества

  Таблица 2. Примеры аналитических областей для общих применений аналитических методик

Валидационные испытания, методология и оценка

Раздел 3 Руководства ICH Q2(R2) «Валидационные испытания, методология и оценка» содержит подробное описание подходов к оценке валидационных характеристик аналитической методики:

- Специфичность/селективность
- Аналитическая область, включая отклик (линейный/нелинейный) и оценку на нижних границах аналитической области – предел обнаружения и предел количественного определения
- Правильность
- Прецизионность
- Робастность (оценку следует проводить на этапе разработки аналитической методики, подробнее см. Руководство ICH Q14)

Заключение

- В руководствах ICH Q14 и ICH Q2(R2) установлены гармонизированные подходы к проведению разработки и валидации аналитических методик.
- Руководство ICH Q14 и руководство ICH Q2(R2) следует применять в сочетании с другими существующими и перспективными руководствами ICH Q, включая руководства с ICH Q8 по ICH Q13.
- Использование принципов, описанных в руководстве ICH Q14, позволяет улучшить взаимодействие между представителями отрасли и уполномоченными органами и обеспечить более эффективный подход к регистрации на основе научных принципов и оценки рисков, а также улучшить управление пострегистрационными изменениями аналитических методик.
- Разработку аналитической методики можно проводить с использованием минимального подхода или расширенного подхода. Элементы расширенного подхода рекомендуется использовать по мере необходимости, хотя это и не является обязательным.
- Руководство ICH Q2(R2) продолжает обеспечивать общую основу в отношении принципов валидации аналитической методики и было модернизировано с целью охватить более современные методы (например, ЯМР, ВЭЖХ-МС, ПЦР и т.д.).

Спасибо за внимание!

ОРГАНИЗАТОРЫ

Минпромторг России

GxP ГИЛС и НП

S GROUP

GMP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

Фармстандарт

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Гедеон Рихтер

Здоровье — наша миссия

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

GxP новости

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический вестник

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ