

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Петрус Василь Васильович**

УДК 615.072: 615.453.6: 543.42.062

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Організація трансферу аналітичної методики на фармацевтичному  
підприємстві**  
226 – Фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

В.В. Петрус

Науковий керівник Леонт'єв Дмитро Анатолійович, доктор фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Петрус В.В.* Організація трансферу аналітичної методики на фармацевтичному підприємстві. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена розробці науково обґрунтованої концепції організації трансферу аналітичної методики кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта в таблетках, покритих плівковою оболонкою, з лабораторії розробки до лабораторії контролю якості на фармацевтичному підприємстві України.

Трансфер методики спирається на результати валідації і є нерозривно пов'язаним з нею. Провідним принципом успішної валідації аналітичної процедури є коректне застосування концепції «придатності методики своєму призначенню». Критичний аналіз еволюції даної концепції встановив, що в рамках «класичного» підходу до валідації ціль демонстрації придатності не була досягнута. Підхід ДФУ послідовно реалізував цю ціль в рамках «класичного» підходу. Новий підхід «Life Cycle» відмовився від загально признаного на міжнародному рівні «класичного» підходу і запропонував суттєві системні покращення у порівнянні з «класичним» підходом до валідації, але в практичній реалізації «демонстрації придатності» не досяг цієї цілі. Як наслідок проблеми з підходами до валідації, на теперішній час відсутня прийнятна концепція трансферу аналітичної методики. Наявні підходи до трансферу, які описані в регуляторних керівництвах, характеризуються наступними проблемами:

1. Відсутність метрологічно обґрунтованих критеріїв прийнятності, які ґрунтуються на ризику прийняття некоректного рішення щодо відповідності специфікації. Критерії, наведені в регуляторних керівництвах, не є науково обґрунтованими взагалі (вони наводяться як приклади «найкращої практики»).

2. Організація експерименту трансферу є формальною і не спрямована на контролювання конкретних причин варіювання та ідентифікованих ризиків.

3. Відсутність накопичення знань з метою формулювання стратегії контролю за ідентифікованими ризиками в подальшому рутинному використанні.

4. Не розглядається вплив технологічного варіювання на дизайн аналітичної методики (стратегія усереднення) та на ризики одержання результатів, які не відповідають специфікації.

Для вирішення сформульованих проблем та розробки науково-обґрунтованої концепції трансферу було запропоновано спиратися на базу «класичного» підходу до валідації, як міжнародно визнаного підходу, і об'єднувати досягнення підходу ДФУ і підходу «Life Cycle».

Завданням нашої роботи було:

1. Провести критичний аналіз еволюції концепції «придатності», «Life Cycle» та сучасних підходів до валідації та трансферу аналітичних процедур в регуляторних керівництвах (ISPE, WHO, ASTM, USP та Pharmacopoeial Forum, ДФУ).

2. Спираючись на одержані результати, сформулювати цілі та завдання для трансферу і виходячи з них запропонувати власну концепцію.

3. Розробити стандартизовану процедуру, інтегрувавши підхід ДФУ з підходами «Life Cycle», для розробки аналітичної методики.

4. Розробити аналітичну процедуру кількісного визначення дезлоратадину та провести її валідацію, об'єднавши підходи ДФУ та «Life Cycle».

5. Вивчити властивості об'єкту аналізу, пов'язані з технологією, які впливають на відповідність специфікаціям по показникам якості ЛЗ (кількісне визначення (КВ) та однорідність дозованих одиниць (ОДО)). Для цього:

5.1. Вивчити теоретичні аспекти взаємної узгодженості вимог КВ, ОДО і можливостей технології (включаючи використання гарантуючих специфікацій).

5.2. Оцінити робастність технології по відношенню до параметрів процесу.

5.3. Оцінити технологічне варіювання.

5.4. Розробити стратегію усереднення (необхідна кількість таблеток, з яких проводять КВ), виходячи з одержаного значення технологічного варіювання.

5.5. Оцінити ризик невідповідності специфікації (Out of Specification, OOS) тесту КВ та ОДО при рутинному виробництві

6. Оцінити прецизійність аналітичної методики в процесі фармрозробки (еквівалентно рутинному використанню методики).

7. Розробити 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.

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

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

Концепція трансферу була сформульована наступним чином. Ціль трансферу – підтвердження в мінімальному експерименті того, що знання про амплітуду чинників варіювання, одержані в передаючій стороні (Sending Unit – SU) застосовані для приймаючої сторони (Receiving Unit – RU).

Завдання трансферу було сформульовано наступним чином:

1. Перевірка виконання вимог до ключових критеріїв аналітичного цільового профілю методики (Analytical Target Profile – ATP), а саме щодо цільової невизначеності і зміщенню результатів.

2. Перевірка коректності стратегії контролю в RU.

У відповідності до запропонованої концепції трансферу на початку був сформульований ATP і виходячи з нього вимоги до метрологічних характеристик методики. Величина варіювання випадкових чинників має не перевищувати цільову невизначеність ( $max\Delta_{As}$ ), яка повинна бути незначущою у порівнянні з межами кількісного вмісту  $\pm 5\%$  ( $max\Delta_{As} = 1,6 \%$ ). В свою чергу, величина варіювання систематичних чинників ( $bias$ ) повинна бути незначущою по відношенню до цільової невизначеності ( $bias \leq 0,51 \%$ ).

На першому етапі було розроблено попередній дизайн методики (тип розчинника; довжина хвилі, концентраційний діапазон та інше) та зпрогнозовано невизначеність результатів виходячи з наявних контрольованих чинників варіювання (мірний посуд, аналітичне обладнання, аналітик), яка повинна бути менше  $max\Delta_{As}$ . Проект методики оптимізовано відповідно до цієї рекомендації.

На другому етапі було проведено оцінку ризиків чинників варіювання. Всі потенційні чинники варіювання були ідентифіковані та розділені на три групи в залежності від їх природи (шумові / контрольовані / експериментальні). Для оцінки кожного типу було розроблено власний підхід, який базується на вимогах до цільової невизначеності та величині варіювання систематичних чинників.

Встановлено, що використання мембранних фільтрів з однаковими технічними показниками від деяких виробників може бути неприйнятним для даного складу таблетки. Використання таких фільтрів викликало завищені значення КВ через «проскок» частини нерозчинних допоміжних речовин через фільтр, що проявляється в опалесценції розчину і наявності однакового за інтенсивністю вкладу у поглинання незалежно від аналітичної хвилі для довгохвильової частини спектру. Для контролю за цим чинником варіювання запропоновано вимірювати оптичну густину випробовуваного розчину при 350 нм. Її відношення до оптичної густини при аналітичній довжині хвилі, у відсотках, повинно бути незначущим ( $\leq 0,51\%$ ).

На третьому етапі була проведена попередня валідація у відповідності з підходом ДФУ. Мета такої валідації полягала в оцінці фактичного впливу контрольованих та експериментальних чинників варіювання. Застосовували модельні розчини для виключення можливого впливу шумових чинників варіювання, які пов'язані з об'єктом аналізу (однорідність зразку). Також метою було встановлення наявності чи відсутності додаткових чинників варіювання, які не були враховані на етапі розробки аналітичної процедури, шляхом дворівневої перевірки фактичної невизначеності – з її прогнозованим значенням та з максимально припустимим.

Проведена валідація продемонструвала відповідність методики призначенню. Проте було виявлено новий значущий чинник варіювання, який додатково вивчено на етапі фармацевтичної розробки.

На четвертому етапі було вивчено властивості об'єкту аналізу, пов'язані з технологією, для уточнення стратегії усереднення і оцінки ризиків невідповідності тестам КВ і ОДО. Для досягнення поставленої мети, нами було розроблено та застосовано для таблеток дезлоратадину алгоритм вивчення робасності технології. Для цього було напрацьовано 9 лабораторних серій ядер таблеток дезлоратадину з

варіюванням параметрів технологічного процесу (сила пресування та швидкість таблетування) та виконано контроль якості за показниками (маса; КВ; ОДО).

Технологія була визнана робасною, тому одержане значення технологічного варіювання може використовуватися як оцінка такого для промислового випуску. Виходячи з одержаних характеристик технологічного варіювання, ризик невідповідності тесту КВ та ОДО класифіковано як «відсутній» та «середній» відповідно. Одержані результати підтвердили необхідність контролю для відхилення середньої маси від номінального значення під час випуску ЛЗ (запропоновано метрологічно обґрунтований критерій  $\pm 1,5\%$ ), відсутність чого практично унеможливило надійне використання «гарантуючих» меж вмісту для КВ.

На п'ятому етапі було використано фармацевтичну розробку як додатковий інструмент оцінки чинників варіювання, пов'язаних з властивостями об'єкту аналізу, та з вивченням прецизійності в умовах, еквівалентних рутинному використанню аналітичної процедури.

Встановлено, що наявність плівкової оболонки створює ризик неоднорідності випробовуваного зразка розтертих таблеток. Оцінка даного ризику показала, що використання наважки розтертих таблеток, яка дорівнювала масі однієї таблетки 105 мг (така наважка уніфікує методики КВ та ОДО), призводить до неприпустимо високого варіювання результатів аналізу  $\Delta_i = 2,7\%$  (критерій  $\leq 1,6\%$ ). Було встановлено, що причиною даного феномену є ефект вичерпування (тобто перші наважки були збагачені плівковою оболонкою, а останні – ядром розтертих таблеток), який призводив до градієнта концентрацій АФІ у випробовуваних розчинах при послідовному взятті наважок.

Проведено оптимізацію аналітичної процедури: було спрогнозовано мінімальну масу зразка, яка повинна забезпечувати достатню однорідність (еквівалентна масі 4-х таблеток), і далі коректність її використання була підтверджена експериментально. Запропоновано при подальшому рутинному застосуванні методики для контролю достатньої однорідності зразка розтертих таблеток послідовно брати наважки і аналізувати першу і останню порцію. Результати не повинні розрізнятися більше, ніж на  $\sqrt{2} \times \max \Delta_{As}$ .

Також було оцінено ризик збільшення невизначеності від пробопідготовки при наступному рутинному використанні методики. Для цього використовували

результати аналізу таблеток дезлоратадину, одержані іншими аналітиками лабораторії, при вивченні стабільності таблеток. Був зроблений висновок про наявність високого ризику, пов'язаного з невизначеністю результатів, яку вносить пробопідготовка для розчину порівняння. Для контролю за невизначеністю пробопідготовки з усіх результатів, одержаних під час валідації методики, був валідований питомий показник поглинання для розчину порівняння. Валідація включала різні спектрофотометри, наявні на підприємстві, і охоплювала пів року по часу. Запропоновано при виконанні рутинного аналізу контролювати питомий показник поглинання для розчину порівняння.

Виходячи з результатів розробки і валідації методики, для контролю за ризиками, які були кваліфіковані як «значущі», була розроблена стратегія контролю з метою забезпечення валідованого статусу методики при подальшому використанні. Вона включає:

1. Кваліфікацію типу фільтру.
2. Кваліфікацію процедури приготування випробовуваного розчину.
3. Кваліфікацію процедури приготування розчину порівняння.

На шостому етапі для дослідної серії, яка була повноцінно вивчена та призначена для трансферу процедури, було зведено бюджет невизначеності (технологічного та аналітичного варіювання):

1. Розраховано генеральне середнє значення КВ з усіх результатів аналізу – 98,9 %.
2. Розраховано максимальне відхилення одиничного значення від генерального середнього  $\Delta_{\Sigma} = 1,94$  %, яке включає аналітичне варіювання та технологічне варіювання.

Використовуючи бюджет варіювання та розроблену стратегію контролю, було розроблено дизайн експерименту для трансферу аналітичної процедури, який гарантує:

1. Коректність вибраного типу фільтруючого матеріалу.
2. Коректність пробопідготовки, а саме, що контрольовані чинники варіювання є під контролем в RU.
3. Коректність процедури розтирання таблеток, а саме, що наважка є репрезентативною.

4. Контроль прецизійності та правильності результатів аналізу, а саме, що експериментальні та шумові чинники варіювання повноцінно були вивчені в SU та передані знання про них до RU.

Проведено трансфер аналітичної процедури до RU у відповідності до запропонованого дизайну. Всі запропоновані критерії були виконані.

Новизна роботи полягає в наступному:

1. Вперше розроблено стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики кількісного визначення, яка поєднує принципи «Life Cycle» та метрологічну концепцію ДФУ.

2. Вперше розроблено концепцію трансферу, яка, об'єднує всі етапи життєвого циклу аналітичної процедури, враховує специфіку об'єкту аналізу і технології, і використовує метрологічний підхід ДФУ для формулювання науково обґрунтованих критеріїв прийнятності.

3. Вперше застосовано рекомендований ДФУ прогноз невизначеності як інструмент виявлення чинників варіювання під час валідації аналітичної процедури.

4. Вперше розроблено алгоритм оцінки робастності технології по відношенню до параметрів технологічного процесу на лабораторних серіях з ціллю прогнозування технологічного варіювання для промислових серій.

5. Вперше сформульовано підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для аналітичних процедур кількісного визначення АФІ, з яких проводиться усереднення проби, в залежності від технологічного варіювання.

6. Вперше сформульовано метрологічно обґрунтований критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ:  $\pm 1.5 \%$  від номінальної, який є необхідною передумовою для застосування «гарантуючих» меж вмісту.

Практичне значення роботи полягає в наступному:

1. Розроблено та валідовано аналітичні методики кількісного визначення та однорідність дозованих одиниць дезлоратадину.

2. Розроблену концепцію трансферу аналітичної процедури кількісного визначення впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».



3. Розроблений підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для кількісного визначення АФІ в залежності від технологічного варіювання, впроваджено в практику розробки аналітичних методик вітчизняної фармацевтичної компанії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

4. Розроблений алгоритм прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».

5. Результати досліджень оцінки робастності технології виробництва по відношенню до параметрів процесу, опрацьовані методом найменших квадратів у регресійному аналізі, включені до загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ 2.4 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>»).

6. Розроблений критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ відносно номінальної впроваджено в практику вітчизняної фармацевтичної компанії в рамках постійної верифікації процесу виробництва таблеток Амброксолу гідрохлориду на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», з метою зменшення ризику випуску неякісної продукції.

*Ключові слова:* дезлоратадин, таблетки вкриті оболонкою, кількісне визначення, розробка методики, валідація методики, трансфер методики, цільова невизначеність, підхід ДФУ і підхід «Life Cycle».

#### *Список публікацій здобувача*

1. Леонтьев Д.А., Петрус В.В., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества. *Фармаком.* 2018. № 2. С. 45 – 55. (Особистий внесок – розробив алгоритм прогнозу технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки, брав участь в підготовці статті).

2. Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком.* 2019. № 1/2. С. 37 – 48. (Особистий внесок – розробка дизайну

експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, розробка та валідація аналітичних методик ОДО, виконання аналізу якості лабораторних серій ЛЗ, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті.

3. Гризодуб О.І., Підприжников Ю.В., Леонтьєв Д.А., Петрус В.В., Іванов Л.В. Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 9 – 24. (Особистий внесок – розробка дизайну лабораторного експерименту по дослідженню значущості впливу швидкості і сили пресування, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

4. Гризодуб А.И., Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Воловик Н.В. Применение дисперсионного и регрессионного анализа для оценки технологического варьирования при производстве таблеток дипиридамола. *Фармаком*. 2020. № 1/2. С. 24 – 37. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

5. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty concept of the state pharmacopoeia of ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. №6. P. 74 – 87 . (Особистий внесок – розробка дизайну аналітичної процедури, розробка плану та дизайну експерименту валідації аналітичної процедури, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

6. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. A study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *Sciencerise*. 2020. №5. P. 43 – 51 (Особистий внесок – розробка плану та дизайну експерименту, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Petrus V.V., Leontiev D.A., Volovyk N.V. Fundamentals of the acceptance criteria development for transfer of analytical procedures. *Актуальные проблемы современной*

*медицины и фармации 2017*: сб. тез. докл. LXXI Межд. науч.- практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Минск, 2017. С. 1516.

8. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the desloratadine assay procedure: assessment of variation sources. *Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием)*: материалы республиканской научно-практической конференции. г. Ташкент, 3 октября 2017. С. 9 – 10.

9. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В., Петрус В.В. Критерий приемлемости минимально допустимого числа таблеток для расчета результатов количественного определения. *Научный форум: медицина, биология и химия*: сб.ст. по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. – М.: Изд. «МЦНО». 2018. № 1(9). С. 72 – 78.

10. Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition*. 2018. №3(88). P. 189 – 190.

11. Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Validation of the procedure for spectrophotometric determination of desloratadine in tablets in accordance with the uncertainty concept. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences, Goa, India, 22 – 23 October 2018*. P. 170.

12. Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019*.

Режим доступа: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Events/edqm\\_european\\_pharmacopoeia\\_state-of-the-art\\_science\\_for\\_tomorrows\\_medicines\\_-\\_poster\\_session.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Events/edqm_european_pharmacopoeia_state-of-the-art_science_for_tomorrows_medicines_-_poster_session.pdf) (дата звернення: 30.11.2020).

13. Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Гарантія якості продукції за показником кількісного визначення для твердих дозованих лікарських засобів. *Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів*: науково-практична конференція, м. Київ, 17 вересня 2019.

Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/336916038\\_Garantia\\_akosti](https://www.researchgate.net/publication/336916038_Garantia_akosti)

\_produkcii\_za\_pokaznikom\_kilkisnogo\_viznacenna\_dla\_tverdih\_dozovanih\_likarskih\_zasobiv (дата звернення: 30.11.2020).

14. Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 19-20 вересня 2019. С. 337 – 339.

15. Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Розробка концепції трансферу аналітичної процедури. *Управління якістю у фармації: XIV науково-практична конференція з міжнародною участю*, м. Харків, 22 травня 2020. С. 126 – 129.

## ABSTRACT

*Petrus V.V.* Organization of the transfer of the analytical procedure at the pharmaceutical company. – Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for a Ph. D degree in speciality 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is devoted to the development of a scientifically sound concept of the transfer of the analytical procedure for assay of the active pharmaceutical ingredient in film-coated tablets from the development laboratory to the quality control laboratory at the pharmaceutical factory of Ukraine.

The analytical procedure transfer relies on and inextricably linked with the validation results. The guiding principle of successful analytical procedure validation is the correct application of the concept of the suitability of the procedure for its purpose. However, a critical analysis revealed that the goal of demonstrating suitability was not achieved within the classical approach to validation. The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) managed to consistently implement the validation goal by the approach that rests on the classical one. The new Life Cycle approach offered significant systematic improvements over the classical approach to validation, and yet, it failed to demonstrate the suitability of the procedure powerfully. As a result, there is currently no acceptable concept for the analytical procedure transfer. The approaches to transfer described in the regulatory guidelines have the following disadvantages:

1. Lack of the metrologically justified acceptance criteria that would be based on the risk of making an incorrect decision on compliance with the specification (the criteria are given just as examples of “best practice”).

2. Organization of the transfer experiment is rather formal; it is not focused on controlling variation factors and the management of identified risks.

3. Lack of knowledge accumulation for formulating a strategy to control the identified risks in the subsequent routine use.

4. Disregard of the influence of the technological variation on the analytical procedure design (averaging strategy) and the risks of obtaining results that do not meet specifications is not considered.

To solve the formulated problems and develop a science-based concept of transfer, it was proposed to rely on the basis of the internationally recognized classical approach to validation and combine the achievements of the approaches of SPhU and Life Cycle.

It required solving the following tasks:

1. To conduct a critical analysis of the evolution of the procedure suitability concept and the up-to-date approaches to validation and transfer of analytical procedures, including those described in regulatory guidelines (ISPE, WHO, ASTM, USP, and SPhU).

2. To formulate a concept of the successful transfer of assay procedures, including its purpose and tasks.

3. To develop a standardized scheme for the development of analytical procedures, combining SPhU and Life Cycle approaches.

4. To develop and validate an analytical procedure for desloratadine assay, applying SPhU and Life Cycle approaches.

5. To study the technology-related properties of the analysis object that affect compliance with the specifications by the quality attributes of the pharmaceutical product (assay and uniformity of dosage units). For this, it was necessary:

5.1. To study the theoretical aspects of mutual conformity of the specifications for assay, uniformity of dosage units (UDU) and technology capabilities (including the use of guaranteeing specifications).

5.2. To evaluate the technology robustness in relation to the process parameters.

5.3. To evaluate the technological variation.

5.4. To develop an averaging strategy (the required number of tablets for assay) based on the obtained value of technological variation.

5.5. To assess the risk of Out of Specification (OOS) of the assay and UDU tests.

6. To evaluate the precision of the analytical procedure during pharmaceutical development (in routine use).

7. To develop procedures for quality control of analysis results, which are tools for continuous verification of the analytical procedure and are intended for use in the transfer process and subsequent routine analysis.

8. To develop an analytical procedure transfer design that uses the accumulated knowledge from all previous stages and includes the control strategy and metrologically justified acceptance criteria.

9. To carry out the transfer of the analytical procedure, which would allow controlling the risk of the incorrect conclusion about the compliance of the pharmaceutical product with the specifications in the receiving laboratory, including in the subsequent routine analysis.

The concept of transfer was formulated as follows. The purpose of the transfer is to confirm in a minimal experiment that the knowledge of the amplitude of variation factors obtained in the Sending Unit (SU) is applied to the Receiving Unit (RU).

The transfer tasks were formulated as follows:

1. Verification of compliance with the requirements of the key criteria of the analytical target profile of the procedure (ATP) (target uncertainty and bias).
2. Verification of the correctness of the control strategy in RU.

An ATP and requirements for metrological characteristics of procedure were formulated by the proposed transfer concept. The magnitude of the random variation factors should not exceed the target uncertainty ( $max\Delta_{As}$ ), which should be insignificant compared to assay specification limits of  $\pm 5\%$  ( $max\Delta_{As} = 1.6\%$ ). In turn, the magnitude of the variation of systematic factors should be insignificant compared to the target uncertainty ( $bias \leq 0,51\%$ ).

At the first stage, a preliminary design of the procedure was developed (solvent type, wavelength, concentration range, etc.), and the uncertainty of the results was estimated based on the available controlled factors of variation (volumetric apparatus, analytical equipment, analyst), which should be less than  $max\Delta_{As}$ . The draft procedure was optimized according to this recommendation.

At the second stage, the risk assessment of the variation factors was performed. All potential variation factors were identified and divided into three groups depending on their nature (noise/controlled/experimental). To assess each type, an approach was developed based on the requirements for target uncertainty and the magnitude of variation of systematic factors.

It was established that some membrane filters with the same technical parameters but from different manufacturers might be unacceptable for the composition chosen for the desloratadine tablets. The use of such filters resulted in overestimation in assay results due to the slip of insoluble excipients through the filter, which was manifested by the opalescence of solution and the same contribution to absorption in terms of intensity

regardless of the analytical wave for the long-wavelength part of the spectrum. To control this factor of variation, it is proposed to measure the absorbance of the test solution at 350 nm. The ratio of the absorbance of the test solution at 350 nm to the absorbance of the desloratadine reference solution at 282 nm, in per cent, should be insignificant ( $\leq 0.51\%$ ).

At the third stage, preliminary validation was performed by the SPhU approach. Its purpose was to assess the actual impact of controlled and experimental variation factors. Model solutions were used to exclude the possible influence of noise variation factors associated with the object of analysis (sample homogeneity). Besides, it was necessary to establish the presence or absence of additional factors of variation, which were not taken into account at the analytical procedure development stage, by two-level verification of the actual uncertainty - with its predicted and maximum allowable values.

The validation demonstrated the suitability of the procedure to its purpose. However, a new significant factor of variation was identified, which was further studied at the pharmaceutical development stage.

At the fourth stage, the properties of the analysis object related to the technology were studied to refine the averaging strategy and assess the risks of non-compliance with the tests of assay and UDU. An algorithm for studying the robustness of technology was developed and applied to desloratadine tablets to achieve this goal.

The technology was considered robust; therefore, the obtained value of technological variation can be used as an estimate in production release. Based on the obtained characteristics of technological variation, the risk of non-compliance of the assay and UDU tests was classified as “absent” and “average”, respectively. The compilation of the variation budget allowed us to propose a metrologically justified criterion for the deviation of the average mass from nominal value ( $\pm 1.5\%$ ) during the release of the finished product, the absence of which makes it almost impossible to use the guaranteeing assay limits for assay reliably.

At the fifth stage, the pharmaceutical development was used as an additional tool to assess the factors of variation related to the properties of the analysis object and the precision study under conditions equivalent to the routine use of the analytical procedure.

It was found that the film coating creates a risk of inhomogeneity of the test sample of powdered tablets. The assessment of this risk showed that the use of the test portion equal to the mass of one tablet of 105 mg (such a portion unifies the procedures of assay



and UDU) leads to unacceptably high variation of test results  $\Delta_i = 2.7\%$  (criterion  $\leq 1.6\%$ ). It was found that the cause of this phenomenon is the depletion effect (i.e. the first samples were enriched with the film coating, while the latter – with the core of the powdered tablets), which led to a gradient of API concentrations in the test solutions when taking the test portions sequentially.

The analytical procedure was optimized: the minimum test portion mass that should provide sufficient homogeneity (equivalent to the mass of 4 tablets) was predicted, and the correctness of its use was confirmed experimentally. To control sufficient homogeneity of the test sample obtained by powdering tablets, it is proposed to take test portions sequentially and analyze the first and last portion in the subsequent routine application of the procedure. The results should not differ by more than  $\sqrt{2} \times \max \Delta_{As}$ .

The risk of increasing the uncertainty from the sample preparation in the subsequent routine use of the procedure was also estimated. For this, the analysis results of desloratadine tablets obtained by other laboratory analysts in the study of tablet stability were used. It was concluded that there is a high risk associated with the uncertainty of the results introduced by the sample preparation of the reference solution. To control the sample preparation uncertainty from all results obtained during the procedure validation, the specific absorbance for the reference solution was validated. The validation included various spectrophotometers available at the factory and lasted six months. It is proposed to control the specific absorbance for the reference solution when performing routine analyses.

Based on the results of the development and validation of the procedure, to control the risks classified as significant, a control strategy was developed to ensure the validated status of the procedure for further use. It includes:

1. Qualification of filter type.
2. Qualification of the procedure for preparation of the test solution.
3. Qualification of the procedure for preparation of the reference solution.

At the sixth stage, for the primary batch, which was fully studied and intended for the procedure transfer, the uncertainty budget (technological and analytical variation) was balanced:

1. The general mean of assay from all analysis results was calculated (98.9%).

2. The maximum deviation of the single value from the general mean, which included analytical variation and technological variation, was calculated ( $\Delta_{\Sigma} = 1.94 \%$ ).

Using a variation budget and the developed control strategy, an experiment design of the analytical procedure transfer was developed. It ensures:

1. Correctness of the selected type of filter material.
2. Correctness of the sample preparation, namely, that the controlled factors of variation are under control in RU.
3. Correctness of the procedure for powdering tablets, namely, that the test portion is representative.
4. Control over precision and correctness of the analysis results, namely, that the experimental and noise variation factors were fully studied in SU and knowledge about them was transferred to RU.

The analytical procedure was transferred to RU following the proposed design. All proposed criteria were met.

The novelty of the work is as follows:

1. For the first time, a standardized procedure for the development of analytical procedures for the assay was developed; it combines the principles of Life Cycle and the metrological concept of SPhU.

2. For the first time, the transfer concept, which combines all stages of the life cycle of the analytical procedure, considers the specifics of the object of analysis and technology and uses the metrological approach of SPhU to formulate scientifically justified acceptance criteria was developed.

3. For the first time, the uncertainty prognosis recommended by the SPhU was used as a tool to identify the variation factors during analytical procedure validation.

4. For the first time, the algorithm for estimation of technology robustness in relation to parameters of the technological process was developed on laboratory batches to predict technological variation for production batches.

5. For the first time, an approach to the strategy of averaging results was formulated, which allows establishing the minimum required number of dosage units for analytical procedures for API assay, from which the sample is averaged, depending on the technological variation.

6. For the first time, the metrologically justified acceptance criterion for the average mass of the finished product is formulated:  $\pm 1.5\%$  from the nominal mass, which is a necessary condition for the application of guaranteeing content limits.

The practical significance of the work is as follows:

1. Analytical procedures for assay and uniformity of dosage units of desloratadine were developed and validated.

2. The developed concept of transfer of the analytical procedure for the assay was introduced into the practice of domestic pharmaceutical companies: PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP” and LLC “Sperko”.

3. The developed approach to the strategy of averaging results, which allows establishing the minimum number of dosage units required for API assay depending on the technological variation, was introduced into the practice of the domestic pharmaceutical company PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP”.

4. The developed algorithm for prediction of the technological variation for the production release of the dosage unit at the stage of pharmaceutical development was implemented in the practice of domestic pharmaceutical companies: PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP” and LLC “Sperko”.

5. The results of the study aimed at assessing the robustness of production technology in relation to process parameters, processed by the least-squares method in regression analysis, were included in the general text of the State Pharmacopoeia of Ukraine (5.3.N.1. Statistical analysis of the chemical experiment result<sup>N</sup>).

6. The developed acceptance criterion for establishing the average mass of finished products relative to the nominal one was implemented in the practice of the domestic pharmaceutical company in the framework of continuous verification of the manufacturing process of Ambroxol hydrochloride tablets at PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP” to reduce the risk of non-quality product release.

*Keywords:* desloratadine, film-coated tablets, assay, procedure development, procedure validation, procedure transfer, target uncertainty, State Pharmacopoeia of Ukraine, Life Cycle.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ОРГАНІЗАЦІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ	31
1.1 Криза класичного підходу валідації	31
1.2 Сучасна наукова платформа Американської Фармакопеї Pharmacopoeial Forum (концепція Life Cycle)	34
1.3 Метрологічна концепція ДФУ і її застосування до валідації і трансферу	40
1.4 Аналіз класичного підходу до організації трансферу аналітичної методики в керівництвах регуляторних органів	45
Висновки до розділу 1	52
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Об'єкти дослідження	53
2.2 Матеріали та методи досліджень	55
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА КОНЦЕПЦІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ В ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ	59
3.1 Обговорення передумов для концепції трансферу	59
3.2 Інтеграція підходу ДФУ з підходом Life Cycle для розробки і валідації методики	60
3.3 Формулювання загальних положень концепції трансферу	62
3.4 Практична реалізація трансферу для методики кількісного визначення	63
Висновки до розділу 3	65
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ	66
4.1 Розробка і розуміння методики	66

4.2	Попереднє проведення валідації	90
	Висновки до розділу 4	100
РОЗДІЛ 5	ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ВАРІЮВАННЯ	103
5.1	Теоретичні аспекти взаємної узгодженості вимог кількісного визначення, однорідності дозованих одиниць та технології виробництва	105
5.2	Практичне вивчення характеристик конкретної технології одержання таблеток дезлоратадину	113
5.3	Розробка стратегії усереднення	118
5.4	Оцінка ризику невідповідності тесту однорідності дозованих одиниць та кількісного визначення	119
	Висновки до розділу 5	124
РОЗДІЛ 6	ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА	127
6.1	Розуміння природи неоднорідності та аналіз ризику однорідності зразку	128
6.2	Вивчення прецизійності методики	142
	Висновки до розділу 6	150
РОЗДІЛ 7	ТРАНСФЕР АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ	152
7.1	Підготовка до трансферу	156
7.2	Виконання експерименту	162
	Висновки до розділу 7	164
	ВИСНОВКИ	165
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
	ДОДАТКИ	181

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ	–	Активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ	–	Високоєфективна рідинна хроматографія
ВИД	–	Видима (область спектру)
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЗ	–	Готовий лікарський засіб
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
КВ	–	Кількісне визначення
ЛЗ	–	Лікарський засіб
ЛМНК	–	Лінійний метод найменших квадратів
ОДО	–	Однорідність дозованих одиниць
ПЕГ	–	Поліетиленгліколь
СЗ	–	Стандартний зразок
ТДЛЗ	–	Твердий дозований лікарський засіб
УЗ	–	Ультразвукова (баня)
УФ	–	Ультрафіолетова (область спектру)
АТР	–	Analytical target profile
ASTM	–	American Society for Testing and Materials
AQbD	–	Analytical quality by design
AV	–	Acceptance value
CNX	–	Control / Noise / Experimental
AAPS	–	Academy of Applied Pharmaceutical Sciences
FDA	–	Food and Drug Administration
HPB		Health Promotion Board
GMP	–	Good Manufacturing Practice
ICH	–	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ISO	–	International Standardization Organization
ISPE	–	International Society of Pharmaceutical Engineer
MCA	–	Medicines Control Agency
OOE	–	Out of expectation

OOT	–	Out of trend
OOS	–	Out of specification
pH	–	Показник концентрації іонів водню у водних розчинах
Ph.Eur	–	European Pharmacopoeia
PTFE	–	Polytetrafluoroethylene
RSD	–	Relative standard deviation або Відносне стандартне відхилення
RU	–	Receiving Unit або Приймаюча лабораторія
QbD	–	Quality by design
USP	–	United States Pharmacopoeia
SU	–	Sending Unit або Лабораторія, яка передає
TAP	–	Transfer of analytical procedures
TOST	–	Two One-Side Student's Test
TUR	–	Test / Uncertainty Ratio
WHO	–	World Health Organization

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Трансфер методики є обов'язковою процедурою у відповідності з вимогами регуляторних органів і забезпечує коректне функціонування методики при рутинному використанні. Він повинен спиратися на результати валідації і є нерозривно пов'язаним з нею. Провідним принципом успішної валідації аналітичної процедури є коректне застосування концепції «придатності методики своєму призначенню». Критичний аналіз встановив, що в рамках «класичного» підходу до валідації ціль демонстрації придатності не була досягнута. Підхід ДФУ послідовно реалізував цю ціль в рамках «класичного» підходу. Новий підхід «Life Cycle» відмовився від загально признаного на міжнародному рівні «класичного» підходу і запропонував суттєві системні покращення у порівнянні з «класичним» підходом до валідації, але в практичній реалізації «демонстрації придатності» не досяг цієї цілі. Як наслідок проблеми з підходами до валідації, на теперішній час відсутня прийнятна концепція трансферу аналітичної методики. У наявних регуляторних керівництвах (FDA, WHO, USP, ISPE, ASTM) тільки декларований загальний принцип, що «трансфер повинен відповідати своєму призначенню», і при цьому не надаються науково обґрунтовані критерії, а запропонований експеримент (WHO, ISPE, ASTM) носить дуже формальний характер.

Як наслідок, дана ситуація викликала публікацію багатьох наукових робіт, які стали присвячені критиці запропонованих підходів. Через що фармацевтичні підприємства використовують різні емпіричні процедури трансферу, які беруть за основу методологію, запропоновану ISPE, але відрізняються в своїх обґрунтуваннях та критеріях прийнятності.

Тому питання розробки науково-обґрунтованої концепції трансферу, яка спирається на базу «класичного» підходу до валідації як міжнародно визнаного підходу і об'єднує досягнення підходу ДФУ і «Life Cycle», є актуальним завданням.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового



виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949).

### **Мета і завдання дослідження**

Метою дисертаційного дослідження є розробка концепції трансферу аналітичної методики кількісного визначення, яка спирається на базу «класичного» підходу до валідації як міжнародно визнаного підходу, і об'єднує досягнення підходу ДФУ і «Life Cycle».

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Провести критичний аналіз еволюції концепції «придатності», «Life Cycle» та сучасних підходів до валідації та трансферу аналітичних процедур в регуляторних керівництвах (ISPE, WHO, ASTM, USP та Pharmacopoeial Forum, ДФУ).

2. Сформулювати цілі та завдання для трансферу і виходячи з них запропонувати власну концепцію.

3. Розробити стандартизовану процедуру, інтегрувавши підхід ДФУ з підходами «Life Cycle», для розробки аналітичної методики.

4. Розробити аналітичну процедуру кількісного визначення дезлоратадину та провести її валідацію, об'єднавши підходи ДФУ та «Life Cycle».

5. Вивчити властивості об'єкту аналізу, пов'язані з технологією, які впливають на відповідність специфікаціям по показникам якості ЛЗ (КВ та ОДО). Для цього:

5.1. Вивчити теоретичні аспекти взаємної узгодженості вимог КВ, ОДО і можливостей технології (включаючи використання гарантуючих специфікацій).

5.2. Оцінити робасність технології по відношенню до параметрів процесу.

5.3. Оцінити технологічне варіювання.

5.4. Розробити стратегію усереднення (необхідна кількість таблеток, з яких проводять КВ), виходячи з одержаного значення технологічного варіювання.

5.5. Оцінити ризик невідповідності специфікації тесту КВ та ОДО при рутинному виробництві.

6. Оцінити прецизійність аналітичної методики в процесі фармрозробки (еквівалентно рутинному використанню методики).

7. Розробити 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.

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

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

*Об'єкт дослідження* – таблетки дезлоратадину, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг.

*Предмет дослідження* – розробка концепції трансферу аналітичної методики кількісного визначення, яка включає в себе принципи сучасних «належних практик» а також розробка науково обґрунтованих критеріїв прийнятності на базі метрологічної системи ДФУ.

### **Методи дослідження**

Кількісний вміст дезлоратадину визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях (ДФУ 2.2.25). Визначення рН розчинів (ДФУ 2.2.3) проводили у відповідності до ДФУ 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Розмір плівкової оболонки визначали методом оптичної мікроскопії (ДФУ 2.9.37) та методом аналітичного просіювання (ДФУ 2.9.38) за допомогою сита Analysensieb.

Визначали текучість таблеткової маси (ДФУ 2.9.36) і ступені стисливості таблеткової маси (ДФУ 2.9.34).

Визначали однорідність маси таблеток та геометричні розміри (висота, діаметр) таблеток-ядер у відповідності до ДФУ 2.9.8.

Статистичну обробку результатів аналізу проводили у відповідності до ДФУ (5.3.N.1, 5.3.N.2), застосовуючи пакет програмного забезпечення Microsoft Excel. Статистичну обробку вивчення робастності технології та технологічного варіювання проводили застосовуючи регресійний аналіз.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше розроблено стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики кількісного визначення, яка поєднує принципи «Life Cycle» та метрологічну концепцію ДФУ.

Вперше розроблено концепцію трансферу, яка об'єднує всі етапи життєвого циклу аналітичної процедури, враховує специфіку об'єкту аналізу і технології, і використовує метрологічний підхід ДФУ для формулювання науково обґрунтованих критеріїв прийнятності.

Вперше застосовано рекомендований ДФУ прогноз невизначеності як інструмент виявлення чинників варіювання під час валідації аналітичної процедури.

Вперше розроблено алгоритм оцінки робастності технології по відношенню до параметрів технологічного процесу на лабораторних серіях з ціллю прогнозування технологічного варіювання для промислових серій.

Вперше сформульовано підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для аналітичних процедур кількісного визначення АФІ, з яких проводиться усереднення проби, в залежності від технологічного варіювання.

Вперше сформульовано метрологічно обґрунтований критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ:  $\pm 1.5\%$  від номінальної, який дозволить зменшити ризик випуску неякісної продукції на фармацевтичних підприємствах України.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розроблено та валідовано аналітичні методики кількісного визначення та однорідність дозованих одиниць дезлоратадину.

Розроблену концепцію трансферу аналітичної процедури кількісного визначення впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».

Розроблений підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для кількісного визначення АФІ в залежності від технологічного варіювання, впроваджено в практику розробки аналітичних методик вітчизняної фармацевтичної компанії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Розроблений алгоритм прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».

Результати досліджень оцінки робастності технології виробництва по відношенню до параметрів процесу, опрацьовані методом найменших квадратів у регресійному аналізі, включені до загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ 2.4 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>»).

Розроблений критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ відносно номінальної впроваджено в практику вітчизняної фармацевтичної компанії в рамках постійної верифікації процесу виробництва таблеток Амброксолу гідрохлориду на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», з метою зменшення ризику випуску неякісної продукції.

Отримані наступні акти промислового впровадження:

1. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки. Березень 2019 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

2. Петрус В.В. Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ) 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». Грудень 2019 року. ДП «Фармакопейний центр». Харків, Україна.

3. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для конкретних ТДЛЗ для тесту кількісне визначення. Січень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

4. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах. Квітень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

5. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки. Квітень 2020 року. ТОВ «Сперко». Вінниця, Україна.

6. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах. Квітень 2020 року. ТОВ «Сперко». Вінниця, Україна.

7. Леонтьєв Д.А., Петрус В.В. Критерій прийнятності для встановлення середньої маси ТДЛЗ перед початком виробництва. Серпень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

### **Особистий внесок здобувача**

Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації;
- розробку аналітичної методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках;
- розробку підходів до аналізу ризиків методики кількісного визначення, які спираються на цільову невизначеність;
- валідацію аналітичної методики визначення кількісного вмісту дезлоратадину в таблетках;
- розробку алгоритму прогнозування технологічної невизначеності для ЛЗ;
- аналіз ризиків технологічного варіювання для промислової технології виробництва таблеток дезлоратадину та розроблено дизайн-експеримент прогнозування технологічної невизначеності для такого ЛЗ;
- напрацювання 18 лабораторних серій таблеток-ядер дезлоратадину;
- трансфер розробленої методики.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Леонтьєвим Д.А., Гризодубом О.І., Воловик Н.В. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими виконувалися планування досліджень, узагальнення результатів, роботи та розробка концепцій, алгоритмів, підходів і критеріїв прийнятності. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Співавтори наукових праць не захищали дисертацій, що стосуються теми цієї дисертаційної роботи.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

– LXXI Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Мінськ, 2017).

– Республіканська науково-практична конференція «Фармация: наука, образование, инновации и производство» з міжнародною участю, (Ташкент, 2017).

– IX Міжнародна науково-практична конференція «Научный форум: медицина, биология и химия» (Москва, 2018).

– XII Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs: Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition (Сегед, 2018);

– International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences (Гоа, 2018).

– International Conference organised by the EDQM, Council of Europe, on the occasion of the publication of the 10th Edition of the European Pharmacopoeia and the 25th Anniversary of the European OMCL Network and the Certification of Suitability Procedure: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, (Страсбург, 2019).

– Науково-практична конференція «Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів», (Київ, 2019).

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», (Харків, 2019).

– XIV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю у фармації», (Харків, 2020).

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 6 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 166 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 37 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел містить 112 найменування, з них 27 кирилицею та 85 латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ОРГАНІЗАЦІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ (Огляд літератури)

### 1.1 Криза класичного підходу до валідації

Результати аналізу ЛЗ на відповідність специфікаціям фактично визначають, якісним чи ні є ЛЗ. Тому ризик прийняття некоректного висновку щодо відповідності специфікаціям є дуже вагомим як для виробників ЛЗ, так і для контролюючих органів. Коректність прийняття рішення щодо відповідності специфікаціям в першу чергу визначається «якістю» результатів аналізу, яку потрібно забезпечити.

Сучасні підходи до забезпечення якості результатів аналізу у фармацевтичному секторі доцільно розглядати враховуючи історію їх розвитку. У фармацевтичному секторі щонайменше в 90-х роках 20 століття була наголошена ідея «демонстрації придатності своєму призначенню» для процесу або продукту. Також було наголошено, що така демонстрація повинна бути науково обґрунтована [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Ця ідея широко застосовується в регуляторних вимогах, в тому числі для методики аналізу (процесу) і її результату (продукту). Процес демонстрації придатності процесу своєму призначенню отримав назву «валідація». В USP XXI видання (1989 р.) була опублікована загальна монографія <1225> «Валідація фармакопейних методик аналізу», в якій була запропонована термінологія і методологія проведення валідації. Ця монографія була взята за основу документа ІСН Q2 «Керівництво щодо валідації методик аналізу», яке зі змінами і доповненнями використовується в теперішній час як міжнародно гармонізовані вимоги регуляторних органів до валідації методик. В цьому керівництві надані рекомендації щодо характеристик методики, які варто вивчати в процесі валідації – валідаційні характеристики, такі як «Правильність», «Лінійність» та ін, і параметри, які виступають як оцінки цих характеристик – валідаційні параметри (наприклад, для «Лінійності» – коефіцієнт кореляції, для «Правильності» – ступень витягу). Також в ІСН Q2 були надані деякі рекомендації щодо організації експерименту.

Ключовим положенням є те, що валідація повинна бути експериментальним вивченням придатності методики і не може бути замінена будь-яким теоретичним обґрунтуванням. Важливо, що авторами монографії USP <1225> передбачалося, що цей підхід має використовуватися сумісно з науковим обґрунтуванням для того, щоб визначити адекватне наповнення експерименту для кожного конкретного випадку. Тобто запропоновані валідаційні характеристики не розглядалися як обов'язкові або достатні для кожного випадку [5]. Також важливо, що критерії придатності демонстрації методики своєму призначенню або підходи щодо формулювання таких критеріїв не були сформульовані. Передбачалося, що ці критерії повинен обґрунтовувати сам розробник методики для кожного конкретного випадку, приймаючи до уваги специфіку об'єкту аналізу. Вимоги щодо валідації методик аналізу почали використовуватися регуляторними органами дуже послідовно – при реєстрації препарату та під час інспектування виробництва [8, 9, 10]. Тому кожне фармацевтичне підприємство було змушене надавати такі критерії придатності. Зрозуміло, що далеко не всі фармацевтичні підприємства мали достатній потенціал для наукового обґрунтування таких критеріїв. Це призвело до ситуації, коли підприємства затверджували такі критерії в документації тільки з огляду на те, що ці критерії можуть бути виконані на практиці. Регуляторні органи, за відсутності офіційно визнаних критеріїв (а розробка їх не входить до компетенції цих органів), не завжди могли провести коректну експертизу валідаційних документів. Фактично, після оголошення ідеї «відповідності своєму призначенню» ми не бачимо жодного обґрунтування або посилання на наукове обґрунтування в керівництвах регуляторних органів для концепції валідації, яка була проголошена в ІСН Q2, аж до появи концепції ДФУ і концепції «Life Cycle» (розглядаються далі як етапи еволюції концепції валідації). Тому у фармацевтичному секторі відбулася «бюрократизація» процесу валідації. З одного боку, регуляторні органи почали вважати обов'язковим вивчення усіх валідаційних характеристик, які згадуються в керівництві ІСН Q2. З іншого боку, надання результатів експерименту, який відповідав по наповненню вимогам керівництва ІСН Q2, почало вважатися достатнім для демонстрації «придатності методики своєму призначенню». Тобто ідеї «придатності своєму призначенню» і «наукового обґрунтування» так і не були реалізовані. Замість цього почався процес «стандартизації» – була зроблена спроба розробити рекомендації



для валідаційних критеріїв, які залишалися непов'язаними з призначенням методики, але визначалися як «найкраща практика» [11]. Треба підкреслити, що вимога «відповідності своєму призначенню» застосовується як регуляторна вимога для всіх елементів аналітичної системи, зокрема – до стандартних зразків (СЗ) [12], аналітичного обладнання [13] та інших. Однак оскільки вимоги до аналітичної методики виходячи з її призначення так і не були сформульовані, ці вимоги не могли бути сформульовані і для цих елементів аналітичної системи. Саме таку ситуацію можна характеризувати як «криза концепції придатності».

У цей час також склалася така практика, що у зв'язку з великим обсягом досліджень валідація методики почала виконуватися в спеціалізованій лабораторії. Це могла бути контрактна лабораторія іншої організації або інша лабораторія фармацевтичного підприємства, яка зазвичай займалася фармацевтичною розробкою нових препаратів (прийнята термінологія Sending Unit – SU). Потім розроблена і валідована методика передається в лабораторію, яка буде використовувати її для аналізу якості лікарських засобів (прийнята термінологія Receiving Unit – RU). Регуляторні органи звернули увагу на те, що методика, розроблена в іншій лабораторії, може не відтворюватися в лабораторії, яка її використовує. Тому була запропонована процедура «Трансфер аналітичної методики» (transfer of analytical procedure – TAP), яка у теперішній час є обов'язковою вимогою Good Manufacturing Practice (GMP) [9, 14]. Вона полягає в демонстрації для методики, що була валідована, коректності її відтворення (тобто демонстрація, що методика «працює належно») саме в тій лабораторії, яка буде її використовувати [15]. SU передає не тільки методику, але також всі необхідні знання, та контролює коректність відтворення методики у RU. Можна визначити, що центральною ідеєю трансферу є те, що RU не проводить валідаційні дослідження у повному обсязі як SU, а виконує дослідження у скороченому обсязі – тільки ті, які необхідні для експериментального підтвердження, що методика відтворена коректно.

Трансфер може розглядатися як формально незалежна від валідації процедура або як її складова частина. Але в будь-якому випадку трансфер спирається на результати валідації. Тому досягнення мети трансферу повністю залежить від того,

чи була досягнута мета валідації. Тому нижче питання забезпечення якості для трансферу розглядається сумісно з питанням забезпечення якості для валідації.

Оскільки науково обґрунтовані підходи щодо демонстрації придатності методики своєму призначенню залишалися відсутніми, вони були відсутні також і для трансферу. З часом з'явилися керівництва від різних компетентних органів, які надавали рекомендації з деяких конкретних аспектів валідації і трансферу аналітичних методик [4, 16, 17, 18]. Але в жодному з них проблема «відповідності своєму призначенню» не була вирішена.

## 1.2 Сучасна наукова платформа Американської Фармакопеї Pharmacopoeial Forum (концепція «Life Cycle»)

USP Pharmaceutical Forum є найсучаснішою науковою платформою для обговорення проблем фармацевтичної якості та пропозицій науково обґрунтованих вирішень нагальних проблем. Важливість теми трансферу була вже визнана в світовій науково-регуляторній спільноті та обговорена в USP Pharmaceutical Forum [19], де було виділено різні альтернативні типи передачі аналітичних процедур. Проте, даний документ не вирішив проблему трансферу, а тільки підсумував можливі види трансферу (порівняльний аналіз, ковалідація, часткова валідація, відмова від трансферу).

В невдовзі, експертна група USP з Валідації та Верифікації звернула увагу на головні недоліки менеджменту аналітичних процедур [5, 20, 21, 22, 23], а саме те, що існуюча методологія «не забезпечує механізмів, які дозволяють користувачу надійно розуміти і контролювати чинники варіювання» [5]. Така ж сама проблема існує і для виробничих процесів. Розуміння цієї проблеми призвело до розробки пакету керівництв [24, 25, 26, 27], які на практиці використовуються сумісно. Спираючись на досвід використання цих керівництв для процесів виробництва, USP переосмислила «класичний» підхід до валідації, верифікації і трансферу.

Перш за все, була відмічена відсутність взаємозв'язку між етапами життєвого циклу методики – розробкою, валідацією, трансфером / верифікацією – і запропоновано використовувати для процесу аналізу концепцію «Life Cycle». Метою було зазначено «цілісно узгодити варіювання результатів аналізу з вимогами

до продукту, який аналізують, та покращити надійність результатів аналізу шляхом розуміння, зменшення впливу та контролю за чинниками варіювання», тобто використовувати концепцію QbD [24]. Процес управління життєвим циклом методики «повинен забезпечити механізми для визначення критеріїв якості результату аналізу і розробки методики, яка буде відповідати цим критеріям». Проголошено, що невизначеність результатів аналізу сумісно з іншими критеріями прийнятності повинна використовуватися для прийняття рішення щодо відповідності специфікаціям, з встановленим ризиком хибного рішення. Тобто в концепції «Life Cycle» невизначеність є одним з ключових критеріїв, які забезпечують придатність методики своєму застосуванню. Підкреслюється, що для розуміння і управління чинниками варіювання результатів аналізу важливо розглядати такі, які пов'язані як з процесом виконання аналізу, так і з процесом виробництва.

Як результат, USP запропонувало інтегрувати розробку методики, валідацію, трансфер і подальше рутинне використання методики в єдиний процес життєвого циклу, який управляється як єдине ціле. Концепція «Life Cycle» включає наступні ключові блоки:

- (1) Аналітичний цільовий профіль методики (Analytical Target Profile – ATP);
- (2) Управління ризиками; (3) Стратегія контролю; (4) Управління знаннями.

#### *Обговорення підходу «Life Cycle»*

Аналізуючи підхід «Life Cycle», зручно розглядати його з двох напрямків:

- застосування загальних принципів забезпечення якості;
- конкретна реалізація з використанням конкретних статистичних прийомів для обґрунтування критеріїв прийнятності і формату експерименту.

Можна бачити, що в підході «Life Cycle» застосовані нові системні підходи, які були розроблені для процесів виробництва ЛЗ, складовою частиною яких є і процес аналізу. Це: (1) Життєвий цикл процесу; (2) Цільовий профіль якості; (3) Управління ризиками якості; (4) Стратегія контролю; (5) Управління знаннями; (6) Концепція QbD; (7) Концепція невизначеності результатів вимірювань.

Поза всяким сумнівом, таке застосування нових системних підходів до забезпечення якості досягає мети – призводить до покращення якості результатів

аналізу. Ці підходи можуть бути незалежно застосовані для «класичного підходу» до розробки методики / валідації / трансферу.

Підхід «Life Cycle» також акцентує увагу на вивченні атрибутів об'єкту аналізу, які пов'язані з його власними властивостями, а також з властивостями, які обумовлені характеристиками технології. Оскільки в «класичному» підході такого акценту немає, цей аспект міг упускатися.

З точки зору практичної реалізації концепції «Life Cycle» ми вважаємо, що наголошені цілі не були досягнуті. Це, перш за все, стосується формулювання науково обґрунтованих критеріїв прийнятності, які забезпечують придатність методики своєму призначенню. Ключовим критерієм АТР, на який повинні спиратися інші критерії – цільова невизначеність. При обґрунтуванні цільової невизначеності [21] зазначено, що методика гарантує прийнятну надійність не тільки просто для кондиційного ЛЗ, а тільки для випадків, коли фактичний вміст наближається до номінального (100%). Однак тоді ця методика нездатна генерувати коректні результати, коли вміст аналіту близький до меж вмісту. Тобто методика нездатна з високою надійністю розрізняти якісну і неякісну продукцію. Така методика не може використовуватися для контролю якості ЛЗ, які присутні на ринку, офіційними лабораторіями. Така методика непридатна для цілей фармакопейної монографії. І така методика повинна не задовольняти виробника, оскільки результат GMP – випуск тільки якісної продукції, де вміст діючої речовини наближається до номінального – є кінцевим результатом. Для того, щоб одержати такий результат і контролювати ситуацію, що налагоджений (і продовжується) випуск тільки якісної продукції, як раз і необхідна методика, яка надійно розрізняє якісну і неякісну продукцію.

В підході «Life Cycle» зазначається [21], що валідаційні характеристики «класичного» підходу до валідації (застосування валідаційних характеристик лінійність і діапазон, специфічність, чутливість та ін.) є важливими і повинні вивчатися на стадії (1), «Розробка і розуміння методики». Також наголошується, що АТР повинно бути «трансльовано» в ключові характеристики придатності методики, але для «класичних» валідаційних характеристик зв'язок зі АТР є не явним. Таким чином, на наступний момент у підході «Life Cycle» вивчення валідаційних характеристик залишається необґрунтованим.

В концепції «Life Cycle» наголошується, що запропонований підхід (Стадія (2), Верифікація методики) може замінити класичну процедуру трансферу [21]. Але в запропонованому підході, виходячи з логіки і наведених прикладів, RU виконує достатньо великий експеримент по вивченню прецизійності (не менший, ніж у SU). З нашої точки зору, такий розподіл робіт між SU і RU є нераціональним у порівнянні зі «класичним» підходом, де в RU виконується мінімальний експеримент.

Підхід до «вивчення» прецизійності (тобто випадкового варіювання), який використовують і в «класичному» підході до валідації, і в концепції «Life Cycle», також викликає сумніви. Можна сформулювати, що мета вивчення прецизійності – це надати оцінку варіювання від факторів, які не контролюються безпосередньо (тобто не як для чинників систематичного зміщення результатів, для яких може бути встановлена причина). Але ми можемо впливати на амплітуду випадкового варіювання, впливаючи на об'єкт, з яким воно пов'язане. Основними причинами (і об'єктами), які спричиняють випадкове варіювання, типово є аналітик, який виконує операції розведення, і аналітичний інструмент. Для аналітика варіювання результатів залежать не тільки від об'єктивних причин – його досвід і кваліфікаційні вимоги, але також і від суб'єктивних – його фізичний стан (втомленість), особисте відношення до аналізу (це рутинний аналіз чи аналіз з підвищеною відповідальністю) та інше. Те ж саме по відношенню до інструменту – *RSD* паралельних вимірювань залежить від марки і його технічного стану. Виходячи з природи чинників випадкового варіювання, можна стверджувати, що варіювання для результатів аналізу, які будуть одержані протягом певного часу в тій самій лабораторії, можуть належати до іншої генеральної сукупності. Таким чином, характеристика прецизійності, яка одержана протягом короткого часу, не є надійною.

Тому більш коректною з нашої точки зору є стандартизація випадкового варіювання об'єктів, тобто – чинників такого варіювання. Для аналітика лабораторія повинна контролювати, що він працює у відповідності з «нормальною аналітичною практикою» (підхід ДФУ [28]), а для інструментів – нормувати максимально припустиме *RSD* в процедурі кваліфікації приладу (як це зроблено в ДФУ для спектрофотометрів в національній частині 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в

ультрафіолетовій і видимій областях» [29]). Якщо це зроблено, немає ніякого сенсу вивчати, як аналітик готує розведення, і як працює аналітичний прилад. З нашої точки зору достатньо в SU перевіряти, чи існують невиявлені чинники варіювання, які не були передбачені виходячи з наших знань, а в RU – чи виконуються вимоги до цільової невизначеності і вимоги до «нормальної аналітичної практики». Така точка зору змінює ціль вивчення прецизійності та дозволяє суттєво скоротити експерименти з перевірки прецизійності. Реальна характеристика прецизійності може бути одержана при подальшому рутинному використанні методики, або з результатів фармрозробки, яка триває достатньо довго і тому потенційно може надавати надійну характеристику прецизійності [30].

Використання толерантних інтервалів, приклади застосування яких для різних завдань наводяться в концепції «Life Cycle», з нашої точки зору може бути некоректним. «Прогноз» варіювання у майбутньому експерименті з використанням толерантних інтервалів спирається на ідею, що всі результати – по яким оцінюють варіювання і майбутні – належать до однієї генеральної сукупності. Як було обговорено раніше, виходячи з розуміння природи чинників варіювання можна очікувати, що майбутні результати не будуть належати до тієї генеральної сукупності, до якої відносяться одержані раніше результати.

Крім того, само використання толерантних інтервалів є непрозорим. Задаючи різний рівень надійності і різну фракцію, можна варіювати ширину інтервалу, тобто «маніпулювати» прийняттям рішення щодо відповідності ширини інтервалу цільової невизначеності. В наведених прикладах використовується фракція 60% і 90%, і рівень надійності 90% і 50%. Можна бачити, що в наведених прикладах немає наукового обґрунтування для вибору ширини фракції і рівня надійності, скоріше вони вибираються такими, щоб одержані результати відповідали (чи не відповідали) критеріям. З нашої точки зору, замість науково обґрунтованих критеріїв аналітик одержує від підходу «Life Cycle» статистичний інструмент для маніпулювання висновком щодо придатності методики. Виходячи з цієї думки треба звернути увагу на наступну рекомендацію від «Life Cycle» [21]: якщо критерії, встановлені в АТР, не були досягнуті, як можливий крок пропонується переглянути вірогідність та рівень надійності. Можна передбачити такий наслідок: кожне підприємство може встановити свої критерії в залежності від того, виконуються вони чи ні для цієї

конкретної лабораторії. Тобто ми повертаємося до ситуації кризи як і у «класичному» підході до валідації.

Також здається недоцільним використовувати дисперсійний аналіз для виділення «внутрішньолабораторного» варіювання. По-перше, як обговорювалося вище, із часом амплітуда варіювання може суттєво змінюватися, тому така оцінка не є надійною. По-друге, застосування дисперсійного аналізу базується на передумові, що всі вибірки належать до однієї генеральної сукупності. Як обговорювалося вище, є підстави вважати, що результати, одержані різними аналітиками і на різних приладах, не відносяться до однієї генеральної сукупності. По-третє, взагалі немає сенсу вивчати, наскільки по різному працюють різні прилади і різні аналітики. Методика повинна бути сконструйована таким чином, щоб при виконанні аналітиком «звичайної лабораторної практики» і відповідності приладів вимогам щодо їх кваліфікації, для результатів аналізу забезпечувалися вимоги до цільової невизначеності. Тобто треба не вивчати реальне значення для прецизійності, а треба нормувати максимально припустиме, і відстежувати виконання цієї вимоги.

Також викликає критику запропонований «дизайн експерименту» [22]. Виходячи з розуміння природи чинників, варіювання від часу обробки ультразвуком випробовуваного зразка ніяк не пов'язано з варіюванням від температури колонки в хроматографі. Тому не має сенсу вивчати взаємозв'язок для цих чинників варіювання. Крім того, якщо ми знаємо, що функція монотонна, то немає сенсу вивчати ніякі додаткові рівні, а тільки крайні – «високий» і «низький». Так, температура колонки і вміст ацетонітрилу у рухомій фазі по відношенню до ступеня розділення є монотонними функціями, тому використання дизайну експерименту з «середнім» рівнем є у протиріччі з нашими знаннями. З нашої точки зору, тут достатньо двох експериментів: з максимальною температурою і максимальним вмістом ацетонітрилу, і з мінімальними значеннями. Можна зробити висновок, що тут відбулася «бюрократизація» експерименту, як це сталося в «класичному» підході: дизайн експерименту використовується не за необхідністю, а тому що була надана рекомендація його використовувати.

Висновок: Підхід «Life Cycle» пропонує використовувати загальні підходи до забезпечення якості, які мають очевидні сильні сторони і тому є доречним їх застосовувати.

Практична реалізація цих принципів – обґрунтування критеріїв, статистичні прийоми і формат експерименту не вирішують проблеми науково обґрунтованого доказу придатності методики своєму призначенню. Тому проблема трансферу методики також залишається не вирішена.

### 1.3 Метрологічна концепція ДФУ і її застосування до валідації і трансферу

Підхід ДФУ є розвитком «класичного» підходу до валідації, в якому застосовано метрологічну концепцію невизначеності результатів вимірювань з урахуванням специфіки стандартизації в фармацевтичному секторі. Завдяки сформульованому принципу незначущості, були запропоновані вимоги до цільової невизначеності, які дозволяють розрізняти якісний і неякісний ЛЗ на рівні надійності 95%. Тому методика, яка відповідає вимогам ДФУ, придатна для включення в фармакопейну монографію, може бути застосована контролюючими лабораторіями і повинна влаштовувати виробника. У порівнянні з підходом «Life Cycle», вимоги до цільової невизначеності суттєво більш жорсткі (для КВ в ГЛЗ 1,6% замість 3,0%). Ці вимоги використовувалися з 2003 р. як критерії відповідності результатів учасників Програми професійного тестування, провайдером якої є ДП «Фармакопейний центр» [31]. Тобто досяжність на практиці такого рівня невизначеності доведена в міжлабораторному експерименті.

Як і в підході «Life Cycle», у підході ДФУ критерії базуються на цільовій невизначеності і на максимально припустимому зміщенні результатів. Для порівняльних методів аналізу (хроматографія, спектрофотометрія) рекомендується, щоб зміщення було незначущим у порівнянні з цільовою невизначеністю.

Оцінюються одержані з валідаційних випробувань не толерантні інтервали, а довірчі інтервали для рівня надійності 95%, що є логічним враховуючи природу чинників випадкового варіювання, які можуть мати іншу амплітуду в іншій лабораторії і з часом.

Суттєвим досягненням підходу ДФУ є те, що були визначені критерії «нормальної аналітичної практики». Фактично, були встановлені норми для типових об'єктів і операцій, з якими пов'язано випадкове варіювання. Відштовхуючись від рекомендації EDQM [32] і по результатам міжлабораторного експерименту були



встановлені вимоги до точності приготування концентрації об'ємним методом. Тобто були встановлені вимоги до цільової невизначеності при виконанні рутинних аналізів для взяття наважок, взяття аліквот і доведення до об'єму для мірного посуду.

Звичайно, ці рекомендації не застосовані для нестандартних випадків, наприклад, для операцій з в'язкими рідинами (коли потрібно використовувати ваговий метод), для легколетких розчинників (коли потрібно використовувати спеціальну техніку внесення аліквоти) і т.п.

Крім того, були визначені вимоги до збіжності паралельних вимірювань для аналітичних приладів – для спектрофотометра виходячи з міжлабораторного експерименту [33] і для хроматографа для КВ в ГЛЗ виходячи з ширини меж вмісту [34]. Також були встановлені вимоги до збіжності паралельних титрувань виходячи з ширини меж вмісту для КВ в субстанціях і наведено рекомендації щодо досягнення таких вимог [35].

Наявність таких рекомендацій дозволило розв'язати досі невирішене базове завдання для фармацевтичного сектору. Виходячи з тексту методики, стало можливим прогнозувати ту невизначеність, яку може бути одержано в іншій лабораторії за умов дотримання «нормальної лабораторної практики».

Враховуючи, що підхід ДФУ нормує вплив від систематичних чинників, такий прогноз може бути коректно застосований до більшості методик контролю якості ЛЗ.

Цей підхід не застосований для методик, в яких використовуються операції, невизначеність яких може бути встановлена тільки експериментально (наприклад, екстракція, одержання похідних хімічної реакції та ін.). Але таких методик існує не дуже багато. Таким чином, підхід ДФУ дозволив вперше вирішити наголошений фармакопеями базовий принцип – «в межах вмісту враховане аналітичне варіювання, яке характерне для «нормальної аналітичної практики».

Виходячи з вимог до цільової невизначеності, у підході ДФУ була дуже послідовно проведена «трансляція» всіх рекомендації ІСН Q2 відповідно валідаційних характеристик в критерії прийнятності. Тобто підхід ДФУ повністю відповідає рекомендаціям ІСН Q2. Це вдалося, зокрема, завдяки використанню

нормалізованих координат – тобто всі розрахунки проводяться для значень «введено» і «знайдено» у відсотках від номінального вмісту.

В частині експерименту підхід ДФУ пропонує одночасне вивчення лінійності, правильності і прецизійності. Для цього експерименту розроблено стандартний формат і саме для цього формату рекомендовані критерії. Для того, щоб одержати статистично надійні результати, рекомендується використовувати 9 різних концентрацій, які рівномірно перекривають діапазон застосування методики. Цей формат експерименту і критерії застосовуються у всіх випадках вивчення методик КВ. Інші валідаційні експерименти є менш стандартизованими.

Підхід ДФУ використовує наступний підхід до вивчення прецизійності. Оскільки основні чинники випадкового варіювання знаходяться під контролем, в SU на статистично репрезентативному експерименті (одночасне вивчення лінійності, правильності, прецизійності – 9 модельних розчинів + внутрішньо лабораторна прецизійність) проводиться перевірка, чи є невиявлені чинники варіювання. В RU на дуже невеликому експерименті підтверджується, що при використанні нової методики виконуються вимоги до цільової невизначеності.

Підхід ДФУ реалізовано для основних кількісних показників якості (КВ, ОДО, розчинення і вивчення профілів, визначення домішок) і для основних методів аналізу (спектрофотометрія, хроматографія, титрування). Приклади застосування підходу ДФУ, оформлені як «Стандартизовані процедури валідації» [36], і введені в ДФУ [37].

#### *Обговорення підходу ДФУ*

Перш за все необхідно відзначити, що у підході ДФУ була досягнута ціль – результати валідації науково обґрунтовано демонструють придатність методики своєму призначенню. Єдине припущення, на яке спирається підхід ДФУ для встановлення вимог до цільової невизначеності – 95% надійність одержання коректного результату. Такий підхід є загально прийнятним в хімічному аналізі та у фармацевтичному секторі і тому не викликає сумнівів. Експеримент і критерії для валідаційних характеристик послідовно виходять з міжнародно визнаних правил стандартизації в фармацевтичному секторі.

Можна стверджувати, що підхід ДФУ випередив деякі ідеї, які були розвинуті в «належних практиках» і використані в підході «Life Cycle». Так, «прогноз»

невизначеності спрямований саме на оцінку коректності наступного використання методики в рутинному аналізі. Крім того, у підході ДФУ сформульовані основні параметри АТР – вимоги до цільової невизначеності і до правильності результатів.

Але підхід ДФУ був збудований на базі «класичного» підходу до валідації, тому він успадкував і деякі його недоліки. Фактично, підхід ДФУ наголошує наступну ціль: результати, одержані в валідаційних випробуваннях певного обсягу, повинні продемонструвати, що вони відповідають заздалегідь визначеним критеріям для заздалегідь визначеного формату експерименту. Тобто, як «класичний» підхід, він залишається «одноразовим», і залишається «анкетною, в якій потрібно поставити галочки» [5].

Можна відзначити, що як і для «класичного» підходу, почалася певна «бюрократизація» підходу ДФУ, яку ми пов'язуємо з тим, що підхід ДФУ не акцентує увагу на розумінні природи чинників варіювання (підхід QbD, реалізований в «Life Cycle»). Так, запропонований ДФУ експеримент для одночасного вивчення лінійності, правильності і прецизійності є коректним для переважної більшості випадків. Тому він, а з ним і інші запропоновані ДФУ підходи до організації експерименту і критеріїв, почали розглядатися як «необхідні і достатні». Але ж трапляються випадки, коли формальна відповідність цим критеріям по результатам валідаційного експерименту призводять до некоректного висновку щодо придатності методики [38]. Так, підчас апробації методики КВ глюкози (монографія Ph.Eur. «Розчини для перитонеального діалізу» [39]) було виявлено, що завдяки тому, що важко візуально визначати точку переходу забарвлення в йодометричному титруванні з додаванням крохмалю, паралельні визначення, які зроблені в одній серії експерименту, мають «дуже гарну збіжність» (за рахунок суб'єктивного фактору), але одночасно можуть відхилятися від істинного значення значно більше (в проведеному експерименті до 2,94%), ніж на максимально припустимому невизначеність (1,6% в цьому випадку). За рахунок того, що *RSD* і довірчі інтервали «згладжують» такі відхилення, одержані результати для 9 модельних розчинів витримують вимоги ДФУ до ширини довірчого інтервалу. Але, виходячи з природи чинника варіювання (систематичний зсув в межах серії аналізів), можна вважати, що методика не дозволяє розрізнити якісні і неякісні ЛЗ з

достатнім рівнем надійності. Таким чином, цей випадок демонструє, що існуючий підхід ДФУ має потребу в удосконаленні.

Підхід ДФУ використовує більш прогресивний підхід до вивчення прецизійності завдяки контролю за основними чинниками випадкового варіювання. Але можна стверджувати, що підхід ДФУ «відкладає» надійне вивчення чинників, які обумовлюють випадкове варіювання, на етап рутинного використання методики. В той же час як правило валідована методика починає використовуватися для фармацевтичної розробки, у ході якої одержують достатню кількість результатів для надійної оцінки чинників варіювання в реальних умовах використання методики. Оскільки підхід ДФУ не пов'язує всі етапи життєвого циклу методики в єдине ціле, така можливість вивчення прецизійності, яка є насправді завданням валідації методики, залишається поза увагою підходу ДФУ.

Оскільки підхід ДФУ не акцентує увагу на розумінні чинників варіювання, такий потужний інструмент, як «прогноз» невизначеності, не застосовується ефективно з ціллю ідентифікації чинників варіювання. Так, в процесі валідації можуть бути одержані результати, які відповідають вимогам до цільової невизначеності. При цьому прогнозоване значення невизначеності може бути суттєво менше. Наскільки нам відомо, оцінка фактичної невизначеності з результатів валідації не порівнювалась з прогнозованою невизначеністю з ціллю ідентифікації чинників варіювання.

Підхід ДФУ не розглядає системно всі стадії методики – а саме, третю стадію – підготовка результату аналізу, яка фактично управляє пробовідбором (одержання репрезентативної проби), усередненням на етапі пробопідготовки, і усередненням на етапі вимірювань з метою одержання коректного кінцевого результату, який порівнюється з вимогами специфікації. Формально він розглядає тільки пробопідготовку та кінцеву аналітичну операцію (вимірювання). Тому при реалізації підходу ДФУ можуть випадати з поля зору деякі властивості об'єкту аналізу, які надає йому технологія, і які не можуть бути вивчені на модельних розчинах. Це, наприклад, вплив оболонки таблетки на одержання однорідної проби розтертих таблеток, або вплив допоміжних речовин супозиторіїв на екстракцію домішки, яку визначають. Можна стверджувати, що при формальному використанні підходу ДФУ «задовільні результати валідації» можуть бути одержані тільки з використанням

модельних розчинів, взагалі без використання реального об'єкту аналізу, навіть для ситуацій, де це критично.

Також поза увагою підходу ДФУ залишаються властивості об'єкту аналізу, пов'язані саме з технологією (наприклад, яке очікується варіювання між одиницями дозованого ГЛЗ, і скільки одиниць ГЛЗ потрібно для одержання репрезентативної проби для КВ).

Також в підході ДФУ не розкрита концепція трансферу. Немає постановки задачі, які завдання повинен вирішувати трансфер в RU, і як пов'язаний трансфер з попередніми етапами – розробкою і валідацією методики – в SU. Не розкрито, як трансфер пов'язаний зі специфікою об'єкту аналізу і з його технологією виробництва.

Висновок: Підхід ДФУ вирішує завдання «демонстрація придатності методики своєму призначенню», але при цьому має недоліки, які властиві «класичному підходу» до валідації. Таким чином, підхід ДФУ потребує удосконалення. Ми бачимо таку можливість за рахунок його поєднання з системними підходами до забезпечення якості, які були запропоновані в підході «Life Cycle»

#### 1.4 Аналіз класичного підходу до організації трансферу аналітичної методики в керівництвах регуляторних органів

Слід відмітити, що рекомендації для трансферу на початку були розроблені ISPE у співпраці з регуляторними органами – FDA, MCA, HPB та AAPS. Ці рекомендації ґрунтуються на «порівняльному дослідженні». Потім підходи з цього документу, включаючи рекомендації до дизайну експерименту та критерії прийнятності, були включені в керівництво ISPE Guide Technology Transfer.

Згодом FDA розробило власне керівництво для промисловості [4], яке посилається в частині трансферу аналітичної процедури на керівництво ASTM E2935 Standard Practice for Conducting Testing in Laboratory Applications [17]:

Тому в подальшому буде розглянуто обидва підходи, які описані в цих керівництвах.

### 1.4.1 Опис підходу ASTM

Стандарт ASTM спирається на так звані «порівняльні дослідження», які є широко відомими та описаними в багатьох наукових статтях [40, 41, 42, 43, 44]. Він націлений на те, щоб в результаті змін в методиці аналізу запобігти суттєвому зміщенню результатів або погіршенню робочих характеристик методики. Як одна з цілей розглядається, щоб лабораторії надавали еквівалентні результати (трансфер). Для реалізації цього повинні бути визначені «допуски еквівалентності», які є «найгіршим випадком», який ще є прийнятним. Такі критерії встановлюються зазвичай як консенсус між експертами зі зацікавлених сторін (SU і RU).

Цей стандарт зазначає, що потрібен чітко визначений заздалегідь критерій, наскільки середнє значення і/або варіювання результатів можуть мати розбіжність. Декларовано, що критерії повинні встановлюватися виходячи з аналізу ризиків прийняття некоректного рішення щодо відповідності специфікаціям.

Дизайн експерименту заданий заздалегідь цим документом. Для розробки дизайну експерименту потрібна наявність попередньої інформації щодо меж еквівалентності, прийнятного ризику споживача та оцінки прецизійності методики. Зазвичай прийнятним є ризик споживача на рівні надійності 95%. Також контролюється ризик виробника, який залежить від довірчого інтервалу для одержаних в процесі трансферу результатів, який регулюється числом паралельних визначень. Рекомендується, щоб надійність коректного рішення (ризик виробника) була не менше ніж 90%. В наведених прикладах використовується число паралельних вимірювань від 3 до 20.

Для порівняння двох середніх значень використовується модифікована статистика Стюдента «два однобічних тести» (two one-side tests). Тестується статистична значущість того, що два середні значення розрізняються. Для порівняння прецизійності використовують відношення двох дисперсій ( $R$ ) і нормується значення  $R$ . Зазвичай використовується критерій Фішера.

#### *Критика підходу ASTM.*

Можна бачити, що документ ASTM вимагає встановлення критерію прийнятності, яке погіршення результатів в RU у порівнянні з SU є припустимим, але не надає ніяких рекомендацій, як встановлювати такі критерії. Більш того,

припускається, що такі критерії встановлюються як консенсус між SU і RU. Треба відзначити, що цільова невизначеність, яка встановлюється саме виходячи з ризику прийняття некоректного рішення щодо відповідності специфікаціям, є таким об'єктивним критерієм. Якщо ж вона не встановлена, то ми знову маємо ситуацію необґрунтованих критеріїв, які будуть різними в різних лабораторіях. Тобто замість підтвердження придатності методики під час трансферу ми одержуємо бюрократизовану процедуру.

Висновок: Підхід ASTM не надає концепцію трансферу, а обмежується описом застосування статистики для конкретного експерименту - порівняння результатів. В цьому порівнянні може бути врахована «придатність» методики, якщо обґрунтовано встановлений критерій. Але саме встановлення такого критерію цей документ залишає на розсуд користувачів.

#### 1.4.2 Регуляторне керівництво USP

Для представлення керівництва до організації трансферу методики USP запропонувала загальну монографію <1224> Transfer of Analytical Procedures [15]. USP формулює ціль трансферу як «забезпечення того, що RU має достатні знання про методику і в змозі виконувати її як це передбачалося».

##### *Критика підходу*

Для підходу USP застосовні такі ж самі зауваження, що і до підходу ASTM. Треба зазначити, що повноцінна концепція трансферу (по аналогії як це проголошено в концепції «Life Cycle») надає можливість «транслювати» мету і завдання трансферу в кінцевий результат – науково обґрунтований дизайн експерименту і критерії прийнятності. Зробити це, спираючись на підхід USP, неможливо. Як і у випадку з «класичним» підходом до валідації, USP декларує ціль, і не визначає засобів її вирішення. Це призводить до того, що трансфер виконується «у відповідності до підходу USP» формально, тобто також призводить до бюрократизації процедури.

Висновок: Концепція трансферу, яка базується на відповідності призначенню, відсутня.

### 1.4.3 Регуляторні вимоги FDA

Як зазначалося вище, FDA розробило керівництво для промисловості Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics [4], яке рекомендує використовувати підхід до трансферу наступними пунктами:

- Порівняльне дослідження в основному вимагається FDA при передачі аналітичної процедури в іншу лабораторію. ASTM E2935 [17] повинен використовуватися як база для використовуваних статистичних методів аналізу.

- Загальна частина <1224> Transfer of Analytical Procedures надає додаткове керівництво на дану тему.

#### *Критика підходу*

До підходу FDA застосовні такі ж самі зауваження, що і до підходів ASTM і USP.

Висновок: Концепція трансферу, яка базується на відповідності призначенню, відсутня.

### 1.4.4 Рекомендації ISPE / WHO

Підхід ISPE та WHO необхідно розглядати як єдиний, тому що WHO розробило власне керівництво [18], в якому представило своє бачення щодо організації даної процедури. Проте дизайн експерименту та відповідні критерії є повністю запозиченими з керівництва ISPE [16] для основних методів аналізу, в тому числі для кількісного визначення (табл. 1.1).

*Таблиця 1.1*

#### **Дизайн та критерії прийнятності для трансферу кількісного визначення**

Метод	Дизайн експерименту	Деталі експерименту	Критерії прийнятності	
Кількісне визначення	Кожна сторона 2 аналітики×3 серії, в трьох повторюваннях (18 на сторону)	Використовувати різні аналітичні інструменти/колони. Незалежне приготування розчинів	Порівняння середніх значень та варіабельності	Two one sided t-tests, з допустимою різницею в 2 %

Треба відзначити, що наведений приклад експерименту і критеріїв WHO позиціонує не як рекомендації, а тільки як приклад «найкращої практики».



### *Критика підходу*

Перш за все треба звернути увагу, що у підході ISPE / WHO до КВ надані єдині рекомендації, тобто треба розуміти, що ISPE / WHO рекомендує застосовувати їх для КВ і в субстанція і в ГЛЗ, та незважаючи на різницю в нормуванні меж вмісту – і для одnobічного нормування (не менше), і для двобічного, і не приймаючи до уваги ширину меж вмісту для двобічного нормування. Як було показано в п. 1.4, вимоги до цільової невизначеності виходячи з призначення методики розрізняються для усіх перелічених випадків. Таким чином, наведена рекомендація є у суперечці з призначенням методик КВ. По-друге необхідно звернути увагу на запропонований дизайн експерименту, а саме пропонується використовувати двох аналітиків, 3 серії ГЛЗ по 3 паралельних визначення, порівнюючи при цьому середнє значення та варіабельність в двох лабораторіях. Схожий дизайн експерименту пропонується у підході «Life Cycle», де пропонується виділення «внутрішньолабораторного» варіювання. Оцінка прецизійності в даному дизайні буде не надійною, тому що:

1. Амплітуда варіювання може суттєво змінюватися із часом.

2. Результати, одержані різними аналітиками і на різних приладах, не відносяться до однієї генеральної сукупності. Тому застосування TOST для даної ситуації буде некоректним.

3. Вивчення прецизійності роботи різних приладів та аналітиків не відноситься до завдань трансферу.

Розробка аналітичної процедури повинна бути виконана таким чином, щоб при виконанні аналізу в умовах «нормальної аналітичної практики» і відповідності їх кваліфікаційному статусу, для результатів аналізу забезпечувалися вимоги до цільової невизначеності. Тобто не потрібно вивчати прецизійність, а необхідно сформулювати вимоги до максимально припустимої невизначеності, і відстежувати виконання цієї вимоги.

Крім того, в науковій роботі [45] доведено, що запропонований дизайн та критерії прийнятності є прийнятними тільки для відносно невеликих значень невизначеності аналітичних процедур. Тобто, якщо невизначеність методики становить більше 0,62 %, даний дизайн призводить до незадовільної ймовірності помилково позитивного висновку про успіх трансферу аналітичної процедури. Тобто «доказовий» підхід для цього дизайну не працює, а саме такий підхід

закладений в цю методологію [46]. Результати роботи [47] також свідчать про високий ризик зміщення результатів аналізу під час її трансферу, якщо для результатів спостерігається висока (але прийнятна) невизначеність.

Висновок: Запропонований дизайн експерименту та критерії прийнятності є метрологічно не обґрунтованими та не ставлять за ціль підтвердити відповідність призначенню аналітичної методики.

#### 1.4.5 Підсумок аналізу існуючих підходів до трансферу

Наукові публікації [48, 49, 50, 51, 52] звертають увагу на те, що наразі не існує офіційних науково обґрунтованих рекомендацій щодо концепції трансферу (тобто методології його організації), а наявні регуляторні вимоги та керівництва є ще більш неоднозначними, ніж наявні для валідації аналітичних процедур. Це спричинило негармонізовану ситуацію щодо організації трансферу аналітичних процедур на фармацевтичних підприємствах і як наслідок, використання різних підходів до вибору дизайну експерименту, статистичних методів оцінки та критеріїв прийнятності.

Наявні підходи трансферу [16, 17, 18] викликали публікацію багатьох наукових робіт [46, 47, 51, 53, 54, 55, 56, 57], присвячених їх критиці. Можна бачити, що у цьому випадку критерії можуть застосовуватися виходячи із принципу «ми використовуємо ці критерії, тому що вони завжди виконуються», і такий підхід до встановлення критеріїв одержує назву «найкраща практика», як це наводиться в документі WHO [18]. Це призводить до непрозорої ситуації – трансфер може бути прийнятним виходячи з одних критеріїв, і неприйнятним виходячи з інших.

Критичний аналіз класичного підходу трансферу та наукових робіт, присвячених його модернізації, дозволив сформулювати найголовніший недолік – при успішному висновку трансферу, фактично відсутні об'єктивні докази придатності аналітичної процедури своєму призначенню. Це пов'язано з тим, що дані підходи використовують «порівняльний аналіз», концепцію якого також висували раніше фахівці USP під назвою «Еквівалентна або краща» (Equivalent or better) [58], яка для трансферу аналітичних методик пропонує використовувати підхід еквівалентності результатів, ґрунтуючись на ключовому та критичному

понятті в метрології, що порівнюватися можуть тільки результати вимірювань, а не методики [59]. Однак у підході «Life Cycle», який USP розробило пізніше, вже заявляється, що усяка методика відповідає своєму призначенню, якщо для результатів виконуються вимоги до цільової невизначеності [21]. Тобто з появою концепції цільової невизначеності USP фактично відмовилася від підходу «Еквівалентна або краща».

Можна бачити, що для фармацевтичного сектору, де діє «Фармакопейне правило прийняття рішення», яке спирається на «Цільову невизначеність» ( $max\Delta_{As}$ ) [60], науково обґрунтоване використання підходу «порівняльного аналізу» і «еквівалентно або краще» знову повертає користувача до необхідності встановлення  $max\Delta_{As}$ . Таким чином, ідея «еквівалентності результатів» з'явилася як компенсаторна ідея в ситуації, коли критерії придатності методики своєму призначенню були відсутні. Як тільки такі критерії з'являються, більш коректним є порівняння результатів, одержаних в процесі трансферу, з такими критеріями прийнятності, і порівняння з метрологічними характеристиками, які були одержані в SU, стає не потрібним [21].

Однак при відсутності науково обґрунтованих критеріїв прийнятності ця ідея не працює коректно. Якщо об'єктивні критерії придатності були відсутні, то не має доказів, що валідована в SU методика:

1. Не має занадто велику  $fact\Delta_{As}$  у порівнянні з  $max\Delta_{As}$ .
2. Не має суттєво меншої  $fact\Delta_{As}$  у порівнянні з  $max\Delta_{As}$ .

В першому випадку це призводить до того, що методика не дозволяє розрізнити з високою надійністю продукцію, яка відповідає і не відповідає специфікаціям. Тобто фактично методика не працює, і формальна «відповідність» трансферу не досягла цілі. У випадку (2) до RU ставляться вимоги, які можуть бути недосяжними на практиці, або вимагати витрати великих ресурсів – наприклад, закупівлі лабораторного обладнання, яке має такі самі характеристики, як в SU. Така ситуація – коли SU в процесі валідації демонструє значно кращу прецизійність і правильність ніж RU в рутинному аналізі – є типовою.

Таким чином, підхід «еквівалентно або краще» не вирішує проблеми відсутності обґрунтування «відповідності призначенню». Фактично він повертає ситуацію в русло «бюрократизації» (будь-які критерії, які заявляються

користувачем, приймаються) або «стандартизації» (критерії гармонізовані на рівні окремого компетентного органу, але вони залишаються не обґрунтованими).

Висновок: В регуляторних документах та наукових статтях відсутня метрологічно обґрунтована концепція трансферу аналітичних процедур. Класичний підхід до трансферу аналітичної процедури не ставить на меті доведення придатності методики в нових умовах використання RU. Метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які кількісно оцінюють вплив від ідентифікованих джерел невизначеності виходячи з ризику прийняття некоректного рішення щодо відповідності ЛЗ специфікаціям, відсутні.

### Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано еволюцію концепції «придатності методики своєму призначенню», яка є провідним принципом для валідації та трансферу аналітичних методик. Показано, що в рамках «класичного» підходу до валідації ціль демонстрації придатності не була досягнута. Підхід ДФУ послідовно реалізував цю ціль в рамках «класичного» підходу. Новий підхід «Life Cycle» запропонував суттєві системні поліпшення «класичного» підходу до валідації, але в практичній реалізації не досяг цієї цілі.

2. На теперішній час відсутня прийнятна концепція трансферу аналітичної методики, тому потребується її розробка.

3. Концепція трансферу повинна спиратися на розробку і валідацію методики, тому для розробки концепції трансферу потрібна розробка концепції валідації. Ця концепція має будуватися на базі «класичного» підходу до валідації, як міжнародно визнаного підходу, і об'єднувати досягнення підходу ДФУ і підходу «Life Cycle».

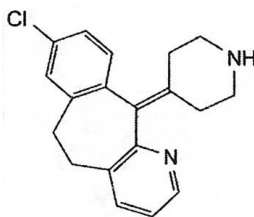
## РОЗДІЛ 2

## ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1 Об'єкти дослідження

Як об'єкт дослідження використовували таку лікарську речовину:

*Дезлоратадин* – 8-хлоро-11-(піперидин-4-улідин)-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин [61].



$C_{19}H_{19}ClN_2$

М. м. 310.8

CAS: [100643-71-8]

Використовували субстанцію дезлоратадину фірми «Vasudha Pharma Chem Limited» (Індія), що відповідає вимогам монографії «Desloratadine» [61]. На додаток до фармакопейних вимог контролювали мікробіологічну чистоту, залишкові кількості органічних розчинників та температуру плавлення.

У роботі використовували допоміжні речовини:

1. Кальцій гідрофосфат дигідрат, що відповідає вимогам монографії «Calcium Hydrogen Phosphate Dihydrate» [62] CAS no. [7789-77-7].

2. Целюлоза мікрокристалічна, що відповідає вимогам монографії «Cellulose, Microcrystalline» [63] CAS no. [9004-34-6].

3. Крохмаль кукурудзяний, що відповідає вимогам монографії «Maize Starch» [64] CAS no. [65996-63-6].

4. Тальк, що відповідає вимогам монографії «Talc» [65] CAS no. [14807-96-6].

5. Гіпромелоза, що відповідає вимогам монографії «Hypromellose» [66] CAS no. [9004-65-3].

6. Полівініловий спирт, що відповідає вимогам монографії «Poly (Vinyl Alcohol)» [67] CAS no. [9002-89-5].

7. Титану діоксид, що відповідає вимогам монографії «Titanium Dioxide» [68] CAS no. [13463-67-7].

8. Вода очищена, що відповідає вимогам монографії «Water, Purified» [69] CAS no. [7732-18-5].

9. Макрогол/ПЕГ 400/ПЕГ 4000, Індиго кармін є частиною плівкоутворюючого покриття Opadry II Blue 85F205054 та відповідають специфікації виробника [70].

У роботі використовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) дезлоратадину (сертифіковане значення для спектрофотометричного аналізу 99,7%).

Об'єктами досліджень були модельні розчини, дослідна серія таблеток Алердез по 5 мг, вкриті плівковою оболонкою та лабораторні серії таблеток-ядер дезлоратадину по 5 мг.

Таблетки «Алердез», по 5 мг вкритих плівковою оболонкою виробляються на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» за технологією «пряме змішування – пряме пресування», як генеричний лікарський засіб. Склад лікарського засобу приведений у таблиці 2.1. Бажані фармакотехнологічні властивості взяті за основу у відповідності до оригінального лікарського засобу «Еріус», зареєстрованого на території України, заявник – Байер Консьюмер Кер АГ, Швейцарія.

Лабораторні серії ядер таблеток дезлоратадину по 5 мг напрацювали при різних параметрах технологічного процесу, склад відповідає ЛЗ Алердез.

Модельні розчини використовували під час розробки та валідації аналітичної процедури. Для їх приготування використовували ФСЗ дезлоратадину та суміш плацебо, склад якої відповідає ЛЗ Алердез без активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ).

При розробці аналітичної процедури використовували наступні реактиви та матеріали:

- *Вода Р*, що відповідає вимогам ЕР 4.1.1 Реактиви, 1095500, CAS no. [7732-18-5].
- *Кислота хлористоводнева Р*, що відповідає вимогам ЕР 4.1.1. Реактиви, 1043500, CAS no. [7647-01-0].
- *Етиловий спирт Р*, що відповідає вимогам ЕР 4.1.1 Реактиви, 1034800. CAS no. [64-17-5].
- *Метиловий спирт Р*, що відповідає вимогам ЕР 4.1.1 Реактиви, 1053201. CAS no. [67-56-1].
- Мембрані фільтри *Polytetrafluoroethylene (PTFE)*, з розміром пор 0,45 та 0,22  $\mu\text{m}$ , виробництва *MicroLab Scientific* та *MDI*.

## Склад таблеток Алердез, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг

№ з/п	Найменування інгредієнтів	Функціональне призначення Інгредієнтів
<b>Таблетка-ядро</b>		
1.	Дезлоратадин	Діюча речовина
2.	Кальцію гідрофосфат дигідрат	Речовина, що покращує плинність
3.	Целюлоза мікрокристалічна	Зв'язуючий компонент
4.	Крохмаль кукурудзяний	Зв'язуючий компонент, дезінтегрант
5.	Тальк	Лубрикант
<b>Плівкоутворююче покриття (прозоре):</b>		
6.	Гіпромелоза	Плівкоутворююча речовина
7.	Макрогол/ПЕГ 400	Пластифікатор
<b>Плівкоутворююче покриття (блакитне):</b>		
8.	Полівініловий спирт	Плівкоутворююча речовина
9.	Макрогол/ПЕГ 4000	Пластифікатор
10.	Тальк	Антиадгезив
11.	Титану діоксид	Пігмент
12.	Індиго кармін	Барвник
13.	Вода очищена*	Розчинник

## 2.2 Матеріали та методи досліджень

*Аналітичні інструменти*

Всі аналітичні інструменти проходять програму кваліфікації відповідно з ризик орієнтованим підходом, описаним в монографії USP <1058> [13] та стандартизованими процедурами кваліфікації обладнання EDQM [71, 72, 73, 74].

При проведенні аналітичних досліджень для взяття наважок використовували аналітичні ваги XP205DR («Mettler Toledo», США).

При аналізі експериментальних зразків використовували ультразвукову баню Sonorex DT 100 H («BANDELIN Electronic», Німеччина).

Визначення рН розчинів проводили у відповідності до ДФУ 2.2.3 за допомогою рН-метру: «692 рН/ion Meter» («Metrohm», Швейцарія) з потенціометричним електродом № 6.0258.000 («Metrohm», Швейцарія).

При розробці та валідації аналітичних методик, аналізі експериментальних зразків та ГЛЗ застосовували фармакопейний метод, а саме метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях (2.2.25) із використанням наступних приладів:

- спектрофотометри Lambda 25, Lambda 35, Lambda 365 («Perkin Elmer», США).
- Верифікований мірний посуд ISO класу А.
- УЗ баню («Bandelin», Німеччина) та центрифугу («Eppendorf», Німеччина).

#### *Фармакотехнологічні інструменти*

При розробці та валідації аналітичної процедури визначення розміру плівкової оболонки здійснювали двома методами:

- методом оптичної мікроскопії у відповідності до ДФУ 2.9.37 за допомогою мікроскопа Axioskop 40 («Carl Zeiss», Німеччина).
- методом аналітичного просіювання у відповідності до ДФУ 2.9.38 за допомогою Analysensieb («Haver&Boecker», Німеччина).

Визначення текучості таблеткової маси проводили у відповідності до ДФУ 2.9.36 за допомогою ТК-1 («Текномеда», Україна).

Визначення стисливості таблеткової маси проводили у відповідності до ДФУ 2.9.34 за допомогою НО-1 («Текномеда», Україна).

Визначення однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу проводили у відповідності до ДФУ 2.9.5 за допомогою MultiCheck 5 («ERWEKA», Німеччина).

Визначення однорідності дозованих одиниць проводили у відповідності до ДФУ 2.9.40 за допомогою розробленої та валідованої аналітичної процедури спектрофотометричного визначення у відповідності до ДФУ 2.2.25.

#### *Технологічні методи виготовлення зразків*

Для напрацювання лабораторних серій таблеток-ядер дезлоратадину по 5 мг:

1. У відповідності до складу ЛЗ, технологічних втрат та сертифікату якості АФІ розраховано матеріальний баланс для приготування 9 лабораторних серій ЛЗ по 1000 одиниць ТДЛЗ.



2. Попередньо просіяну АФІ зважили на аналітичних вагах XP205DR («Mettler Toledo», США) та допоміжні речовини на електронних вагах DS 8.0K0.05 («Kern», Німеччина).

3. Дезлоратадин, кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль кукурудзяний перемішували протягом 80 хвилин з частотою 20 обертів/хвилину на змішувачі Turbula T2C («Willy A. Bachofen», Швейцарія).

4. До отриманої суміші додавали опудрювач (тальк) та додатково перемішували протягом 8 хвилин з частотою 20 обертів/хвилину на змішувачі Turbula T2C («Willy A. Bachofen», Швейцарія).

5. Оцінювали фармакотехнологічні показники (текучість та ступінь стисливості) таблеткової маси та розраховували відповідні коефіцієнти Карра та Гауснера.

6. У відповідності до дизайну експерименту встановлювали необхідні технологічні параметри (швидкість таблетування 10 – 60 таблеток/хв та силу пресування 3 – 20 кН), змінюючи висоту нижнього плунжера налаштовували значення середньої маси таблетки (100 мг), таблетування проводили на таблет-пресі XP-1 («KORSCH», Німеччина).

#### *Статистична обробка результатів досліджень*

Статистичну обробку результатів проводили у відповідності до ДФУ (5.3.N.1, 5.3.N.2). Статистичну обробку вивчення робастності технології та технологічного варіювання проводили застосовуючи метод «ЛМНК».

*Деякі викладені в розділі методи та результати досліджень наведено в публікаціях [75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82], відповідно до списку використаних джерел.*

75 Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 37 – 48. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, розробка та валідація аналітичних методик ОДО, виконання аналізу).

76 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty

concept of the state pharmacopoeia of ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. №6. P. 74 – 87. (Особистий внесок – розробка дизайну аналітичної процедури, розробка плану та дизайну експерименту валідації аналітичної процедури, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

77 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. a study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. №5. P. 43 – 51 (Особистий внесок – розробка плану та дизайну експерименту, одержання експериментальних результатів).

78 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines*, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019.

79 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Validation of the procedure for spectrophotometric determination of desloratadine in tablets in accordance with the uncertainty concept. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences*, Goa, India, 22 – 23 October 2018. P. 170.

80 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition*. 2018. №3(88). P. 189 – 190.

81 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the desloratadine assay procedure: assessment of variation sources. *Фармація: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием): материалы республиканской научно-практической конференции*. м. Ташкент, 3 октября 2017. С. 9 – 10.

82 Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: науково-практична конференція з міжнародною участю*, м. Харків, 19-20 вересня 2019. С. 337 – 339.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА КОНЦЕПЦІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ В ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Для послідовності викладання проблеми та її рішення треба визначити, що таке «концепція трансферу». Під концепцією трансферу ми розуміємо формулювання мети і завдань трансферу, з яких послідовно витікає постановка експерименту та критерії прийнятності.

#### 3.1 Обговорення передумов для концепції трансферу

У відповідності з висновками, зробленими в розділі «Огляд літератури», прийнятна концепція трансферу на теперішній час відсутня і потребує розробки.

Доцільно таку концепцію будувати на базі «класичного» підходу, тобто спиратися на розподіл робіт, коли SU максимально виконує обсяг робіт з валідації і розробки методики, а RU тільки демонструє можливість коректного використання методики. Як було обґрунтовано раніше, недоцільно вивчати прецизійність в RU (як це пропонує новий підхід «Life Cycle»), тому що результати, одержані протягом короткого часу, є не репрезентативними.

Також доцільно в концепції трансферу використовувати загальні підходи до забезпечення якості, які запропоновані в підході «Life Cycle». Важливо відзначити, що тоді трансфер повинен розглядатися як результат попередніх етапів – розробки і валідації методики, і всі ці етапи, включаючи трансфер, повинні бути націлені на забезпечення подальшого рутинного використання методики. Тому застосування цих підходів потребує адаптації «класичного» підходу до валідації / розробки методики з урахуванням принципів «Life Cycle». Тоді концепція трансферу не може бути описана окремо від попередніх етапів життєвого циклу методики. Таким чином, розробка концепції трансферу повинна бути поєднана з доповненням «класичної» концепції щодо розробки і валідації методики. Однак концепція «Life Cycle» є неприйнятною з нашої точки зору в частині критеріїв, статистичних прийомів і запропонованого експерименту, і не вирішує в практичній реалізації головне завдання – демонстрацію придатності методики своєму призначенню.

Оскільки підхід ДФУ в частині практичної реалізації демонструє придатність методики своєму призначенню, доцільно в частині критеріїв, статистичних прийомів і підходу до організації експерименту спиратися на підхід ДФУ. Вперше за все це рекомендації до цільової невизначеності і правильності результатів, рекомендацій щодо «нормальної аналітичної практики» (див. розділ 1.9), використання довірчих інтервалів замість толерантних інтервалів, використання нормалізованої системи координат, «трансляція» вимоги до цільової невизначеності в критерії для валідаційних характеристик.

Однак, як було зазначено раніше, питання практичної реалізації трансферу не були вирішені концептуально в жодному з підходів. В класичному підході відсутня концепція трансферу, з якої послідовно витікає експеримент, тому запропонований експеримент є формальним (тобто не вирішує питання коректного використання методики в RU) і ніяк не пов'язаним з специфікою об'єкта аналізу. Підхід «Life Cycle» пропонує концепцію трансферу, але ми не згодні з нею у частині вивчення прецизійності в RU, а також із запропонованим експериментом, статистичними прийомами і критеріями. Підхід ДФУ також не формулює концепції трансферу, в ньому наводиться одиничний приклад застосування критеріїв для трансферу, які спираються на цільову невизначеність. Але експеримент також залишається формальним, тому що незрозуміло, на що він націлений.

Тому для розробки концепції трансферу необхідно:

- модифікувати «класичний» підхід до розробки і валідації методики, тобто інтегрувати підхід ДФУ з підходами до забезпечення якості підходу «Life Cycle»;
- розглядаючи трансфер як наступний етап модифікованого «класичного» підходу до розробки і валідації методики, сформулювати цілі і завдання для процедури трансферу і виходячи з них запропонувати наповнення експерименту і критерії.

### 3.2 Інтеграція підходу ДФУ з підходом «Life Cycle» для розробки і валідації методики

Об'єднаний підхід повинен спиратися як найменше на наступні принципи забезпечення якості, які пропонує підхід «Life Cycle».

«Якість шляхом розробки» (QbD). Визначається як «системний підхід, який починається із заздалегідь встановлених цілей та акцентує увагу на розумінні продукту (результаті аналізу) і процесу (виконання аналізу), а також на контролі процесу, який заснований на раціональних наукових принципах і управлінні ризиками якості». Підхід акцентує увагу на розумінні чинників варіювання [40].

«Життєвий цикл». Аналітична методика розглядається як частина безперервного циклу верифікації з ціллю демонстрації, що результати відповідають заздалегідь встановленим критеріям на протязі всього життєвого циклу методики – починаючи від розробки і включаючи рутинне використання [5].

«Управління ризиками з якості». Визначається як «систематичний процес оцінювання, контролю, комунікації і аналізу ризиків для якості результатів протягом всього життєвого циклу» [24].

«Управління знаннями». Визначається як «системний підхід до одержання, аналізу, зберігання і розповсюдженню інформації, яка стосується продуктів, процесів і їх компонентів» [5].

«Система управління якістю». Повинна працювати система управління якістю у відповідності з керівництвом ІСН Q10 [26].

Аналітичний цільовий профіль методики (АТР). Методика повинна мати заздалегідь встановлені цілі (АТР), які визначають вимоги до її критеріїв придатності [21].

Стратегія контролю. Є запланованим набором контрольних випробувань, які встановлюють виходячи з розуміння процесу. Контрольні випробування використовують за планом або позапланово (виходячи з ситуації), фактично вони аналогічні тестам для кваліфікації обладнання, але застосовуються для конкретної методики аналізу [22].

«Невизначеність результатів вимірювань». Цей підхід пропонується в концепції «Life Cycle» як наукова база для формулювання критеріїв і оцінки результатів. Однак з нашої точки зору потрібно спиратися на практичну реалізацію концепції невизначеності ДФУ, які наведені в загальних текстах ДФУ (лінійна модель зведення бюджету варіювання, принцип незначущості та інші – загальні тексти ДФУ 5.3.N.1. та 5.3.N.2.) [29].

Як запропоновано в підході «Life Cycle», потрібно системно розглядати всі стадії методики – пробопідготовка, вимірювання та підготовка результату.

В практичній реалізації об'єднаний підхід повинен спиратися на метрологічний підхід ДФУ – лінійна модель для бюджету невизначеності, принцип незначущості для довірчих інтервалів, вимоги до цільової невизначеності і до правильності результатів (формулювання АТР), «прогноз» невизначеності на базі вимог до «нормальної аналітичної практики», «трансляція» валідаційних характеристик в критерії прийнятності та інше.

В Додатку В наведена узагальнена послідовність етапів розробки методики, валідації і трансферу для запропонованого об'єднаного підходу.

### 3.3 Формулювання загальних положень концепції трансферу

Концепція трансферу нами запропонована наступним чином:

1. Трансфер повинен спиратися на знання про чинники варіювання, одержані на попередніх стадіях життєвого циклу методики. Ці знання повинні бути зосереджені на забезпеченні надійного застосування методики у подальшому рутинному використанні методики.

Ці знання повинні приймати до уваги, що з часом амплітуда чинників може змінюватися (що може відбуватися при подальшому рутинному використанні методики), і враховувати це в стратегії контролю і в дизайні експерименту трансферу.

2. В процесі трансферу неможливо забезпечити вивчення чинників варіювання в RU з високою надійністю. Забезпечення високої надійності можливе тільки при одержанні багатьох результатів аналізу протягом тривалого часу.

Тому експеримент трансферу повинен бути націлений тільки на підтвердження в мінімальному експерименті того, що наші знання про амплітуду чинників варіювання, одержані в SU (в і результаті застосування методики для фармрозробки, якщо це можливо), застосовані для RU.

З іншого боку, спроба вивчати чинники варіювання в RU свідчить про нашу невпевненість в одержаних знаннях. Якщо ми в них впевнені, вивчення чинників варіювання в RU входить в протиріччя з нашими знаннями.

3. Таким чином, в процесі трансферу необхідно у мінімальному експерименті:

- перевірити, чи є достатньо знань у співробітників RU для коректного відтворення методики (попереднє відтворення методики в RU, якщо потрібно);
- перевірити, чи виконуються вимоги до ключових критеріїв АТР (цільова невизначеність і зміщення результатів);
- перевірити, чи працює стратегія контролю в RU.

Стратегія контролю є трансляцією наших знань щодо чинників варіювання в контрольні випробування, які контролюють такі чинники варіювання.

4. Трансфер повинен враховувати специфіку об'єкта аналізу і вплив технології виробництва на його властивості, які пов'язані з можливістю одержання результатів, що не відповідають специфікаціям.

Тобто в експерименті при проведенні трансферу обов'язково повинні використовуватися реальні об'єкти аналізу. Використання модельних розчинів припустимо як допоміжна стадія трансферу, наприклад, на етапі попереднього відтворення методики.

5. Для експерименту використовують статистичні прийоми і критерії прийнятності, запропоновані в підході ДФУ до валідації. Критерії повинні виходити із кількісного оцінювання впливу від чинників варіювання, виходячи з ризику прийняття некоректного висновку щодо відповідності специфікаціям.

### 3.4 Практична реалізація трансферу для методики кількісного визначення

Нижче наведено план реалізації запропонованої концепції. Конкретна реалізація цього плану для таблеток дезлоратадину наведена в розділі 7.

#### 3.4.1 Підготовка до трансферу

Використовуючи накопичені знання зі всіх попередніх етапів життєвого циклу аналітичної процедури необхідно:

- Розробити дизайн експерименту трансферу методики КВ.
- Розробити критерії прийнятності трансферу методики КВ.

Дизайн експерименту повинен бути розроблений з врахуванням всіх ідентифікованих чинників варіювання під час розробки/валідації/оптимізації аналітичної процедури, а також розробленої відповідної стратегії контролю, яка націлена на контроль таких чинників або аналітичної процедури в цілому.

Тому для розробки дизайну важливо визначити:

- Кількість зразків необхідних для аналізу.
- Всі необхідні контрольні випробування та їх процедури їх виконання.

Критерії прийнятності повинні розроблятися з метою перевірки наявності інших (ніж в SU) значущих джерел варіювання у RU, або джерел варіювання, які знаходяться не під контролем. Як приклад, можна розробити наступні критерії прийнятності:

- Для виявлення значущого чинника варіювання, яке призводить до збільшення невизначеності, розраховують довірчий інтервал одиничного значення отриманих результатів аналізу. Невідповідність критерію прийнятності свідчить про виявлення нового чинника варіювання, яке призвело до збільшення невизначеності результатів, або про те, що ідентифіковані на етапі розробки чинники знаходяться не під контролем в RU. В такому випадку, необхідно провести розслідування для ідентифікації такого чинника варіювання.

- Для виявлення значущого чинника варіювання, яке призводить до зміщення результатів від «істинного» значення, розраховують максимальне відхилення одиничного значення від встановленого генерального середнього значення КВ для промислової серії. Невідповідність критерію прийнятності свідчить про виявлення значущого чинника, яке призвело до зміщення результатів відносно істинного значення. В такому випадку, необхідно провести розслідування для ідентифікації такого чинника варіювання.

### 3.4.2 Виконання експерименту

У відповідності до розробленого дизайну експерименту трансферу в SU та RU необхідно виконати аналіз зазначеної кількості зразків та всіх контрольних випробувань стратегії контролю. За необхідності попередньо можливе:



- Відтворення аналітичної процедури в RU з представниками SU, застосовуючи модельні розчини, для повноцінної передачі знання.

- Відтворення всіх контрольних випробувань стратегії контролю для демонстрації засвоєння переданих знань від SU.

Результати трансферу повинні демонструвати:

- Коректність застосування стратегії контролю.

- Підтвердження виконання вимог до правильності результатів.

- Підтвердження виконання вимог до невизначеності результатів.

- Відсутність виявлення значущих чинників варіювання.

### Висновки до розділу 3

1. На базі класичного підходу до валідації, враховуючи підхід ДФУ та підхід «Life Cycle», розроблено інтегрований підхід до розробки і валідації методик аналізу.

2. Виходячи з цього підходу розроблена концепція трансферу аналітичних методик.

3. Запропонована практична реалізація розробленого підходу для розробки і валідації методики КВ у ГЛЗ.

4. Запропонована практична реалізація розробленої концепції трансферу для методики КВ.

*Деякі результати досліджень, що містяться в розділі, наведено в публікаціях [83] відповідно до списку використаних джерел.*

83 Петрус В.В., Леонт'єв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Розробка концепції трансферу аналітичної процедури. *Управління якістю у фармації: XIV науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 22 травня 2020. С. 126 – 129.*

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ

В основному на фармацевтичних підприємствах аналітичні процедури КВ АФІ в ГЛЗ розробляються на основі методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), через ряд переваг порівняно з іншими аналітичними методами. Наприклад, для визначення кількісного вмісту дезлоратадину в таблетках [84; 85] USP пропонує використовувати аналітичну процедуру на основі методу ВЕРХ. Проте, слід зазначити, що економічні та людські затрати мають важливе значення у виробництві генеричних ЛЗ, де питання собівартості має важливе значення, звісно не на шкоду якості. В свою чергу аналітичні методики на основі ВЕРХ пов'язані із завищеними економічними та часовими затратами. Тому в питаннях розробки методик контролю якості генеричних ЛЗ слід знаходити оптимум між затратами та відповідності призначенню. Тобто якщо дві аналітичні процедури відповідають цільовому призначенню, необхідно використовувати ту методику, яка є дешевшою та швидшою. Через ці міркування для розробки аналітичної процедури для КВ був обраний метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях [86].

Отже, мета даного розділу дисертаційної роботи є розробка та валідація аналітичної процедури кількісного визначення дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг, методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях, використовуючи запропоновану концепцію розробки методики, валідації і трансферу (розділ 3).

#### 4.1 Розробка і розуміння методики

##### 4.1.1 Формулювання призначення та цільового профілю аналітичної процедури

###### *Призначення аналітичної процедури*

Аналітична процедура повинна коректно визначати кількісний вміст дезлоратадину в таблетках, покритих плівковою оболонкою по 5 мг з межами вмісту специфікації  $\pm 5\%$ , в присутності компонентів плацебо (кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрочастична, крохмаль кукурудзяний, тальк, гіпромелоза,

макрогол/ПЕГ 400, макрогол/ПЕГ 4000, полівініловий спирт, діоксид титану, індигокармін), а також супутніх домішок (технологічних і продуктів деградації АФІ) у концентрації аж до максимально припустимому вмісту у відповідності до монографії ЕР [61].

#### *Цільовий профіль аналітичної процедури (АТР)*

Для розробки цільового профілю аналітичної процедури (табл. 4.1) з сформульованим призначенням було застосовано систематично концепцію незначущості ДФУ [35] для формулювання вимог до її метрологічних характеристик.

Таблиця 4.1

### Цільовий профіль аналітичної процедури

Межі вмісту КВ АФІ в ГЛЗ	$\pm 5 \%$
Ризик прийняття хибного рішення, $\alpha$	5 %
Максимально припустима невизначеність аналітичної процедури або максимально припустима величина варіювання випадкових чинників, $max\Delta_{As}$	1,6 %
Максимально припустима величина варіювання систематичних чинників, $bias$	0,51 %

Попередній дизайн аналітичної процедури, розроблений у відповідності до алгоритму, представленого в додатку Г. Також в додатку Г представлені аналітичні дані по-етапній розробки попереднього дизайну.

#### 4.1.2. Розробка тексту аналітичної процедури

У відповідності до розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури, який приведений в таблиці 4.2, було розроблено текст методики.

*Розчин порівняння.* Близько 40 мг (точна наважка) стандартного зразку дезлоратадину поміщають в мірну колбу об'ємом 100,0 мл. Додають 70 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та поміщають до УЗ бані на 15 хвилин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та доводять до мітки 0,1 М розчином

кислоти хлористоводневої. 5,0 мл отриманого розчину розводять в 100 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

Таблиця 4.2

### Попередній дизайн аналітичної процедури

Розчинник	0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р
Довжина детектування	282 нм
Цільова концентрація дезлоратадину	20 мкг/мл
Спосіб фільтрування	Мембранний фільтр <i>PTFE filter with pre-filter 0,45 μm</i>
Мертвий об'єм фільтру	3 мл
Спосіб розчинення	УЗ баня
Час розчинення	15 хвилин

*Випробований розчин.* Близько 105 мг (точна наважка) розтертих таблеток поміщають в мірну колбу об'ємом 250,0 мл. Додають 200 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та поміщають до УЗ бані на 15 хвилин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та доводять до мітки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої. Отриманий розчин фільтрують через PTFE фільтр з розміром пор 0,45 мкм, зливаючи при цьому перші 3 мл.

Вимірюють оптичну густину розчину порівняння та випробовуваного 3 рази за наступних умов:

Довжина хвилі детектування – 282 нм.

Довжина оптичного шляху – 1 см.

Компенсаційний розчин – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

#### 4.1.3. Прогноз сумарної невизначеності стандартизованих чинників варіювання

Лабораторії контролю якості ЛЗ повинні відповідати «нормальній аналітичній практиці», що змушує їх запроваджувати процедури по стандартизації та контролю за основними чинниками варіювання аналітичних процедур:

1. Мірний посуд (мірні колби, піпетки).

## 2. Аналітичне обладнання (аналітичні ваги, спектрофотометр).

А саме, гарантувати їх відповідність «нормальній аналітичній практиці» через процедури верифікації мірного посуду, кваліфікації аналітиків та кваліфікації аналітичного обладнання. Це все створює передумови для прогнозу максимальної невизначеності розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури. У відповідності до алгоритму [38, 57] невизначеність пробопідготовки розраховувалась, як сумарна невизначеність всіх етапів приготування випробовуваного та розчину порівняння за наступною формулою (4.1):

$$\Delta_{SP} = \sqrt{\sum_i^n \Delta_{v,i}^2}, \quad (4.1)$$

де  $\Delta_{v,i}$  – складова невизначеності, яка пов'язана з конкретною операцією пробопідготовки.

Невизначеність окремих етапів пробопідготовки приведена на рис 4.1 у відповідності до ДФУ [35].

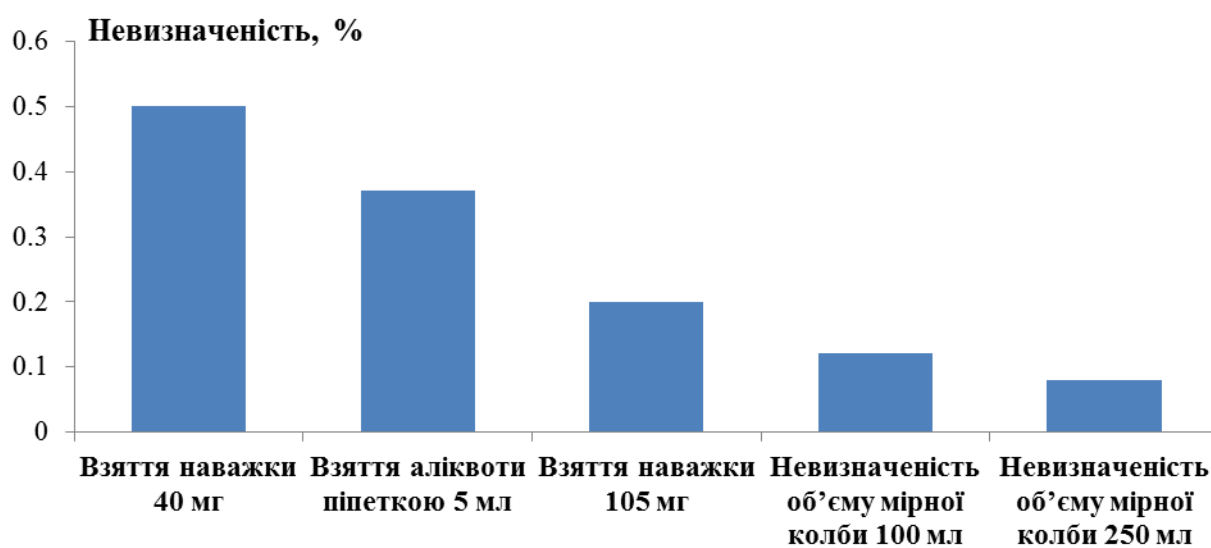


Рис 4.1 Невизначеність окремих етапів пробопідготовки

Сумарна невизначеність пробопідготовки розрахована в (4.2):

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,5^2 + 0,37^2 + 0,2^2 + 2 \times 0,12^2 + 0,08^2} = 0,68\% \quad (4.2)$$

Для розрахунку невизначеності спектрофотометричного вимірювання оптичної густини (4.3) брали до уваги вимоги загальної статті 2.2.25. «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимих областях» [86] щодо необхідності виконувати 3 паралельні вимірювання, а також вимоги до максимальної невизначеності спектрофотометру, вираженої як  $RSD \leq 0,52\%$ :

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{2} \times \left( \frac{RSD_{\max} \times t(P_1 = 95\%; n = \infty)}{\sqrt{n}} \right) = \sqrt{2} \times \left( \frac{0,52 \times 1,65}{\sqrt{3}} \right) = 0,69\% \quad (4.3)$$

Прогнозована невизначеність аналітичної процедури розраховували за наступною формулою (4.4):

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{0,68^2 + 0,69^2} = 0,97\%, \quad (4.4)$$

де  $\Delta_{As}$  – невизначеність аналітичної процедури;

$\Delta_{SP}$  – сумарна невизначеність пробопідготовки;

$\Delta_{FAO}$  – невизначеність кінцевої аналітичної операції (вимірювання).

Розраховане прогнозоване значення невизначеності менше, ніж максимально припустима невизначеність, що підтверджує придатність попереднього дизайну аналітичної процедури.

Висновок: Вплив контрольованих чинників варіювання аналітичної процедури відповідає цільовому призначенню. Відповідність призначенню гарантується відповідністю вимогам АТР (табл. 4.1).

#### 4.1.4 Теоретичне розуміння параметрів методики і чинників варіювання

Аналітична процедура КВ АФІ в ГЛЗ в загальному складається з наступних частин:

1. Пробопідготовка (Відбір репрезентативної проби, усереднення об'єкту аналізу, зважування, розведення).
2. Вимірювання (Довжина хвилі вимірювання, розчинник, налаштування приладу та інше).
3. Підготовка результату аналізу (стратегія усереднення).

Розробка дизайну аналітичної процедури була виконано у відповідності до алгоритму представленому в додатку В (Модель розробки аналітичної методики):

*Етап 1. Ідентифікація всіх потенційних чинників варіювання.*

*Етап 2. Класифікація чинників варіювання.*

*Етап 3. Аналіз ризику чинника варіювання.*

*Етап 4. Розробка стратегії контролю.*

#### 4.1.4.1 Ідентифікація та класифікація чинників варіювання

Спочатку всі чинники варіювання були ідентифіковані виходячи з попередніх знань та досвіду, і розділені на три групи в залежності від їх природи:

1. *Експериментальні.* Пов'язані з такими параметрами аналітичної процедури, для яких оптимальні значення / прийнятний діапазон значень необхідно встановити експериментально (наприклад, вплив рН розчину, ефективність фільтрування, властивості об'єкту аналізу, стабільність розчинів і т.п.).

2. *Контрольовані.* Такі джерела невизначеності аналітичної процедури, величина яких є стандартизованою в лабораторіях фармацевтичного аналізу. (Наприклад, мірний посуд, аналітичне обладнання). Величина таких причин варіювання контролюється завдяки періодичним процедурам підтвердження відповідності їх призначенню (верифікації мірного посуду та кваліфікації аналітичного обладнання). Однак кожна методика може мати специфічні чинники варіювання, які потребують стандартизації – розробки контрольних випробувань (наприклад, неоднорідність зразка розтертих таблеток).

3. *Шумові.* Такі джерела невизначеності аналітичної процедури, які неможливо вивчити експериментально, тому що це дуже витратне (наприклад, для хроматографії варіювання властивостей сорбенту між різними партіями). Деякі з таких джерел можуть бути виявлені під час розробки і валідації методики, але найбільш ефективним для їх виявлення та оцінки є тривале застосування методики в «рутинних» умовах. Тому для даних джерел невизначеності було застосовано аналіз та оцінку ризиків невідповідності аналітичної процедури АТР під час розробки методики, її валідації та застосування для фармацевтичної розробки, та розроблено за необхідності процедури контролю якості результатів аналізу.

На етапі розробки методики, використовуючи набуті знання та досвід лабораторії розробки стосовно аналітичних процедур кількісного визначення АФІ в ГЛЗ, було ідентифіковано та класифіковано всі відомі потенційні чинники варіювання. Ідентифікацію чинників варіювання було виконано шляхом систематичного аналізу кожної частини аналітичної процедури (пробопідготовка / вимірювання / результат) та формулюванням відповіді на питання «Що може піти не так?», з наступним їх розподіленням на групи в залежності від природи їх походження (експериментальні / контрольовані / шумові).

### **Експериментальні чинники варіювання**

#### *Ризик впливу рН розчину.*

Розчинність дезлоратадину збільшується зі зростанням кислотності водних розчинів у порівнянні з водою очищеною Р. Також рН розчину впливає на спектр дезлоратадину [87], що потенційно може призвести до зсуву максимуму поглинання та зміщення результатів аналізу. Тому правильність приготування 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р є причиною ризику систематичного зміщення результатів аналізу.

**Висновок:** Вплив необхідно оцінити експериментально.

#### *Ризик стабільності розчинів.*

Використання 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р, в якості розчинника створює ризик недостатньої стабільності розчинів, що потенційно може призвести до систематичного зміщення результатів аналізу.

**Висновок:** Вплив необхідно оцінити та встановити максимальний час придатності розчинів.

**Висновок:** Вплив необхідно оцінити експериментально на етапі фармацевтичної розробки після попередньої валідації аналітичної процедури на модельних розчинах.

### **Контрольовані чинники варіювання**

#### *Невизначеність мірного посуду*

Невизначеність мірного посуду повинна відповідати класу якості ISO А. Більше того, лабораторії контролю якості повинні впроваджувати та використовувати процедури верифікації мірного посуду і кваліфікації персоналу, як процес демонстрації відповідності «нормальній аналітичній практиці».



Висновок: Вплив невизначеності мірного посуду сумісно з впливом від аналітика оцінено через прогноз сумарної невизначеності (перевіряється на етапі прогнозу невизначеності аналітичної процедури). Необхідний контроль фактичної невизначеності результатів (прецизійності) під час розробки / валідації / використання методики у фармрозробці з метою з'ясування необхідності уточнення стратегії контролю.

*Невизначеність аналітичного обладнання*

Невизначеність аналітичного обладнання повинна відповідати «нормальній аналітичній практиці», наприклад, ДФУ регламентує максимально припустиму невизначеність аналітичних ваг – 0,2 мг, а для спектрофотометричного аналізу – невизначеність 0,49 % для 3-х паралельних вимірювань [33; 35]. Більше того лабораторії контролю якості повинні впроваджувати процедури кваліфікації аналітичного обладнання, як процес демонстрації відповідності їх призначенню.

Висновок: Вплив невизначеності аналітичного обладнання оцінено через прогноз сумарної невизначеності (перевіряється на етапі прогнозу невизначеності аналітичної процедури). Необхідний контроль фактичної невизначеності результатів (прецизійності) під час розробки / валідації / використання методики у фармрозробці з метою з'ясування необхідності уточнення стратегії контролю.

*Невизначеність стандартних зразків.*

Для розробки аналітичної процедури були використані фармакопейні стандартні зразки.

Висновок: Вплив невизначеності стандартних зразків є незначущим, необхідність в перевірці відсутня.

*Ризик впливу супровідних домішок.*

Супровідні домішки також, як і АФІ, поглинають при довжині хвилі детектування, що потенційно викликає додаткове зміщення результатів аналізу.

Висновок: Вплив необхідно оцінити виходячи з нормування відомих домішок для АФІ і експериментально для продуктів деградації (мається на увазі стабільність розчинів).

## **Шумові чинники варіювання**

### *Ризик ефективності мембранних фільтрів*

Під час розробки попереднього дизайну аналітичної процедури було встановлено, що використання мембранних фільтрів з однаковими технічними показниками (матеріал – PTFE, розмір пор – 0,45 мкм) від деяких виробників може бути неприйнятним для даного складу ГЛЗ, що створює ризик систематичного завищення результатів аналізу КВ. Дані поглинання плацебо в  $0,1\text{ M}$  розчин кислоти хлористоводневої  $P$  в залежності від типу мембранного фільтру представлено в додатку Г.

Висновок: Бажано прояснити фізичну причину, яка призводить до непридатності фільтру, та відштовхуючись від цього розробити процедуру контролю за даним ризиком у випадку використання іншого некваліфікованого типу мембранного фільтру або у випадку варіювання властивості фільтрів із зміною партії.

### *Параметри аналітичної методики*

Параметри методики, які можуть бути чинниками варіювання (такі як варіювання властивостей зазначеної марки сорбенту від серії к серії для хроматографії), можуть бути класифіковані як такі, для яких занадто складно або неприйнятно дорого експериментально вивчати їх вплив на результати аналізу (шумові). Такі параметри не вивчаються експериментально на етапах розробки і валідації методики.

Висновок: Виходячи з попередніх знань і пов'язаної з ними оцінки ризиків, такі параметри повинні бути стандартизовані («зафіксовані») на практично прийнятному рівні (в методиці вказують не тільки тип сорбенту – наприклад С18, а також конкретну марку – наприклад ODS3).

### *Ризик неоднорідності зразку.*

Використовуючи набуті знання та досвід лабораторії ідентифіковано ризик отримання негомогенної таблетмаси внаслідок присутності плівкової оболонки в одиницях ТДЛЗ. Неможливість стандартизування процедури розтирання під час аналізу створює ризик потенційного збільшення невизначеності результатів під час трансферу та рутинного контролю.

Знання, одержані в процесі розробки/валідації/фармрозробки, використовують для розуміння таких чинників, аналізу ризиків і уточнення контрольної стратегії.

Класифікація ідентифікованих чинників варіювання представлена на рисунку 4.2.



Рис 4.2 Класифікація ідентифікованих чинників варіювання

#### 4.1.4.2 Аналіз ризиків чинників варіювання

На другому етапі розробки аналітичної процедури було проведено аналіз ризиків ідентифікованих чинників варіювання за наступним алгоритмом.

##### *Етап 1. Оцінка вірогідності.*

На першому етапі аналізу ризиків, застосовуючи набуті знання лабораторії розробки проводиться оцінка вірогідності їх впливу на метрологічні характеристики аналітичної процедури. В залежності від частоти впливу кожному чиннику варіювання присвоюється відповідна величина: 1 – низька вірогідність; 2 – середня вірогідність; 3 – висока вірогідність.

##### *Етап 2 Оцінка тяжкості впливу.*

На другому етапі аналізу ризиків, застосовуючи відповідний дизайн експерименту, проводиться оцінка тяжкості їх впливу на метрологічні характеристики аналітичної процедури. Береться до уваги тип ризику (CNX) та

природа його впливу (невизначеність вимірювання та зміщення середнього значення відносно істинного). В залежності від тяжкості впливу кожному чиннику варіювання присвоюється відповідна величина: 1 – низька тяжкість; 2 – середня тяжкість; 3 – висока тяжкість, 10 – дуже висока тяжкість. Для оцінки тяжкості береться до уваги максимально-припустимі значення метрологічних характеристик, які зазначені в АТР. Оцінка тяжкості впливу наведена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

### Оцінка тяжкості впливу чинників варіювання

Оцінений вплив чинника варіювання	Значення тяжкості впливу
Менше $0,32 \times \max \Delta_{As}$ (or bias)	Низька тяжкість
Менше $0,64 \times \max \Delta_{As}$ (or bias), але більше за $0,32 \times \max \Delta_{As}$ (or bias)	Середня тяжкість
Менше $\max \Delta_{As}$ (or bias), але більше за $0,64 \times \max \Delta_{As}$ (or bias)	Висока тяжкість
Більше за $\max \Delta_{As}$ (or bias)	Дуже висока тяжкість

#### Етап 3 Класифікація ризику.

Третій етап аналізу ризиків оцінює значущість чинників варіювання. Вплив значущих чинників необхідно мінімізувати шляхом оптимізації аналітичної процедури, чи застосувати відповідну стратегію контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

Значущість впливу розраховується множенням значення вірогідності та значення тяжкості впливу. Приклад наведений в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

### Класифікація ризиків

Вірогідність	Тяжкість			
	Низька	Середня	Висока	Дуже висока
Низька	1	2	3	10 (Червона зона)
Середня	2	4	6(Жовта зона)	20 (Червона зона)
Висока	3	6 (Жовта зона)	9(Жовта зона)	30 (Червона зона)

Вплив значущих чинників варіювання «червоної зони» необхідно мінімізувати шляхом оптимізації аналітичної процедури та розробки процедури контролю за даними ризиками. Вплив значущих чинників варіювання «жовтої зони» можна приймати, проте необхідно розробити відповідну стратегію контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

#### Оцінка вірогідності чинників варіювання

Попередній етап класифікації чинників варіювання (CNX) дозволяє присвоїти для всіх контрольованих чинників варіювання значення – 3, тому що їх вплив на аналітичну процедуру постійний. Проте, експериментальні та шумові чинники варіювання в основному характеризуються низькою та середньою вірогідністю (базується на попередніх знаннях лабораторії), тому розробка відповідної стратегії контролю є достатнім кроком.

#### Оцінка тяжкості впливу чинників варіювання.

В залежності від класифікації чинника варіювання застосовувалася відповідна оцінка тяжкості впливу:

1. Контрольовані чинники варіювання – прогноз невизначеності.
2. Шумові – використання наукових джерел і попереднього досвіду.
3. Експериментальні – експериментальне вивчення впливу чинників варіювання на метрологічні характеристики процедури

#### *Контрольовані чинники варіювання*

Попередній розрахунок прогнозованого значення невизначеності аналітичної процедури встановив, що сумарний вплив від невизначеності аналітичного посуду та обладнання становить 0,97 %.

Розрахунок відношення прогнозованого значення невизначеності до максимально припустимої невизначеності представлений в (4.5):

$$\frac{\Delta_{As}}{\max\Delta_{As}} = \frac{0,97}{1,6} = 0,60 \quad (4.5)$$

Висновок: у відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3, сумарний вплив від контрольованих чинників варіювання є середнім. Присвоєно значення – 2.

## Оцінка вірогідності чинників варіювання

Чинник варіювання	Вірогідність впливу
Контрольовані чинники варіювання	
<i>Невизначеність мірного посуду</i>	Висока (3)
<i>Невизначеність аналітичних інструментів (ваги; спектрофотометр)</i>	
<i>Невизначеність від роботи аналітика в стандартизованих операціях «нормальної аналітичної практики»</i>	
<i>Вплив супровідних домішок</i>	Середня (2)
Експериментальні чинники варіювання	
<i>Вплив рН розчинів</i>	Висока (3)
<i>Стабільність розчинів</i>	Середня (2)
Шумові чинники варіювання	
<i>Параметри методики (Ефективність фільтрування)</i>	Середня (2)
<i>Параметри оточуючого середовища</i>	Середня (2)
<i>Невизначеність від операцій аналітика</i>	Висока (3)

*Шумові чинники варіювання*Оцінка тяжкості впливу ефективності фільтрування

На етапі розробки попереднього дизайну аналітичної процедури досліджено ефективність способів фільтрування та встановлено, що використання мембранних фільтрів з однаковими технічними показниками (матеріал – PTFE, розмір пор – 0,45 мкм) від деяких виробників може бути неприйнятним для даного складу таблетки та створює ризик систематичного завищення результатів. Використання таких фільтрів (мембранний фільтр No 1 та No 3) викликало завищені значення КВ через «проскок» частини нерозчинних допоміжних речовин через фільтр, що проявляється в опалесценції розчину і наявності однакового за інтенсивністю вкладу

у поглинання для області дальній УФ – видимий спектр та відсутності такої опалесценції у придатного фільтру (Рис. 4.3).

Вплив систематичного чинника (табл. 4.1) розраховують як відношення оптичної густини поглинання плацебо (при 350 нм) до номінальної оптичної густини поглинання розчину порівняння 100 % (при 282 нм), у відсотках (4.6):

$$\frac{A_{\text{placebo } 350\text{nm}}}{A_{\frac{20\text{мкг}}{\text{мл}} 282\text{nm}}} = \frac{0,0052}{0,6447} \times 100 = 0,8 \quad (4.6)$$

$$\frac{0,8\%}{\text{bias}} = \frac{0,8}{0,51} = 1,6$$

Висновок: встановлено, що однакові за технічними характеристиками мембранні фільтри (матеріал – PTFE, розмір пор – 0,45 мкм) від різних виробників є неприйнятними для використання. Тому у відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3 тяжкість впливу встановлена, як дуже висока – присвоєно значення 10, не дивлячись на те, що частина фільтрів продемонструвала прийнятні результати.

#### *Експериментальні чинники варіювання*

##### Оцінка тяжкості впливу рН розчину

Для оцінки тяжкості впливу правильності приготування *0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р* на результати аналізу було спрогнозовано найгірший випадок невизначеності приготування розчинника у відповідності до рекомендацій ДФУ [88]. Ця невизначеність становить біля 2 %.

Виходячи з цього, відповідно до концепції незначущості ДФУ, аналітична процедура може вважатися надійною (робасною), якщо відсутній вплив на оптичну густину розчинів від правильності приготування концентрації *0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р* в межах  $\pm 2 \% \times 3,2 = \pm 7 \%$  від номінальної концентрації 0,1 М.

Дотримуючись цього принципу, було розроблено дизайн експерименту:

*Етап 1.* Приготували робочий розчин дезлоратадину з концентрацією 50 мг/мл з використанням *0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р*.

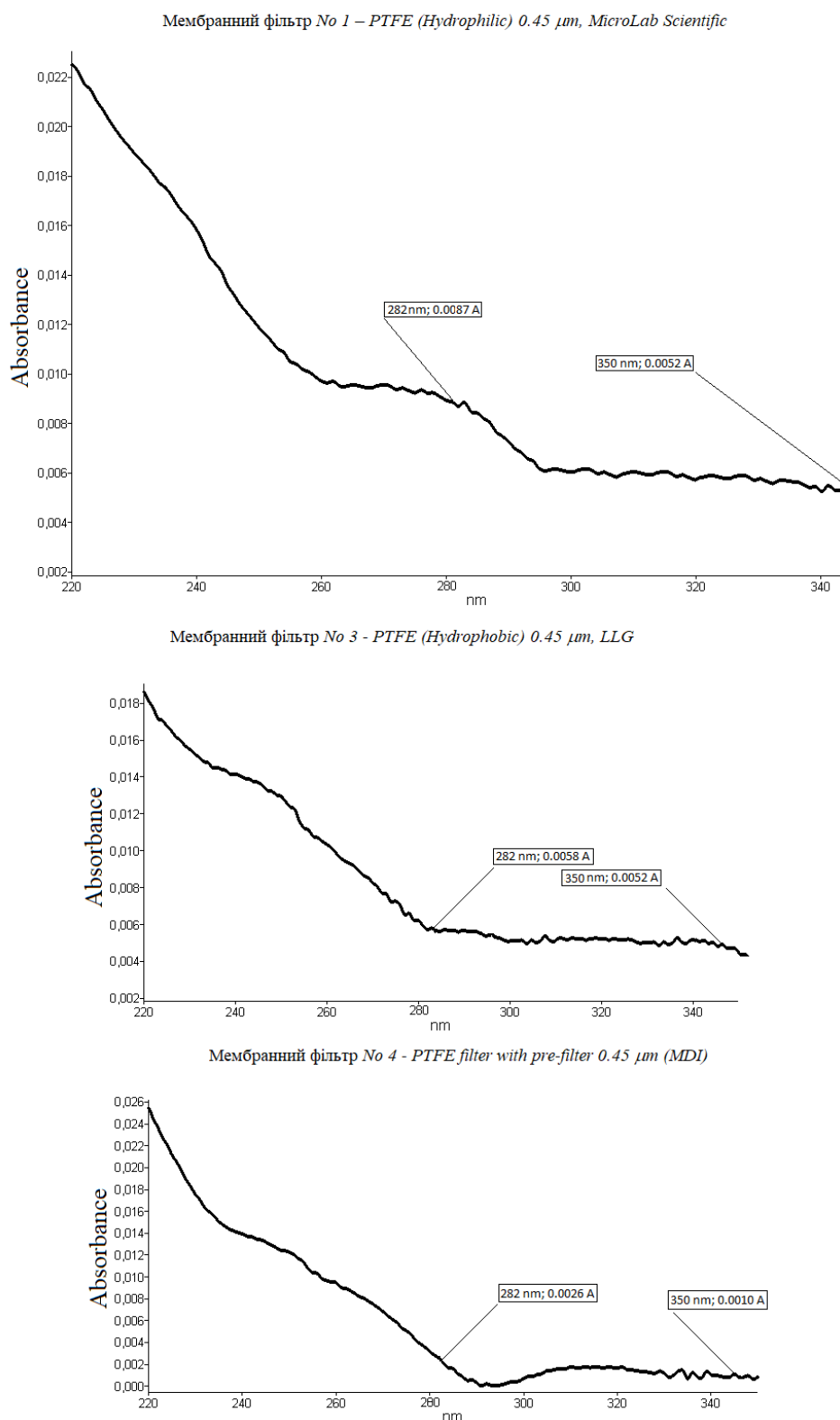


Рис. 4.3 Спектр відфільтрованого розчину плацебо, застосовуючи мембранний фільтр No 1 – PTFE (Hydrophilic) 0,45  $\mu\text{m}$ , MicroLab Scientific; No 3 - PTFE (Hydrophobic) 0,45  $\mu\text{m}$ , LLG; No 4 - PTFE filter with pre-filter 0,45  $\mu\text{m}$  (MDI) в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р.



*Етап 2.1.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл та довели до мітки 0,093 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування розчину порівняння (0,093 М).

*Етап 2.2.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл додали 100 мг плацебо (відповідає 1 таблетці) та довели до мітки 0,093 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування випробовуваного розчину (0,093 М).

*Етап 3.1.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл та довели до мітки 0,107 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування розчину порівняння (0,107 М).

*Етап 3.2.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл додали 100 мг плацебо (відповідає 1 таблетці) та довели до мітки 0,107 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування випробовуваного розчину (0,107 М).

*Етап 4.1.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл та довели до мітки 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування розчину порівняння (0,1 М).

*Етап 4.2.* Близько 5,00 г (точна наважка) робочого розчину дезлоратадину помістили в колбу на 250 мл додали 100 мг плацебо (відповідає 1 таблетці) та довели до мітки 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р для приготування випробовуваного розчину (0,1 М).

*Етап 5.* Виміряли оптичну густину поглинання отриманих розчинів за довжини хвилі 282 нм.

*Етап 6.* Перерахували оптичну густину поглинання на концентрацію 20 мкг/мл за формулою (4.7):

$$A_{\frac{20 \text{ мкг}}{\text{мл}}} = \frac{A_{\text{Отримане}}}{m_{\text{Аліквоти}}} \times m_{\text{Номінальна}}, \quad (4.7)$$

де  $A_{\text{Отримане}}$  – оптична густина поглинання приготованого розчину;

$m_{\text{Аліквоти}}$  – фактична маса аліквоти, г.

$m_{\text{Номінальна}}$  – номінальна маса аліквоти, 5 г.

Результати впливу рН розчину на оптичну густину представлено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

### Оцінка впливу рН розчину на густину поглинання дезлоратадину

Розчин	Оптична густина, А	Різниця, %
Розчин порівняння		
Розчин порівняння (0,1 М НСІ)	0,6401±0,0002	-
Розчин порівняння (0,093 М НСІ)	0,6412±0,0002	0,16 %
Розчин порівняння (0,107 М НСІ)	0,6401±0,0003	0 %
Випробовуваний розчин		
Випробовуваний розчин (0,1 М НСІ)	0,6425±0,0003	-
Випробовуваний розчин (0,093 М НСІ)	0,6415±0,0003	0,16 %
Випробовуваний розчин (0,107 М НСІ)	0,6416±0,0002	0,14 %

Розрахунок відношення максимальної різниці поглинання випробовуваних розчинів або розчинів порівняння до максимально припустимого варіювання систематичних чинників варіювання представлений в (4.8):

$$\frac{\text{Максимальна Різниця}}{\text{bias}} = \frac{0,16}{0,51} = 0,31 \quad (4.8)$$

Висновок: У відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3 тяжкість впливу встановлена, як низька – присвоєне значення 1.

#### Оцінка ризику стабільності розчинів

У відповідності до концепції ДФУ був запропонований модифікований підхід для оцінки ризику стабільності. Підхід полягає в тому, що для кожного часу вивчення стабільності готують свіжоприготований розчин порівняння, з яким порівнюють розчини, стабільність яких спостерігають. Такий підхід дозволяє встановити відсутність чи наявність ризику для будь якого періоду часу, який може вважатися критичним для лабораторії, наприклад, для розслідування невідповідності специфікації.

Критерій до невизначеності даної процедури був сформульований наступний: невизначеність повинна бути незначущою в порівнянні з максимально припустимою величиною варіювання систематичних чинників:  $\Delta_{stab} \leq 0,32 \times bias (\leq 0,164\%)$ .

Для забезпечення відповідності такому критерію прийнятності було використано:

1. Ваговий метод для приготування розчинів порівняння.
2. Аналітичні ваги з фактичною невизначеністю 0,02 мг.
3. Спектрофотометр з фактичною невизначеністю  $RSD = 0,15\%$ .
4. Вимірювання оптичної густини виконували в 5 паралельних вимірюваннях.

Процедура вивчення робасності складається з 5 етапів:

*Етап 1.* Приготування розчину порівняння та випробовуваного ваговим методом, 0 годин.

*Розчин порівняння 0.* 40 мг стандартного зразку дезлоратадину поміщають в мірну колбу 100 мл та додають 100,0 г 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р. Колбу поміщають до УЗ баня та проводять обробку протягом 15 хвилин. Після процедури при необхідності колбу охолоджують до кімнатної температури. 5,0 г отриманого розчину розводять в 100 мл 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р.

*Випробовуваний розчин 0.* 5,0 мг стандартного зразку дезлоратадину та 100 мг плацебо поміщають в мірну колбу 250 мл та додають 100 мл 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р. Колбу поміщають до УЗ баня та проводять обробку протягом 15 хвилин. Після процедури при необхідності колбу охолоджують до кімнатної температури та доводять 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р до мітки. Отриманий розчин фільтрують, використовуючи мембранний фільтр *PTFE filter with pre-filter 0,45  $\mu$ m*, відкидаючи перші 3 мл.

Вимірюють оптичну густину розчину порівняння 0; випробовуваного розчину 0 при 282 нм.

*Етап 2.* Приготування розчину порівняння ваговим методом, 5 годин.

*Розчин порівняння 5.* Готують у відповідності до процедури описаної на етапі 1.

Вимірюють оптичну густину розчину порівняння 0; випробовуваного розчину 0 та розчину порівняння 5 при 282 нм.

*Етап 3.* Приготування розчину порівняння ваговим методом, 24 години.

*Розчин порівняння 24.* Готують у відповідності до процедури описаної на етапі 1.

Вимірюють оптичну густину розчину порівняння 0; випробовуваного розчину 0 та розчину порівняння 24 при 282 нм.

*Етап 4.* Приготування розчину порівняння ваговим методом, 48 години.

*Розчин порівняння 48.* Готують відповідно до процедури, описаної на етапі 1.

Вимірюють оптичну густину розчину порівняння 0; випробовуваного розчину 0 та розчину порівняння 48 при 282 нм.

Примітка: розчини зберігають при кімнатній температурі.

Розрахунок прогнозованої невизначеності представлено в таблиці 4.7.

*Таблиця 4.7*

#### **Розрахунок невизначеності процедури вивчення стабільності**

<b>Операція</b>	<b>Невизначеність, %</b>
Взяття наважки 40 мг	0,05
Взяття наважки 100 г	0,00
Взяття наважки 5 г	0,00
<b>Операція</b>	<b>Невизначеність, %</b>
Невизначеність об'єму мірної колби 100 мл	0,10
Невизначеність спектрофотометричного вимірювання	0,11
Загальна невизначеність процедури вивчення стабільності	0,157
Критерій прийнятності	$\leq 0,164$

Вміст дезлоратадину для розчину порівняння 0 годин та випробовуваного розчину розраховували для кожної часової точки відносно свіжоприготованого розчину порівняння. Результати вмісту дезлоратадину в 0 годин приймали за 100 %, а в інших часових точках результати виражали у відсотковому співвідношенні, як різницю від 0 точки.

Розчини вважалися стабільними, за умови, виконується нерівність (4.9):

$$\Delta_{Stab} \leq |100\% - Z_N|; \quad \Delta_{Stab} \leq 0,32 \times \max \Delta_{As}, \quad (4.9)$$

Результати стабільності розчинів дезлоратадину представлені таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

### Результати вивчення стабільності розчинів дезлоратадину

Розчин	Параметр	Час, г (N)			
		0	5	24	48
Розчин порівняння	Z, %	100	100,09	99,74	100,11
	100%-Z	-	-0,09	0,26	-0,11
Випробовуваний розчин	Z, %	100	100,14	99,99	100,16
	100%-Z	-	-0,14	0,009	-0,16

Розрахунок відношення різниці поглинання випробовуваних розчинів або розчинів порівняння (між 0 та 48 годин) до максимально припустимого варіювання систематичних чинників варіювання представлений в (4.10):

$$\frac{|100\% - Z_N|}{bias} = \frac{0,16}{0,51} = 0,31 \quad (4.10)$$

Висновок: У відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3 тяжкість впливу встановлена як низька – присвоєне значення 1.

*Контрольовані чинники варіювання. Етап 2.*

Оцінка ризику впливу домішок.

Супровідні домішки також мають вплив на оптичну густину випробовуваного розчину і можуть бути причиною зміщення результатів КВ. Всі домішки, які описані в монографії «Desloratadine» [61], є технологічними та не можуть утворюватися в процесі розкладання АФІ в ГЛЗ. Експериментальні дослідження показали, що розчини випробовуваний та порівняння стабільні. Тому вплив домішок був оцінений

у відповідності до максимального вмісту згідно специфікації для тесту «Супровідні домішки».

Вміст:

- домішка В: не більше 0,3 %;
- домішка А: не більше 0,2 %;
- неспецифікована домішка: не більше 0,10 %;
- загальний вміст: не більше 0,4 %.

Поправочні коефіцієнти на відмінність в питомих показниках поглинання:

- домішка А – 1,6;
- домішка В – 1,6.

У відповідності до тексту методики тесту «Супровідні домішки» в якості рухомої фази використовують водний розчин кислоти та довжину хвилі детектування 280 нм, що є близьким до умов детектування в методиці КВ дезлоратадину в таблетках.

Враховуючи, що монографія ЄФ використовує той самий поправочний коефіцієнт для будь-якої не специфікованої домішки, як і для АФІ, тоді може бути описаний "найгірший випадок" (наприклад, ситуація, коли вміст домішок є максимальним, який відповідає специфікації, і абсорбція суми домішок максимальна за довжини хвилі детектування) наступним чином:

- сума неспецифікованих домішок 0,1%;
- сума домішок А і В 0,3 %.

Для «найгіршого випадку» вплив вмісту домішок розраховувався за формулою (4.11):

$$\begin{aligned} \text{Зміщення (вплив домішок)} &= \text{Вміст}_{\text{Неспецифікованої}} + \frac{\text{Вміст}_{\text{домішка А+домішка В}}}{\text{Поправковий коефіцієнт}} = & (4.11) \\ &= 0,1 + \frac{0,3}{1,6} = 0,29 \text{ \%} \end{aligned}$$

Розрахунок відношення «найгіршого випадку» впливу вмісту домішок до максимально припустимого варіювання систематичних чинників варіювання представлений в (4.12):

$$\frac{\text{Зміщення}}{\text{bias}} = \frac{0,29}{0,51} = 0,56 \quad (4.12)$$

Висновок: У відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3 тяжкість впливу встановлена як середня – присвоєне значення 2. В звіті з валідації надано рекомендацію для розслідування ситуація невідповідності специфікаціям (OOS) – як можливі причини некоректності результатів оцінювати фактичний вміст домішок для даної серії субстанції.

#### Класифікація ризику чинників варіювання

Третій етап аналізу ризиків є оцінка значущості впливу чинників варіювання. Значущість впливу розраховувалась множенням значення вірогідності та тяжкості впливу. Класифікація ризиків приведена в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9.

#### Класифікація ризиків

Чинник варіювання	Значущість впливу
Контрольовані чинники варіювання	
<i>Невизначеність мірних колб</i>	Висока (3) x Середня (2) = 6 (Жовта зона)
<i>Невизначеність мірних піпеток</i>	
<i>Невизначеність від роботи аналітика в стандартизованих операціях «нормальної аналітичної практики»</i>	
<i>Невизначеність аналітичних ваг</i>	
<i>Невизначеність спектрофотометру</i>	
<i>Вплив супровідних домішок</i>	Середня (2) x Середня (2) = 4 (Зелена зона)
Експериментальні чинники варіювання	
<i>Вплив рН розчинів</i>	Висока (3) x Низька (1) = 3 (Зелена зона)
<i>Стабільність розчинів</i>	Висока (3) x Низька (1) = 3 (Зелена зона)
Шумові чинники варіювання	
<i>Ефективність фільтрування</i>	Середня (2) x Дуже висока (10) = 20 (Червона зона)

Класифікація ризиків встановила наявність одного неприйняттого ризику (червона зона) – ефективність фільтрування та одного значущого чинника варіювання (жовтої зони).

Ризик червоної зони необхідно було мінімізувати шляхом вибору мембранного фільтру *PTFE filter with pre-filter 0,45 μm*, як основного, який показав свою придатність і величина впливу від поглинання плацебо для якого становить в середньому 0,36 %.

Перерахунок відношення поглинання плацебо від вибраного мембранного фільтру *PTFE filter with pre-filter 0,45 μm* до максимально припустимого варіювання систематичних чинників варіювання представлений в (4.13):

$$\frac{Placebo}{bias} = \frac{0,36}{0,51} = 0,7 \quad (4.13)$$

У відповідності до приведеної класифікації оцінки тяжкості впливу від чинників варіювання в таблиці 4.3 тяжкість впливу встановлена, як висока – присвоєне значення 3.

В такому випадку значущість ризику було перераховано в (4.14):

$$\text{Значущість впливу} = \text{Середня (2)} \times \text{Висока (3)} = 6 \text{ (Жовта зона)} \quad (4.14)$$

Вплив значущих чинників варіювання «жовтої зони» можна приймати, проте необхідно розробити відповідну стратегію контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

Висновки:

1. Ризик невизначеності пробопідготовки класифікований як значущий «жовтої зони», на першому етапі його приймають, тому що лабораторія контролює дані чинники варіювання через процедури верифікації та кваліфікації обладнання. Проте, на етапі валідації буде перевірено вплив від контрольованих чинників варіювання, як порівняння фактичної невизначеності результатів аналізу з прогнозованим значенням.

2. Ризик ефективності фільтрування класифікований як значущий «жовтої зони», для контролю впливу якого була розроблена відповідна стратегія контролю.



#### 4.1.5 Уточнення Стратегії контролю

У відповідності до проведеної оцінки ризиків та зроблених висновків щодо значущості їх впливу розробляються процедури контролю за такими ризиками. Мета процедур контролю за ризиками – це підтвердження, що вплив ризику знаходиться на прийнятному рівні під час рутинного аналізу. Застосовуючи принципи керівництва ІСН Q9, зусилля контролю за ризиком повинно бути пропорційне до його значущості (величині впливу).

На етапі розробки та розуміння аналітичної процедури було ідентифіковано та оцінено ризики попереднього дизайну. Ризики були класифіковані як значущі та незначущі в залежності від величини впливу на результати аналізу. За допомогою оптимізації параметрів аналітичної процедури вплив значущих ризиків було мінімізовано, проте, для моніторингу за ними та підтвердження валідованого статусу аналітичної процедури протягом рутинного використання, потрібно було розробити метрологічну процедуру контролю якості як частину постійної верифікації аналітичної процедури.

##### *Процедура контролю ефективності фільтрування*

На етапі розробки аналітичної процедури встановлено, що однакові за технічними характеристиками мембранні фільтри (матеріал – PTFE, розмір пор – 0,45 мкм) від різних виробників можуть бути неприйнятними для використання через «проскок» частини компонентів крізь фільтр. Даний ризик був мінімізований шляхом кваліфікації мембранного фільтру *PTFE filter with pre-filter 0,45 μm*, який показав свою придатність для АТР.

Проте, беручи до уваги високу потенційну значущість впливу на результати аналізу (систематичне завищення результатів КВ на 1 % і більше), що потенційно може скривати брак продукції, була розроблена відповідна процедура контролю якості. Оцінка ризику ефективності фільтрування встановила, що причиною опалесценція розчину є «проскок» частини компонентів плацебо, і як наслідок, систематичне завищення результатів.

Це дозволило розробити метрологічно обґрунтовану процедуру контролю якості результатів, яка спирається на АТР. Для контролю ризику «проскоку»

фільтру додатково вимірюють густину поглинання випробовуваного розчину у видимій частині спектру (350 нм).

Розраховують систематичний вплив неефективного фільтрування за формулою (4.15):

$$Placebo = \frac{A_{350nm}}{A_{282nm}(100\%)} \quad (4.15)$$

де  $A_{350nm}$  – оптична густина поглинання випробовуваного розчину при 350 нм;

$A_{282nm}(100\%)$  – номінальна оптична густина поглинання розчину порівняння, з концентрацією дезлоратадину 20 мкг/мл при 282 нм.

У відповідності до максимально припустимого систематичного зміщення результатів аналізу, приведеного в АТР (табл. 4.1) розраховано критерій прийнятності для оптичної густини поглинання випробовуваного розчину при 350 нм (4.16):

$$\begin{aligned} \max A_{350nm} &= bias \times A_{282nm}(100\%); \\ \max A_{350nm} &= 0,51 \times 0,6447 = 0,0032 \end{aligned} \quad (4.16)$$

де  $A_{282nm}(100\%)$  – оптична густина поглинання розчину порівняння, з концентрацією дезлоратадину (20 мкг/мл) при 282 нм (Додаток Г).

Невідповідність критерію прийнятності буде свідчити про «проскок» через фільтр, і як наслідок, присутність систематичного завищення результатів аналізу. В такому випадку необхідно буде замінити тип фільтру, наприклад, на кваліфікований «PTFE+prefilter» з розміром пор 0,45 мкм.

## 4.2 Попереднє проведення валідації

Валідація розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури з доведеною відповідністю призначенню та оціненими ризиками ідентифікованих чинників варіювання була проведена у відповідності до керівництва ІСН [89], застосовуючи підхід ДФУ, як метрологічний інструмент для формулювання критеріїв прийнятності.

Попередня валідація аналітичної процедури була виконана в декілька етапів:

1. Застосування підходу ДФУ для розробки критеріїв прийнятності валідаційних параметрів аналітичної процедури.

2. Розрахунок прогнозованого значення невизначеності та відповідних валідаційних параметрів аналітичної процедури для кожного експерименту, використовуючи рекомендації щодо нормальної аналітичної практики.

3. Оцінка фактичного впливу контрольованих, експериментальних чинників варіювання, застосовуючи модельні розчини, для виключення можливого впливу шумових чинників варіювання, які пов'язані з об'єктом аналізу (однорідність зразку).

4. Встановлення наявності чи відсутності додаткових чинників варіювання, які не були враховані на етапі розробки та розуміння аналітичної процедури, шляхом дворівневої перевірки фактичної невизначеності з прогнозованим значенням та максимально припустимим.

5. У випадку виявлення додаткових чинників варіювання оцінка значущості їхнього впливу та пропозиції наступних дій щодо оцінки та мінімізації їх впливу.

#### 4.2.1 Розробка критеріїв прийнятності валідаційних параметрів аналітичної процедури

Виходячи з вимог до цільової невизначеності було розроблено критерії прийнятності до валідаційних характеристик, які рекомендовано оцінити у відповідності до керівництва ІСН Q2:

- Лінійність.
- Прецизійність.
- Правильність.
- Внутрішньолабораторна прецизійність.

Для перевірки наявності чи відсутності додаткових чинників варіювання, які не були враховані на етапі розробки та розуміння аналітичної процедури, було розраховано прогнозовані значення валідаційних параметрів для кожного валідаційного експерименту. Процедура приготування модельних розчинів описана

в пункті 4.2.2. Прогнозоване значення включає максимальну амплітуду варіювання всіх ідентифікованих чинників варіювання.

Розраховані прогнозовані значення валідаційних параметрів та критерії прийнятності, розраховані у відповідності до підходу ДФУ, зазначені в таблиці 4.10

Таблиця 4.10

**Прогнозовані значення валідаційних характеристик та розраховані критерії прийнятності у відповідності до ДФУ**

Валідаційна характеристика	Валідаційний параметр	Критерії прийнятності розраховані у відповідності до ДФУ		Прогнозоване значення, $\Delta_{\text{progn}}$
		Статистична незначущість	Практична незначущість	
Лінійність	$s_0$	$\leq 0,84$	Не застосовується	0,28
	Коефіцієнт кореляції $R_c$	$\geq 0,9991$	Не застосовується	Не застосовується
	Вільний член $a$	$\leq  1,14 $	$\leq  1,71 $	Не застосовується
Правильність (з лінійності)	$ Z_{\text{cp}} - 100 $	$\leq 0,185$	$\leq 0,51$	Не застосовується
Прецизійність (з лінійності)	$\Delta_Z$	$\leq 1,6$	Не застосовується	0,83
Внутрішньо-лабораторна прецизійність	$\Delta_{\text{intra}}$	$\leq 1,6$	Не застосовується	0,76

4.2.2 Оцінка фактичного впливу від контрольованих та експериментальних чинників варіювання

Для оцінки фактичного впливу від контрольованих та експериментальних чинників варіювання було застосовано об'єднаний експеримент для вивчення

лінійності / правильності / прецизійності. Для цього ваговим методом було приготовано 9 модельних розчинів з вмістом дезлоратадину 70 – 130 % відносно номінального значення. Детальний опис приготування розчинів зазначений у відповідному експерименті.

#### 4.2.2.1 Визначення лінійності аналітичної процедури

Для визначення лінійності аналітичної процедури використовували наступну процедуру в декілька етапів:

*Етап 1. Приготування розчинів.*

*Розчин порівняння.* Готують у відповідності до попереднього дизайну аналітичної процедури.

*Вихідний розчин.* Зважують пусту мірну колбу об'ємом 50 мл. Близько 50 мг (точна наважка) стандартного зразку дезлоратадину поміщають в мірну колбу. Додають 30 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та поміщають до УЗ бані на 15 хвилин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та доводять до мітки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої. Зважують колбу з розчином. Розраховують концентрацію дезлоратадину за формулою (4.17)

$$C_{\text{вихідного розчину}} = \frac{m_0}{m_2 - m_1} \quad (4.17)$$

де  $m_0$  – маса стандартного зразку, мг;

$m_1$  – маса пустої колби, г;

$m_2$  – маса колби з розчином, г.

$C_{\text{вихідного розчину}}$  – концентрація дезлоратадину у вихідному розчині, мг/г.

*Модельний розчин X (відповідної концентрації 70; 75; 80; 90; 100; 110; 120; 125; 130 %).* X % від 5 г вихідного розчину та 100 мг плацебо поміщають в мірну колбу об'ємом 250,0 мл. Додають 200 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та поміщають до УЗ бані на 15 хвилин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та доводять до мітки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Отриманий розчин фільтрують через PTFE фільтр з розміром пор 0,45 мкм відкидаючи при цьому перші 3 мл.

*Етап 2.* Розраховані значення введеного ( $X_i$ ) та знайденого ( $Y_i$ ) вмісту дезлоратадину в модельних розчинах представлено в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

### Введений та знайдений вміст дезлоратадину

№ модельного розчину	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Концентрація АФІ, мкг/мл	14,076	15,999	16,925	18,039	20,143	21,771	23,294	24,296	26,271
Вміст введений ( $X_i$ ), %	66,24	75,29	79,65	84,89	94,79	102,45	109,62	114,33	123,63
А, середнє з 3 вимірювань	0,455	0,515	0,545	0,582	0,650	0,701	0,754	0,779	0,849
Вміст знайдений ( $Y_i$ ), %	66,42	75,18	79,56	84,96	94,84	102,38	110,12	113,67	123,89

*Етап 3.* Розрахунок лінійної регресії ( $Y_i$ ) від ( $X_i$ ) за методом найменших квадратів (4.18) для значень, представлених в (табл. 4.11):

$$Y_i = a + b \times X_i, \quad (4.18)$$

де  $Y_i$  – знайдена концентрація дезлоратадину в модельних розчинах;

$X_i$  – введена концентрація дезлоратадину в модельних розчинах;

$a$  – вільний член рівняння лінійної регресії;

$b$  – тангенс кута нахилу прямої лінійної регресії.

Графік лінійної регресії між нормалізованими координатами введеного вмісту ( $X$ ) та знайденого вмісту ( $Y$ ) в модельних розчинах дезлоратадину представлено на рис. 4.4.

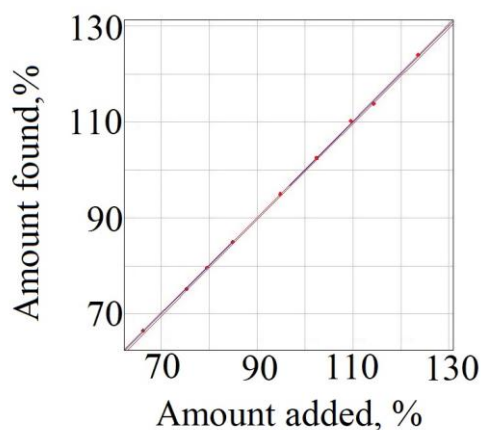


Рис. 4.4 Лінійна залежність в нормалізованих координатах введеного вмісту (X) та знайденого вмісту (Y) для модельних розчинів дезлоратадину

Оцінка параметрів лінійності представлена в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

### Параметри лінійності

Параметр*	b	a	S <sub>a</sub>	SD <sub>0</sub>	SD <sub>range</sub>	R <sub>c</sub>
Значення	0,9997	0,045	0,60	0,34	20,16	0,9998

\*у відповідності з рекомендаціями ДФУ

#### 4.2.2.2 Визначення прецизійності аналітичної процедури

Для вивчення прецизійності аналітичної процедури з даних лінійності (табл. 4.11) було розраховано значення «Вилучення»  $Z_i$  та фактичну невизначеність результатів аналізу модельних розчинів  $\Delta_Z$  (4.19).

$$\Delta_Z = t(\alpha_1 = 0,05; g - 1) \times SD_Z = 1,8595 \times SD_Z, \quad (4.19)$$

де  $SD_Z$  – стандартне відхилення для розрахованих значень «Вилучення»  $Z_i$  (табл 4.13).

Результати оцінки «Вилучення» та розрахунок фактичної невизначеності аналітичної процедури представлені в таблиці 4.13.

### Результати оцінки «Вилучення» та фактична невизначеність результатів

Моделльний розчин	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вилучення ( $Z_i$ )	99,86	99,89	100,09	100,05	99,94	100,46	99,42	100,21	100,28
$SD_z = 0,30 \%$ ;					$\Delta_z = 0,55 \%$				

#### 4.2.2.3 Визначення правильності аналітичної процедури

Для вивчення правильності аналітичної процедури з даних лінійності (табл. 4.11; 4.13) було розраховано середнє значення вилучення  $\bar{Z}$ , різницю  $\delta$  середнього значення вилучення та номінального значення (100 %) за формулою (4.20).

$$\delta = |\bar{Z} - 100| \quad (4.20)$$

де  $\bar{Z}$  – середнє значення вилучення.

Результати оцінки правильності аналітичної процедури представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

#### Результати правильності аналітичної процедури

$\bar{Z}$	100,02
$\Delta$	0,02

#### 4.2.2.4 Визначення внутрішньолабораторної прецизійності аналітичної процедури

Для вивчення внутрішньолабораторної прецизійності один й той самий зразок розтертих таблеток, отриманий з 20 таблеток дезлоратадину, було аналізовано в  $m = 2$  різних дня. Приготовано  $n = 6$  незалежних випробовуваних розчинів і



проведено тест КВ, при цьому варіюючи фактори, які потенційно могли впливати на прецизійність (різне обладнання, аналітики, дні).

*Етап 1. Приготування зразка розтертих таблеток.*

20 таблеток дезлоратадину було розтерто до утворення візуально однорідного зразка розтертих таблеток. Розтирання проводив розробник аналітичної процедури протягом 15 хвилин.

*Етап 2. Аналіз випробовуваних розчинів в 1-ий день аналізу.*

Розробник аналітичної процедури у відповідності до тексту попереднього дизайну аналітичної процедури приготував 6 випробовуваних розчинів та виконав КВ.

*Етап 3. Аналіз випробовуваних розчинів в 2-ий день аналізу.*

Незалежний хімік аналітик у відповідності до тексту попереднього дизайну аналітичної процедури приготував 6 випробовуваних розчинів з того самого зразку розтертих таблеток та виконав КВ, при цьому застосовуючи інше аналітичне обладнання (ваги, рН метр, спектрофотометр, мірний посуд).

Результати внутрішньолабораторної прецизійності представлені в таблиці 4.15.

*Таблиця 4.15*

### Результати правильності аналітичної процедури

Знайдений вміст дезлоратадину, мг		
День 1-ий		День 2-ий
100,84		100,74
100,53		100,41
100,76		100,51
100,78		100,41
100,80		100,40
100,85		100,47
$SD_{Z-intra} = 0,184$	$t(\alpha_1 = 0,05; f = 11) = 1,7956$	$\Delta_{intra} = 0,33$

### 4.2.3 Виявлення додаткових чинників варіювання

Для перевірки наявності додаткових чинників варіювання, які не були враховані на етапі розробки та розуміння аналітичної процедури, було застосовано наступний дизайн експерименту:

1. Приготовано модельні розчини дезлоратадину у відповідному концентраційному діапазоні, для виключення впливу нестандартизованого джерела невизначеності (об'єкту аналізу).

2. Розраховано значення відповідних валідаційних параметрів для кожної валідаційної характеристики.

3. Встановлено наявність чи відсутність додаткових чинників варіювання, які не були враховані на етапі розробки та розуміння аналітичної процедури, шляхом дворівневої перевірки фактичної невизначеності з прогнозованим значенням та максимально припустимим:

- Якщо фактичне значення валідаційного параметру, оціненого з результатів аналізу модельних розчинів, не перевищує прогнозоване значення – це означає, що контрольовані чинники варіювання були ідентифіковані правильно та вони знаходяться під контролем.

- Якщо фактичне значення валідаційного параметру, оціненого з результатів аналізу модельних розчинів, більше, ніж прогнозоване значення, але менше за відповідний критерій прийнятності, розрахований у відповідності до підходу ДФУ – це означає, що виявлено новий чинник варіювання, або ідентифіковані не знаходяться під контролем. В такому випадку, ризик невідповідності АТР ідентифіковано, але він кваліфікований як середній. Для даного чинника варіювання необхідно розробити відповідну стратегію контролю для забезпечення відповідності АТР протягом рутинного використання.

- Якщо фактичне значення валідаційного параметру оціненого з результатів модельних розчинів більше, ніж відповідний критерій прийнятності, розрахований у відповідності до підходу ДФУ – це означає, що виявлено новий значущий чинник варіювання, вплив якого необхідно мінімізувати.

Зведена оцінка валідаційних параметрів прогнозовані значення валідаційних характеристик з критеріями прийнятності, розрахованих у відповідності до підходу ДФУ, зазначена в таблиці 4.16

Таблиця 4.16

**Результати оцінки валідаційних параметрів, прогнозовані значення та критерії прийнятності**

Валідаційна характеристика	Валідаційний параметр	Критерії прийнятності розраховані у відповідності до ДФУ		Прогнозоване значення, $\Delta_{\text{progn}}$	Фактичне значення
		Статистична незначущість	Практична незначущість		
Лінійність	$s_0$	$\leq 0,84$	Не застосовується	0,28	0,34
	Коефіцієнт кореляції $R_c$	$\geq 0,9991$	Не застосовується	Не застосовується	0,9998
	Вільний член $a$	$\leq  1,14 $	$\leq  1,71 $	Не застосовується	0,045
Правильність (з лінійності)	$ Z_{cp} - 100 $	$\leq 0,185$	$\leq 0,51$	Не застосовується	0,02
Прецизійність (з лінійності)	$\Delta_z$	$\leq 1,6$	Не застосовується	0,97	0,55
Внутрішньо-лабораторна прецизійність	$\Delta_{\text{intra}}$	$\leq 1,6$	Не застосовується	0,76	0,33

**Висновки:**

1. Валідаційні параметри, які характеризують лінійність аналітичної процедури (залишкове стандартне відхилення  $s_0$ ; коефіцієнт лінійної кореляції  $R_c$ ; вільний член (а) рівняння лінійної регресії) відповідають розрахованим критеріям прийнятності у відповідності до ДФУ.

Вільний член (а) рівняння лінійної регресії статистично незначуще відрізняється від 0. Це підтверджує відсутність ризику систематичного зміщення

результатів аналізу, викликане чинниками варіювання, які були ідентифіковані та оцінені під час розробки та розуміння аналітичної процедури.

2. Значення залишкового стандартного відхилення становить 0,34 %, що відповідає критерію практичної незначущості 0,84 %, проте не відповідає прогнозованому значенню 0,28 %. Виявлено новий чинник варіювання, який є статистично значущим для прогнозованого значення, через що необхідно провести додаткове вивчення прецизійності аналітичної процедури в процесі фармацевтичної розробки і потім при рутинному використанні.

3. Прецизійність аналітичної процедури (викликана контрольованими чинниками варіювання) відповідає сформульованим критеріям прийнятності у відповідності до ДФУ.

Невизначеність результатів аналізу модельних розчинів менша, ніж прогнозоване значення. Тобто контрольовані чинники варіювання (мірний посуд, аналітичні інструменти) знаходяться під контролем та відповідають специфікації, нове джерело невизначеності не було виявлено.

4. Правильність результатів аналізу модельних розчинів відповідає критерію статистичної незначущості. Це підтверджує відсутність ризику систематичного зміщення результатів аналізу, викликане чинниками варіювання, які були ідентифіковані та оцінені під час розробки та розуміння аналітичної процедури.

5. Внутрішньолабораторна прецизійність, оцінена варіюючи дні аналізу, аналітиків та обладнання, менша ніж прогнозоване значення. Це означає, що нове джерело невизначеності не було виявлено.

#### Висновки до розділу 4

1. У відповідності зі запропонованою концепцією проведені розробка і попередня валідація методики КВ дезлоратадину.

2. Сформульовано призначення методики, виходячи з якого встановлено цільовий профіль методики.

3. Виходячи з попередніх знань і спираючись на результати експерименту розроблено попередній дизайн методики.

4. Прогноз невизначеності продемонстрував, що варіювання від контрольованих чинників знаходиться в припустимих межах.

5. Виходячи з теоретичного розуміння методики була проведена ідентифікація та класифікація чинників варіювання (CNX), і їх аналіз ризиків. Було проведено експериментальне вивчення відповідних чинників варіювання і уточнені параметри методики / розроблена стратегія контролю.

6. Проведена валідація по валідаційним характеристикам лінійність, правильність і прецизійність (в одному експерименті) та внутрішньолабораторна прецизійність у відповідності з рекомендаціями ДФУ. Всі валідаційні критерії відповідають рекомендованим.

7. Також для кожного валідаційного експерименту було розраховано прогнозоване значення невизначеності. Для валідаційної характеристики Лінійність залишкове стандартне відхилення  $s_0$ , яке характеризує прецизійність методики, перевищує прогнозоване значення, ризик класифіковано як середній. Необхідно провести вивчення цього нового / ідентифікованого чинника варіювання, який знаходиться не під контролем, з результатів подальшої валідації і з результатів використання методики в фармацевтичній розробці.

8. Результати досліджень реалізовані як «Стандартизована процедура розробки методики аналізу».

9. Розроблено власний підхід до аналізу ризиків методики кількісного визначення, який базується на вимогах до цільової невизначеності та величини варіювання систематичних чинників.

10. Продемонстровано стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики кількісного визначення, яка поєднує принципи «Life Cycle» та метрологічну концепцію ДФУ на прикладі розробки методики КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою.

*Деякі результати досліджень, що містяться в розділі, наведено в публікаціях [76, 79, 81] відповідно до списку використаних джерел.*

76 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty

concept of the state pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. №6. P. 74 – 87. (Особистий внесок – розробка дизайну аналітичної процедури, розробка плану та дизайну експерименту валідації аналітичної процедури, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

79 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Validation of the procedure for spectrophotometric determination of desloratadine in tablets in accordance with the uncertainty concept. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences, Goa, India, 22 – 23 October 2018*. P. 170.

81 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the desloratadine assay procedure: assessment of variation sources. *Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием): материалы республиканской научно-практической конференции*. м. Ташкент, 3 октября 2017. С. 9 – 10.

## РОЗДІЛ 5

### ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ВАРІЮВАННЯ

Оцінка якості дозованих ЛЗ обов'язково включає оцінку двох різноспрямованих аспектів:

- оцінка «середнього значення» вмісту АФІ для всієї серії (показник КВ);
- оцінка варіювання між дозами ЛЗ (показник ОДО).

Ці показники є взаємно пов'язаними. Так, результат КВ залежить від фактичного варіювання між одиницями дозованого ЛЗ, оскільки для аналізу відбирається вибірка з декількох одиниць ЛЗ. Відповідність вимогам ОДО в свою чергу залежить від середнього вмісту АФІ для серії, оскільки відхилення розраховуються від номінального значення або від «зміщеного» значення, якщо зсув перевищує 1,5%, що визначається по результату КВ.

Вимоги до ОДО стандартизовані на фармакопейному рівні. При цьому жорстко стандартизована вибірка (10 одиниць ЛЗ на першій стадії і 30 одиниць на другій стадії) і максимально припустиме варіювання. Однак на середнє значення обмеження не накладаються. Вимоги до КВ стандартизовані на рівні реєстрації в ЄС ( $\pm 5\%$  приймається по замовченню) [90]. Однак вибірка, яку використовують для одержання усередненого результату, не стандартизована. Використання саме представницької вибірки для КВ є важливим метрологічним питанням, оскільки показник ОДО допускає варіювання вмісту АФІ між одиницями ЛЗ щонайменше в 3 рази більше (15% для першої стадії), ніж відхилення результатів КВ від номінального вмісту (5%).

Стандартною практикою є використання 20 одиниць ЛЗ для одержання усередненої проби для КВ, але в фармакопейних монографіях зустрічаються приклади використання і меншої кількості одиниць (мінімально 5) або вказівка «використовувати необхідну кількість» [75]. Наскільки нам відомо, метрологічно обґрунтовані критерії визначення необхідної кількості одиниць ЛЗ для проведення КВ відсутні. Відзначимо, що в деяких випадках одержання усередненого зразку з необхідної кількості одиниць ЛЗ може бути проблематичним. В такому разі випробовуваний розчин може бути приготований з необхідної кількості одиниць ЛЗ без одержання усередненого зразку, з якого відбирають необхідну наважку. Однак

використання необхідної кількості одиниць ЛЗ цілком може призводити до неприйнятно великих об'ємів першого розведення випробовуваного розчину. Результати КВ також можуть бути розраховані з результатів ОДО. Однак питання, чи коректно розраховувати результат для КВ з першої стадії ОДО (тобто з 10 одиниць ЛЗ), також залишається невирішеним. Таким чином, визначення необхідної кількості одиниць ЛЗ для одержання коректних результатів КВ (Стратегія усереднення) є важливим практичним питанням, яке не мало метрологічно обґрунтованого рішення.

Необхідно відзначити, що сумлінного виробника цікавить забезпечення якості шляхом встановлення гарантуючих специфікацій [91]. Спираючись на метрологічну концепцію ДФУ, такі рекомендації надані для КВ [92, 93] і для ОДО [35, 94]. Однак використання гарантуючих специфікацій не було проаналізовано з позиції концепції ДФУ:

- чи є ці вимоги до КВ і ОДО взаємно не суперечливими;
- яким вимогам повинні відповідати характеристики технології (середнє значення вмісту АФІ та варіювання між одиницями ЛЗ) і чи є вони реально досяжними.

Треба відзначити, що у відповідності з підходом ДФУ, використання «гарантуючих» специфікацій не призводить до посилення вимог до невизначеності результатів аналізу – це призводить до певних вимог до саме технологічного варіювання [91]. Крім того, можна бачити, що характеристики технології впливають на дизайн методики КВ (стратегія усереднення) і на стратегію забезпечення якості ЛЗ при виконанні аналізу в іншій лабораторії (використання «гарантуючих» специфікацій). Таким чином, вивчення деяких аспектів технологічного варіювання пов'язано з розробкою методик для КВ і ОДО.

Тому метою цього розділу є вирішення сформульованих вище проблем:

- вивчення теоретичних аспектів взаємної узгодженості вимог КВ, ОДО і можливостей технології (включаючи використання гарантуючих специфікацій);
- вивчення характеристик конкретної технології одержання таблеток дезлоратадину для уточнення стратегії усереднення для КВ і вивчення ризиків невідповідності специфікаціям по показникам КВ і ОДО.



5.1 Теоретичні аспекти взаємної узгодженості вимог кількісного визначення, однорідності дозованих одиниць та технології виробництва

### 5.1.1 Оцінка фактичних можливостей технології виробництва ТДЛЗ

З метрологічної точки зору основне призначення тесту ОДО – це підтвердження, що генеральне значення  $RSD$  для АФІ між одиницями ТДЛЗ не перевищує 10% [95]. Таким чином, генеральне значення  $RSD = 10\%$  можна вважати максимально припустимим для любого ГЛЗ, оскільки всі ГЛЗ повинні витримувати вимоги до ОДО.

Представлений звіт вивчення однорідності ТДЛЗ, виконаний в Product Quality Research Institute [96], дозволив зробити аналіз типового варіювання для сучасного рівня технології, вираженого як  $RSD$  вмісту АФІ між одиницями ТДЛЗ [97].  $RSD > 5\%$  притаманний тільки для ГЛЗ, для яких існують об'єктивні проблеми забезпечення однорідності в технології їх виробництва. Медіана для значень  $RSD$ , наведених у звіті [96], складає близько 2 % [91]. Тому ми кваліфікуємо технологію, яка забезпечує  $RSD \leq 2\%$ , як «безпроблемну». Отже, «безпроблемна» технологія забезпечує значено менше значення, ніж гранично допустиме 10 %.

Висновок: Технологія виробництва, яка забезпечує однорідність АФІ між одиницями ГЛЗ  $RSD \leq 2\%$  класифікується як «безпроблемна».

### 5.1.2 Розробка підходу до стратегії усереднення

У відповідності до проведеного аналізу літературних джерел встановлено наявність публікацій [98, 99], де розглядається питання стратегії усереднення, як окремий аспект забезпечення якості, а саме – оптимізація сумарної невизначеності результату аналізу за рахунок встановлення числа повторних вимірювань та мінімальної кількості одиниць ТДЛЗ для приготування проби, яку аналізують. Недолік такого підходу полягає у відсутності взаємозв'язку з шириною допусків вмісту КВ, і як наслідок відсутності врахування ризику прийняття хибного рішення відповідності специфікації.

Нами було проведено аналіз стратегії усереднення для ТДЛЗ з використанням метрологічної концепції ДФУ [91, 97], Для тесту ОДО [100] приймальне число Acceptance Value = 15 % (AV) фактично представляє собою довірчий інтервал, в межах якого з надійністю 95 % знаходяться результати визначення діючої речовини в індивідуальних одиницях ТДЛЗ [101]. Тоді, якщо дозований ЛЗ відповідає вимогам ОДО, використання для КВ «традиційної» вибірки з 20 одиниць призводить до наступного максимального варіювання за рахунок технології:

$$\begin{aligned} \max\Delta_{\text{Sampling}} &= \frac{AV}{\sqrt{n}}; \\ \max\Delta_{\text{Sampling}} &= \frac{15}{\sqrt{20}} = 3,35\% \end{aligned} \quad (5.1)$$

де  $AV$  – максимально припустиме значення  $AV$  для тесту ОДО [117];

$n$  – кількість одиниць ТДЛЗ взятих для усереднення (традиційно 20 одиниць).

Фактичне варіювання результатів КВ є специфічним для конкретного ТДЛЗ, отриманого по конкретній технології. В будь якому випадку для відповідності тесту ОДО генеральне  $RSD$  не повинно перевищувати 10% [94, 95]. Фактичне варіювання результатів КВ можна оцінити за наступною формулою (5.2):

$$\text{fact}\Delta_{\text{Sampling}} = \frac{RSD_{\text{технологічного варіювання}} \times t(\alpha; n-1)}{\sqrt{n}} \quad (5.2)$$

де  $RSD_{\text{технологічного варіювання}}$  – оцінене значення технологічного варіювання;

$t$  – відповідний критерій Стюдента;

$n$  – кількість одиниць ТДЛЗ взятих для усереднення.

Умову коректної стратегії усереднення можна сформулювати наступним чином: при виконанні тесту КВ значення  $\text{fact}\Delta_{\text{Sampling}}$  не повинне перевищувати  $\max\Delta_{\text{Sampling}}$  (3,35 %). Як результат, було сформульовано вимоги до генерального значення  $RSD$ , виходячи з мінімальної кількості одиниць ТДЛЗ, з яких коректно розраховувати результат КВ (табл. 5.1).

**Вимоги до фактичного значення генерального *RSD* для результатів КВ в залежності від числа одиниць дозованого ЛЗ, які використовуються для КВ**

Число таблеток (n), яке використовується для тесту КВ	Вимоги до фактичного значення генерального <i>RSD</i>
30	10,8
20	8,7
10	5,8
5	3,5

**Висновки:**

1. Розрахунок КВ із тесту ОДО для 30 одиниць в будь-якому випадку є метрологічно коректним без оцінки фактичного технологічного варіювання.

2. Застосування традиційної вибірки для усереднення значень КВ (20 одиниць) вимагає більш високих вимог до генерального *RSD* (8,3 %) в порівнянні з вимогами тесту ОДО (10 %).

3. Використання результатів ОДО (меншої кількості одиниць, ніж 30) для розрахунку тесту КВ, потребує метрологічної обґрунтованості та встановленню значення фактичного генерального *RSD*.

4. Використання результатів ОДО з 10 одиниць для розрахунку значення КВ є коректним при умові, якщо  $RSD \leq 5,8 \%$  (є відповідним для «безпроблемних» технологій, однак потребує експериментального підтвердження).

5. Якщо фактичне значення  $RSD \leq 3,5 \%$ , теоретично можна використовувати 5 таблеток, проте необхідно додатково оцінити ризик непередставницької вибірки.

6. Використання менше 5 одиниць є некоректним, тому що така кількість не відображає варіювання вмісту АФІ між одиницями ТДЛЗ для всієї серії [95].

7. Аналіз стратегії усереднення на базі концепції ДФУ виявляє наступну проблему. Коли розробляється методика КВ, відсутня промислова серія ГЛЗ, для якої потрібно знати генеральне *RSD*, щоб коректно розробити стратегію усереднення для методики КВ. Таким чином, необхідно розробити підхід до прогнозу варіювання для промислової серії ГЛЗ.

### 5.1.3 Аналіз взаємної узгодженості тестів КВ та ОДО для ТДЛЗ

В загальному тексті ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>» (ДФУ 2.2) в розділі 6.3.3. «Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць» фактично зводиться «бюджет» для головних чинників варіювання – пов’язаних з технологією та методикою аналізу. Однак при цьому в явному вигляді не проводиться аналіз взаємної узгодженості тестів КВ і ОДО.

Виходячи з вимог до цільової невизначеності КВ (1,6%) і вимог до ОДО (3,35%, формула 5.1), сумарне варіювання буде складати:

$$\max\Delta_{\Sigma} = \max\Delta_{As} + \max\Delta_{Sampling} = 3,35\% + 1,6\% = 4,95\% \quad (5.3)$$

де  $\max\Delta_{\Sigma}$  – сумарне варіювання;

$\max\Delta_{As}$  – максимально припустима невизначеність аналітичної процедури у відповідності до АТР;

$\max\Delta_{Sampling}$  – максимальне варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ рахунок технології.

У цьому випадку використовується не сума квадратів, а сума. Це пов’язано з тим, що при проведенні аналізу в іншій лабораторії фактичне технологічне варіювання є невідомим і виступає як систематичний зсув, який не може бути зменшений за рахунок методики аналізу.

Висновки:

1. Вимоги до КВ з межами вмісту  $\pm 5\%$  та вимоги до ОДО є взаємно несуперечливими, тому що сумарне варіювання, оцінене виходячи з максимально припустимих вимог до ОДО та КВ, не перевищує ширину специфікацій.

2. «Гарантуючі» межі специфікації при випуску продукції, які враховують технологічне варіювання, не можна запроваджувати без відповідного обґрунтування, тому що сумарне допустиме технологічне та аналітичне варіювання фактично еквівалентні ширині специфікації. Для такого випадку при запровадженні «гарантуючих» меж (тобто при звуженні специфікації) підприємство буде постійно бракувати свою продукцію при випуску.

3. Усереднення з 20 одиниць дозованого ЛЗ для тесту КВ є коректним за умовчужанням (якщо не має інформації від виробника, наскільки фактичне варіювання менше максимально припустимого). Тобто при контролі ЛЗ на відповідність фармакопейній монографії (без документації виробника) для тесту КВ необхідно обов'язково використовувати усереднення не менше ніж з 20 одиниць ТДЛЗ.

4. Виробник обґрунтовано може використовувати мінімально допустиме число одиниць ТДЛЗ для тесту КВ.

#### 5.1.4 Забезпечення гарантії якості продукції для тесту КВ з врахуванням неоднорідності ТДЛЗ

Для забезпечення якості ТДЛЗ ДФУ пропонує враховувати фактичне технологічне варіювання, яке повинне бути стабільним, для зведення «бюджету» варіювання від технологій і методики аналізу. Для випадку, коли технологічне варіювання дорівнює максимально припустимому виходячи з вимог ОДО ( $RSD = 10\%$ , довірчий інтервал  $3,35\%$ ), ці чинники фактично займають всю ширину допусків вмісту  $\pm 5\%$  ( $3,35 + 1,6 = 4,95\%$ ). Тобто на «звуження» специфікацій для «гарантуючих» меж для такого випадку вже не залишається місця. Залишалось невирішеним питання, чи в змозі технологія забезпечити таке звуження специфікацій.

Спираючись на концепцію ДФУ і на запропоновану нами класифікацію технології як «безпроблемну», нами була зроблена така оцінка. Можна розрахувати, яка ширина специфікацій залишається на таке «звуження» ( $\Delta_{Guar}$ ) для безпроблемної технології ( $RSD = 2\%$ ) при використанні 20 таблеток для КВ:

$$\Delta_{Guar} = Specification - \max \Delta_{As} - \frac{\Delta_{Sampling}(\text{безпроблемної})}{\sqrt{n}} \quad (5.4)$$

$$\Delta_{Guar} = 5\% - 1,6\% - \frac{2\% \times 1,65}{\sqrt{20}} = 2,7\%$$

де  $\Delta_{Sampling}(\text{безпроблемної})$  – технологічне варіювання «безпроблемної» технології.

Висновок: Можна бачити, що ця величина  $\Delta_{Guar} = 2,7\%$  перевищує  $max\Delta_{As} = 1,6\%$ . Тобто запропонована модель ДФУ – звуження меж вмісту на  $max\Delta_{As}$  для конструювання «гарантуючих меж» – прийнятною для «безпроблемної технології». Відзначимо, що в цих розрахунках передбачалося, що фактичний середній вміст АФІ для серії в умовах GMP прагне до номінального вмісту. Тому питання фактичного відхилення середнього вмісту від номінального потребує подальшого вивчення.

5.1.5 Забезпечення прийнятно малого відхилення фактичного середнього значення вмісту АФІ від номінального значення вмісту для промислової серії

Для того, щоб гарантувати якість виробленого ГЛЗ за показниками КВ та ОДО, необхідно також контролювати відхилення середнього значення від номінального. Всі попередні обґрунтування спиралися на припущення, що середнє значення дорівнює номінальному.

Для ТДЛЗ відхилення середнього значення від номінального для серії при її виробництві фактично контролюється при ручному регулюванні маси таблеткового ядра на початку виробництва серії. (Склад таблетмаси відомий після попереднього її аналізу на однорідність безпосередньо перед виробництвом, і середня маса ядра встановлюється таким чином, щоб вона була еквівалентною номінальному вмісту АФІ для даної маси таблетки). При цьому на підприємстві може взагалі бути відсутнім нормування величини, на яку фактичне значення має відрізнитися від номінального.

Дане питання не було вирішене в керівництвах чи в науковій літературі. Тому нами було запропоновані наступні рекомендації [75, 91, 102]:

1. При відхиленні середнього від номінального значення більше ніж на 1,5% для ОДО використовується інша схема розрахунків. Тому відхилення на 1,5% може бути підставою для зауваження.

2. З іншого боку, немає сенсу домагатися відмінності меншого, ніж 0,5%. Величина 0,5% відповідає максимально допустимій невизначеності для стандартного зразка [103], тому на рівні 0,5% відхилення від 100% насправді вже не контролюється методикою КВ.

Висновок: Максимальне відхилення середньої маси відносно номінальної повинно бути не більше ніж 1,5 %. Відхилення від середньої маси  $\leq 0,5$  % визначається як незначуще.

### 5.1.6 Забезпечення гарантії якості продукції для тесту ОДО

Стратегія забезпечення показовості вибірки для дозованих ЛЗ стандартизовано в монографії 2.9.40 Однорідність дозованих одиниць [104] і попередніх їй монографіях Європейської фармакопеї, які діють тільки для зареєстрованих ЛЗ, 2.9.5. Однорідність маси для дозованого лікарського засобу і 2.9.6. Однорідність вмісту одиниці дозованого лікарського засобу. Опубліковано підхід, який базується на концепції ДФУ, до забезпечення гарантії якості продукції для тесту ОДО [94]. Запропоновано використання «гарантуючого» значення  $RSD$ :

$$RSD_{guar}(10) \leq 4,07 \%, \quad RSD_{guar}(30) \leq 4,53 \% \quad (5.5)$$

де  $RSD_{guar}$  – гарантуючі допуски для тесту однорідність дозованих одиниць.

Вимоги до максимально припустимої невизначеності аналітичної процедури тесту ОДО  $max\Delta_{UDU} = 3$  %, які введені в ДФУ [35] та в керівництво по валідації [105], базуються саме на цих вимогах до  $RSD_{guar}$ . Проте аналіз, наскільки такі вимоги узгоджуються з можливостями технології, зроблено не було.

Спираючись на концепцію ДФУ і на запропоновану нами класифікацію технології як «безпроблемну», нами була зроблена така оцінка. Можна оцінити коректність застосування «гарантуючих» меж (5.5), використовуючи критерій Фішера. Для рівня надійності 95 % та 99 % для «безпроблемної» технології ( $RSD = 2\%$ ) для першої стадії ОДО (10 одиниць ЛЗ) та другої стадії (30 одиниць ЛЗ) при виконанні аналізу можуть бути отримані наступні максимально допустимі значення  $RSD_{max}$ :

$$RSD_{max} = 2\% \times \sqrt{F(95\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \quad (5.6)$$

$$RSD_{max}(10) = 2 \times \sqrt{1,880} = 2,74$$

$$RSD_{max}(30) = 2 \times \sqrt{1,495} = 2,42$$

$$RSD_{max} = 2\% \times \sqrt{F(99\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \quad (5.7)$$

$$RSD_{max}(10) = 2 \times \sqrt{2,407} = 3,1$$

$$RSD_{max}(30) = 2 \times \sqrt{1,709} = 2,6$$

де  $N$  – число одиниць ЛЗ на першій та другій стадії ОДО (10 та 30 відповідно);

$F$  – критерій Фішера.

Висновок: отримані оцінки  $RSD_{max}$  значено менші, ніж «гарантуючі»  $RSD_{guar}$ , тому використання запропонованих «гарантуючих» значень  $RSD_{guar}$  є обґрунтованим для «безпроблемної» технології.

5.1.7 Розробка алгоритму для прогнозу технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки

Як було розглянуто вище, для того, щоб ввести в методику КВ коректну стратегію усереднення, необхідно знати оцінку варіювання вмісту АФІ між одиницями ЛЗ при промисловому випуску [91, 97]. Технологічне варіювання визначається властивостями конкретної таблетмаси даного ЛЗ. Лабораторне обладнання повинно бути прототипом промислового і відрізнятися від останнього тільки продуктивністю. Тому технологічне варіювання при промисловому випуску повинно бути не гірше, ніж його оцінка для лабораторної серії. При цьому важливою є оцінка робастності технології по відношенню до технологічних факторів при виробництві. Якщо для технології при напрацюванні лабораторної серії для конкретного ЛЗ можливо показати, що значущий вплив варіювання технологічних факторів відсутній, то оцінку технологічного варіювання можливо використовувати як прогнозовану і для промислового випуску.

Для вирішення цієї проблеми було розроблено та застосовано алгоритм оцінки прогнозованого технологічного варіювання при промисловому випуску за



результатами аналізу лабораторних серій ТДЛЗ [91]. Даний алгоритм наведено на рисунку 5.1.

Алгоритм прогнозу технологічного варіювання:

1. Підготовка експерименту:
  - 1.1. Визначення технологічних параметрів, які можуть критично вплинути на технологічне варіювання.
  - 1.2. Встановлення діапазону варіювання для обраних критичних параметрів.
  - 1.3. Розробка дизайну експерименту по напрацюванню лабораторно-промислових серій.
  - 1.4. Визначення достатньої кількості аналізованих одиниць ТДЛЗ, яке дозволить з заданою надійністю отримати інформацію.
2. Напрацювання експериментальних серій ЛЗ при різних параметрах технологічного процесу.
3. Аналіз одиниць ТДЛЗ з напрацьованих серій.
4. Обробка результатів.
  - 4.1. Оцінка робасності технології.
  - 4.2. Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для тесту КВ.
  - 4.3. Оцінка значущості/незначущості неоднорідності таблетмаси по відношенню до неоднорідності ваги одиниці ТДЛЗ.
  - 4.4. Оцінка ризиків невиконання вимог до КВ та ОДО виходячи з оцінки технологічного варіювання.

Висновок: запропоновано алгоритм оцінки технологічного варіювання на етапі фармацевтичної розробки та сформульовано передумови для його застосування.

5.2 Практичне вивчення характеристик конкретної технології одержання таблеток дезлоратадину

Основна передумова прогнозу технологічного варіювання є робасність технології до критичних параметрів технологічного процесу.

Технологія вважалася робасною, якщо вплив від критичних параметрів технологічного процесу на показники якості ЛЗ є незначущим. У відповідності до

розробленого алгоритму прогнозу технологічного варіювання (рис. 5.1) оцінка робасності була виконана в декілька етапів:

*Етап 1.* Опис технологічного процесу та ідентифікації критичних параметрів (Додаток Д).

*Етап 2.* Встановлення діапазону варіювання для критичних параметрів технологічного процесу (Додаток Е).

*Етап 3.* Розробка дизайн експерименту по вивченню робасності технології та встановленню прогнозованого значення технологічного варіювання (Додаток Е).

*Етап 4.* Розрахунок мінімально припустимої кількості одиниць ТДЛЗ необхідної для експерименту.

*Етап 5.* Напрацювання експериментальних серій при різних критичних параметрах технологічного процесу (Додаток Е).

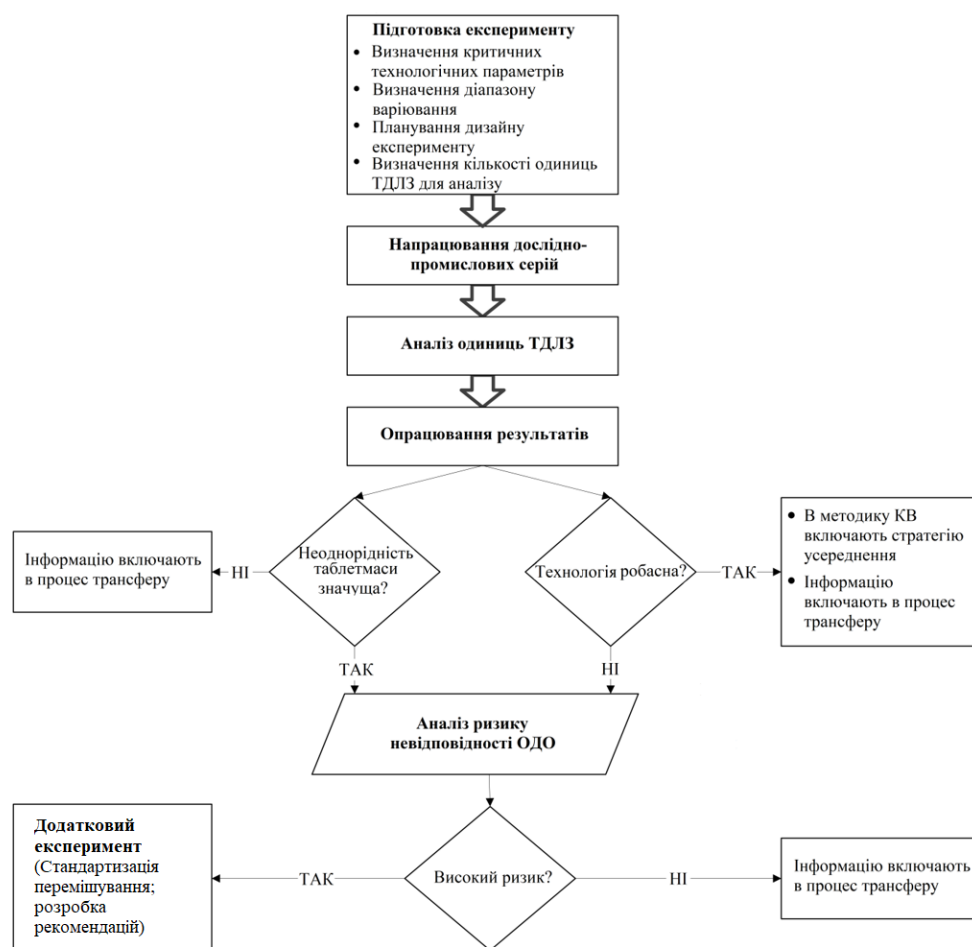


Рис. 5.1 Алгоритм прогнозу технологічного варіювання та оцінки робасності технології виробництва

*Етап 6.* Аналіз показників якості експериментальних серій ЛЗ (Додаток Е).

*Етап 7.* Встановлення значущості впливу критичних параметрів технологічного процесу на показники якості за допомогою двофакторного кореляційного аналізу методом ЛНМК.

### Напрацювання експериментальних серій

У відповідності до дизайн експерименту (Додаток Е.) було напрацьовано 9 експериментальних серій, кожна з яких була виготовлена при взаємному варіюванні обраних двох критичних параметрів технологічного процесу таблетування ( $X_1$  і  $X_2$ ) в межах досліджуваного діапазону. Висота нижнього плунжера змінювалась для налаштування значення середньої маси таблетки в серії (100 мг), таблетування проводили на таблет-пресі XP-1 («KORSCH», Німеччина).

### Аналіз одиниць ТДЛЗ з напрацьованих серій

Проведено аналіз кожної серії по першій стадії тесту ОДО (10 одиниць ТДЛЗ) і для даних одиниць визначена їх маса. Крім того, визначено індивідуальну масу таблеток в кожній серії (від 50 до 100 таблеток). Результати експерименту для 9 серій наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

### Результати експерименту для 9 серій ядер таблеток дезлоратадину

Номер серії	Однорідність маси, мг			ОДО, %		
	Середнє значення ( $Y_1$ )	$RSD_2$ ( $Y_2$ )	$n^*$	Середнє значення ( $Y_1$ )	$RSD_3$ ( $Y_2$ )	$n^*$
1	100,4	0,6	99	101,0	2,2	10
2	100,5	0,4	100	100,4	2,1	10
3	100,0	1,1	99	103,3	1,4	10
4	100,7	0,9	99	104,0	1,8	10
5	99,3	0,7	100	101,5	1,5	10
6	100,7	0,6	100	102,1	0,9	10
7	100,5	0,8	100	99,4	2,0	10
8	99,8	1,3	50	101,7	1,5	10
9	100,9	1,2	50	101,4	2,3	10

\*число проаналізованих одиниць.

Результати зважування і фактичне значення числа ступенів свободи при зважуванні таблеток різних серій було враховано в подальших розрахунках.

Результати перевірки рівноточності  $RSD_2$  і  $RSD_3$  (табл. 5.2) і розраховані з них значення  $RSD_{2\_pooled}$  і  $RSD_{3\_pooled}$  наведені в табл. 5.3 і 5.4 відповідно.

Таблиця 5.3

**Однорідність маси: результати перевірки рівноточності для  $RSD_2$  по Бартлету і розраховане значення об'єднаного для всіх серій  $RSD_{2\_pooled}$**

Загальне число ступенів свободи	Розраховане значення $\chi^2$	Критичні значення		$RSD_{2\_pooled}$ %
		$\chi^2(95\%, 788)$	$\chi^2(99\%, 788)$	
788	172,5	854,4	883,3	0,84

Таблиця 5.4

**Однорідність дозованих одиниць: результати перевірки рівноточності для  $RSD_3$  по Бартлету і розраховане значення об'єднаного для всіх серій  $RSD_{3\_pooled}$**

Загальне число ступенів свободи	Розраховане значення $\chi^2$	Критичні значення		$RSD_{3\_pooled}$ , %
		$\chi^2(95\%, 81)$	$\chi^2(99\%, 81)$	
81	10,6	103,0	113,5	1,80

Висновок: значення  $RSD$  маси таблеток ( $RSD_2$ ) і варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ ( $RSD_3$ ) є рівноточними за критерієм Бартлету. Це дозволило використовувати об'єднане  $RSD_{2\_pooled}$  (0,84 %) і  $RSD_{3\_pooled}$  (1,80 %) як середнє значення для варіювання, яке, з огляду на велику кількість ступенів свободи, можна вважати генеральним.

## Встановлення значущості впливу параметрів технологічного процесу на показники якості

Аналітичне варіювання результатів аналізу за даними валідації методики складає  $RSD_{As} = 0,27\%$ , що є незначущим по відношенню до фактичного технологічного варіювання ( $RSD_{3\_pooled} \times 0,32 = 0,57$ ;  $RSD_{As} = 0,27$ , тобто менше ніж  $RSD_{3\_pooled} \times 0,32$ ), і його можна не враховувати при оцінці  $RSD_3$  [29]. Тому в подальшому для всіх оцінок використовуються отримані експериментально значення  $RSD_3$  без корекції на  $RSD_{As}$ . Було застосовано кореляційний двофакторний аналіз для встановлення значущості впливу параметрів технологічного процесу на показники якості ЛЗ в декілька етапів, використовуючи при цьому як функції відгуку відповідні відносні дисперсії:

$$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3 \quad (5.8)$$

$$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3 \quad (5.9)$$

де  $x_2$  - сила пресування, кН;

$x_3$  - швидкість пресування, табл./хв.

$y_1 = RSD_1^2$  – відносна дисперсія маси ядер таблеток;

$y_2 = RSD_2^2$  – відносна дисперсія дозованих одиниць ядер таблеток;

$b$  – відповідні коефіцієнти для рівняння регресії.

Для розрахунку прямих (5.8) і (5.9) було використано ЛМНК, описаний в [106]. Результати кореляційного аналізу представлено в додатку Е.

Висновок: як видно із табл. 5.4, в обох випадках коефіцієнти кореляції є статистично незначущими. Параметри  $b_2$  і  $b_3$  також незначуще відрізняються від нуля. Таким чином, для даного обсягу експерименту і досліджуваного діапазону результати регресійного аналізу свідчать про те, що сила і швидкість пресування статистично значуще не впливають на фармакопейні характеристики «Однорідність маси» і «Однорідність дозованих одиниць». Тобто технологічний процес є робастним за даними технологічними факторами. Це дозволяє використовувати отримані результати як оцінку технологічного варіювання при промисловому виробництві ( $RSD_{3\_pooled} = RSD_{технологічного\ варіювання} = 1,80\%$ ).

### 5.3 Розробка стратегії усереднення

У відповідності до запропонованої концепції трансферу, розробка та валідація аналітичної процедури закінчується тільки після дослідження властивостей реального об'єкту (промислової серії ТДЛЗ) та не обмежується дослідженням тільки модельних розчинів. Тому для забезпечення надійної оцінки кількісного вмісту АФІ в ТДЛЗ необхідно забезпечити метрологічну коректність:

1. Стратегії усереднення при оцінці «середнього для серії»: наприклад, яку кількість одиниць ТДЛЗ необхідно взяти для отримання усередненої проби для тесту КВ, щоб результат з прийнятною надійністю відображував властивість всієї серії.

2. Стратегії забезпечення показовості вибірки при вивченні варіювання між різними одиницями ТДЛЗ: наприклад, яку кількість індивідуальних одиниць ТДЛЗ необхідно проаналізувати, щоб оцінка варіювання з прийнятною надійністю відображувала властивість всієї серії.

У відповідності до формули (5.2) варіювання результатів КВ, викликане технологічним варіюванням, залежить від оціненого генерального значення  $RSD$  варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ та від кількості одиниць ТДЛЗ для усереднення. Чим менше значення фактичного  $RSD$ , тим меншу кількість таблеток метрологічно коректно використовувати для розрахунку результатів КВ. Оцінивши фактичне значення  $RSD$  для конкретного ТДЛЗ, можна розрахувати мінімально необхідну кількість одиниць для усереднення за формулою (5.10):

$$n_{\min} = \frac{\left( RSD_{\text{технологічного варіювання}} \times t(\alpha; \varphi) \right)^2}{\max \Delta_{\text{Sampling}}^2} \quad (5.10)$$

де  $\max \Delta_{\text{Sampling}}$  – максимально припустиме варіювання результатів КВ, розраховане як зазначено в (5.1);

$RSD_{\text{технологічного варіювання}}$  – оцінене значення технологічного варіювання;

$t$  – відповідний критерій Стюдента;

$\varphi$  – загальне число ступенів свободи, яке було використане для прогнозу технологічного варіювання (81).

Оскільки було доведено, що технологія таблетування є робасною (п 5.2.7), отримане значення технологічного варіювання  $RSD_{3\_pooled}$  (табл. 5.8) може виступати як оцінка технологічного варіювання при рутинному (серійному) виробництві. Результат розрахунку мінімально необхідної кількості таблеток дезлоратадину для усереднення (за формулою 5.10) представлено в формулі 5.11.

$$n_{\min} = \frac{(1,8 \times 1,99)^2}{3,35^2} = 1,14 \approx 2 \quad (5.11)$$

На підставі результатів, наведених у звіті [96], було запропоновано класифікувати технології виробництва, для яких  $RSD_3 \leq 2\%$ , як «безпроблемні» [91]. Вивчена технологія виробництва таблеток дезлоратадину відноситься до таких ( $RSD_{\text{технологічного варіювання}} = 1,8\%$ ). Для таких препаратів можливо використовувати усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ в тесті КВ [91, 97]. Подальше зменшення кількості одиниць ТДЛЗ видається нераціональним, тому що настільки мала кількість одиниць ТДЛЗ перестає відображати властивості генеральної сукупності [95]. Тому КВ метрологічно коректно проводити з не менше ніж 5 таблеток, або розраховуватися з результатів тесту ОДО для стадії L1, або навіть з індивідуальних результатів аналізу 5 таблеток.

Висновок: Встановлено, що таблетки дезлоратадину відносяться до «безпроблемних»: варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ (виражене як  $RSD$ ) становить 1,8% (< 2%). Сформульована стратегія усереднення, виходячи з оцінки технологічного варіювання ( $RSD \leq 2\%$ ), для тесту КВ: достатньо використовувати усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ.

#### 5.4 Оцінка ризику невідповідності тесту однорідності дозованих одиниць та кількісного визначення

Оцінка ризику невідповідності тесту ОДО та КВ, наведена в цьому розділі, має два практичних значення:

1. Оцінює ризик невідповідності тесту ОДО та КВ, який стане основою для можливих майбутніх розслідувань невідповідності специфікації (OOS).

2. Визначає необхідність вивчати робасність стадії перемішування, яка є дуже затратним процесом.

#### 5.4.1 Аналіз та управління ризику невідповідності тесту КВ

Оцінка ризику невідповідності тесту КВ виконувалася шляхом розрахунку гарантуючих меж для середнього вмісту АФІ в серії, шляхом зведення балансу невизначеностей всіх значущих джерел процесу виробництва і аналізу таблеток дезлоратадину. Якщо така сума перевищує межі специфікації, тоді ризик класифікувався значущим.

До значущих джерел виробництва таблеток дезлоратадину відносили:

1. Сумарне варіювання при незалежному аналізі.

1.1. Максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури.

1.2. Технологічне варіювання викликане неоднорідністю АФІ в дозованих одиницях ТДЛЗ.

2. Середній вміст АФІ в серії.

2.1. Максимально припустима невизначеність кількісного вмісту АФІ в субстанції.

2.2. Невизначеність встановлення середньої маси одиниць ТДЛЗ в серії оператором в початку виробництва.

##### 5.4.1.1 Розрахунок сумарного варіювання при незалежному аналізі

Використовуючи прогнозоване значення технологічного варіювання та максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури було розраховане фактичне сумарне варіювання результатів КВ (5.12):

$$fact\Delta_{\sum Analysis} = max\Delta_{As} + fact\Delta_{Sampling} = max\Delta_{As} + \frac{RSD_{технологічного\ варіювання} \times t(\alpha; \varphi)}{\sqrt{n}} \quad (5.12)$$

$$fact\Delta_{\sum Analysis} = 1,6 + \frac{1,8 \times 1,99}{\sqrt{20}} = 2,4\%$$

де  $RSD_{технологічного\ варіювання}$  – оцінене значення технологічного варіювання;



$t$  – відповідний критерій Стьюдента;

$n$  – кількість одиниць ТДЛЗ для усереднення;

$\varphi$  – загальне число ступенів свободи, яке було використане для прогнозу технологічного варіювання (81).

#### 5.4.1.2 Розрахунок сумарного варіювання середнього вмісту АФІ в серії

Для розрахунку сумарного варіювання середнього вмісту АФІ в серії було враховано наступне:

1. Максимально припустима невизначеність стандартизації кількісного вмісту АФІ в субстанції для розрахунку матеріального балансу повинна бути незначущою. У відповідності до підходу ДФУ зі стандартизації РСЗ [103] невизначеність становить 0,51 %.

2. Невизначеність встановлення середньої маси одиниць ТДЛЗ в серії оператором в початку виробництва. На сьогоднішній день дана процедура не регламентується, проте було обґрунтовано [75, 91, 102], що раціонально домагатися відхилення  $\leq 1,5\%$ . Отримані результати підтверджують, що даний параметр дійсно потребує регламентації і контролю.

Сумарне варіювання середнього вмісту АФІ в серії було розраховано за формулою 5.13:

$$\begin{aligned}\Delta_{\sum API} &= \max\Delta_S + \Delta_{Operator}; \\ \Delta_{\sum API} &= 0,5 + 1,5 = 2,0\%\end{aligned}\tag{5.13}$$

де  $\max\Delta_S$  – максимально припустима невизначеність кількісного вмісту АФІ в субстанції;

$\Delta_{Operator}$  – невизначеність встановлення середньої маси одиниць ТДЛЗ в серії оператором в початку виробництва.

### 5.4.1.3 Зведення балансу невизначеностей

Сумарний вплив значущих джерел невизначеностей було розраховано за формулою (5.14):

$$\begin{aligned}\Delta_{\sum Results} &= \Delta_{\sum API} + \Delta_{\sum Analysis}; \\ \Delta_{\sum Results} &= 2,0 + 2,4 = 4,4\%\end{aligned}\tag{5.14}$$

Висновок: Сумарне варіювання ( $\Delta_{\sum Results}$ ) виробництва таблеток дезлоратадину становить 4,4 %, що свідчить про відсутність ризику невідповідності тесту КВ, проте це можливо лише за умови регламентації і контролю процедури налаштування середньої маси одиниць ТДЛЗ в серії оператором в початку виробництва запропонованому критерію прийнятності ( $\leq 1,5$  %) та застосування процедури стандартизації КВ АФІ в субстанції для розрахунку матеріального балансу (0,5 %).

### 5.4.2 Аналіз та управління ризику невідповідності тесту ОДО

Оцінка ризику невідповідності тесту ОДО виконувалася в декілька етапів:

1. Розрахунок довірчого інтервалу тесту ОДО.
2. Розрахунок гарантуючого довірчого інтервалу тесту ОДО.
3. Оцінка ризику.

#### 5.4.2.1 Розрахунок довірчого інтервалу тесту ОДО

Під час прогнозу технологічного варіювання встановлене генеральне значення, яке дорівнює 1,8 %. Довірчий інтервал одиничного значення було розраховане за наступною формулою:

$$\begin{aligned}\Delta_{ОДО} &= RSD_{\text{Технологічного варіювання}} \times t(\alpha; \varphi); \\ \Delta_{ОДО} &= 1,8 \times 1,99 = 3,58\%\end{aligned}\tag{5.15}$$

де  $\Delta_{одо}$  – встановлене значення технологічного варіювання;

$t$  – відповідний критерій Стюдента;

$\varphi$  – загальне число ступенів свободи, яке було використане для прогнозу технологічного варіювання (81).

#### 5.4.2.2 Розрахунок гарантуючого довірчого інтервалу тесту ОДО

Для запропонованого ДФУ гарантуючого значення  $RSD_{guar}$  було розраховано довірчий інтервал за наступною формулою:

$$\begin{aligned}\Delta_{Guar} &= RSD_{Guar} \times t(\alpha; n - 1); \\ \Delta_{Guar} &= 4,07 \times 2,26 = 9,2\%.\end{aligned}\tag{5.16}$$

де  $RSD_{Guar}$  – запропоноване ДФУ значення гарантуючого допуску;

$t$  – відповідний критерій Стюдента;

$n$  – кількість одиниць ТДЛЗ для першої стадії виконання тесту ОДО, 10 одиниць.

#### 5.4.2.3 Оцінка ризику

Застосовуючи концепцію незначущості ДФУ для розрахованого гарантуючого довірчого інтервалу тесту ОДО було розраховано співвідношення фактичного варіювання до гарантуючого:

$$\frac{\Delta_{одо}}{\Delta_{Guar}} = \frac{3,58}{9,2} = 0,39\tag{5.17}$$

У відповідності до запропонованого алгоритму оцінки ризиків (Розділ 4, пункт 4.1.4.2, табл. 4.10) тяжкість ризику класифікована, як середня з присвоєним значенням 2.

Вірогідність впливу даного ризику класифікована як висока (постійний вплив) з присвоєним значенням 3.

Ризик класифікований, як прийнятний «жовтої зони»:

$$\text{Значущість впливу} = \text{Висока (3)} \times \text{Середня (2)} = 6 \text{ (Жовта зона)} \quad (5.18)$$

Висновок: Довірчий інтервал тесту ОДО (3,58%) складає 0,39 відносно гарантуючого допуску ОДО (9,2 %), що є вище рівня незначущості 0,32, проте менше рівня 0,64, тому можна класифікувати ризик невідповідності тесту ОДО як «прийнятний». У зв'язку з цим, інформацію про оцінку компонентів технологічного варіювання тільки включають в протокол трансферу аналітичної процедури без будь-яких подальших коригувальних дій.

### Висновки до розділу 5

1. Проаналізовані теоретичні аспекти взаємної узгодженості тестів КВ, ОДО та можливостей технології.

Виходячи з літературних джерел технології, для яких *RSD* варіювання АФІ між одиницями ЛЗ не перевищує 2%, класифіковані як «безпроблемні».

Виходячи з вимог до ОДО, обґрунтована стратегія усереднення для КВ (мінімально необхідна кількість одиниць ЛЗ для проведення КВ).

Показано, що для меж вмісту  $\pm 5\%$  вимоги КВ та ОДО є взаємно узгодженими, але використання «гарантуючих меж» для КВ вимагає більш жорстких вимог до технології, ніж вимоги відповідності тесту ОДО.

Показано, що «безпроблемна технологія» забезпечує використання «гарантуючих» специфікацій і для тестів КВ і ОДО.

Показана важливість контролю відхилення середнього значення вмісту АФІ від номінального значення і запропоновано його нормування.

Запропоновано алгоритм для прогнозу технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки.

2. На експериментальних серіях ядер таблеток дезлоратадину показано, що технологія є робастною, і оцінка варіювання може бути використана для прогнозу технологічного варіювання в промисловому випуску серій.

Показано, що технологія є «безпроблемною» (*RSD* = 1,8 %).

Показано, що для КВ достатньо усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ.

Проведено аналіз ризику невідповідності тестів ОДО та КВ.

3. Приклад розрахунку лінійної регресії для прогнозу робастності технології використано в ДФУ в національному загальному тексті 5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ.

*Деякі результати досліджень, що містяться в розділі, наведено в публікаціях [75, 82, 91, 97, 102, 107, 108] відповідно до списку використаних джерел.*

75 Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком.* 2019. № 1/2. С. 37 – 48. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, розробка та валідація аналітичних методик ОДО, виконання аналізу якості лабораторних серій ЛЗ, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті.

82 Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 19-20 вересня 2019. С. 337 – 339.

91 Леонтьєв Д.А., Петрус В.В., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества. *Фармаком.* 2018. № 2. С. 45 – 55. (Особистий внесок – розробив алгоритм прогнозу технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки, брав участь в підготовці статті).

97 Леонтьєв Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В., Петрус В.В. Критерий приемлемости минимально допустимого числа таблеток для расчета результатов количественного определения. *Научный форум: медицина, биология и химия*: сб.ст. по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. – М.: Изд. «МЦНО». 2018. № 1(9). С. 72 – 78.

102 Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Гарантія якості продукції за показником кількісного визначення для твердих дозованих лікарських

засобів. Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів: науково-практична конференція, м. Київ, 17 вересня 2019.

Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/336916038>

*\_Garantia\_akosti\_produkcii\_za\_pokaznikom\_kilkisnogo\_viznacenna\_dla\_tverdih\_dozovanih\_likarskih\_zasobiv* (дата звернення: 30.11.2020).

107 Гризодуб О.І., Підприжников Ю.В., Леонт'єв Д.А., Петрус В.В., Іванов Л.В. Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». *Фармаком*. 2019. № 1/2. С.9 – 24. (Особистий внесок – розробка дизайну лабораторного експерименту по дослідженню значущості впливу швидкості і сили пресування, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

108 Гризодуб А. И., Петрус В. В., Леонт'єв Д. А., Воловик Н. В. Применение дисперсионного и регрессионного анализа для оценки технологического варьирования при производстве таблеток дипиридамола. *Фармаком*. 2020. № 1/2. С. 24 – 37. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

## РОЗДІЛ 6

### ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА

Результати, які одержують в процесі розробки / валідації методики, можуть суттєво відрізнятися від таких, одержаних в рутинному аналізі. При валідації більшість експериментів виконує той же самий аналітик, який одержує великий досвід роботи з цим об'єктом аналізу, пробопідготовка може виконуватися більш ретельно, а аналітичне обладнання може знаходитися в «понадкондиціонованому» стані за рахунок того, що валідаційні експерименти можуть займати суттєво більше часу, ніж при виконанні одиничного рутинного аналізу. Зазвичай, валідаційні результати мають кращі метрологічні характеристики, ніж такі, одержані в рутинному аналізі. Поряд з тим валідаційні експерименти виконуються на протязі короткого часу у порівнянні з подальшим рутинним аналізом, і не можуть надійно охарактеризувати вплив «шумових» та непередбачених чинників варіювання, тобто надійно охарактеризувати прецизійність методики.

Крім того, на етапі валідації методики може бути відсутній об'єкт аналізу, який еквівалентний такому для промислового випуску. Такий об'єкт з'являється на етапі фармрозробки, яка повинна супроводжуватися вже валідованою методикою. Властивості конкретного об'єкту аналізу можуть критично впливати на результати аналізу, що може викликати необхідність змін в методиці.

Тому логічно вирішення цих питань поєднати з етапом фармрозробки, яка супроводжується методикою, що валідована на модельних розчинах. Запропонована наступна методологія використання етапу фармрозробки для валідації та підготовки трансферу методики:

1. Використовуючи серію ГЛЗ, яка обрана для вивчення стабільності, вивчати вплив властивостей цього об'єкту аналізу на коректність результатів аналізу.
2. Використовуючи результати, одержані в процесі фармрозробки (всі результати аналізів, одержані для серії, обраної для вивчення стабільності), оцінювати прецизійність методики.

Для того, щоб виключити вплив об'єкту аналізу на результати, окремо вивчають прецизійність для розчинів порівняння. Оскільки всі операції пробопідготовки і вимірювання для розчину порівняння є валідованими /

стандартизованими, такий підхід дозволяє проаналізувати відповідність результатів «нормальній аналітичній практиці». Питомий показник поглинання дуже гарно відтворюється для конкретного приладу, тому він може бути використаним як інструмент для вивчення прецизійності результатів.

Треба відзначити, що провівши аналіз ризиків розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури кількісного визначення АФІ в ГЛЗ та застосовуючи набуті знання під час попередньої валідації методики на модельних розчинах, були ідентифіковані два ризики, пов'язані з об'єктом аналізу та «шумовими» чинниками варіювання.

1. Ризик однорідності зразку. Неможливість стандартизування процедури розтирання під час аналізу створює ризик потенційного збільшення невизначеності результатів під час рутинного контролю.

2. Ризик невідповідності вимогам «нормальної аналітичної практики». Під час вивчення лінійності попередньої валідації аналітичної процедури виявлено чинник варіювання, який є статистично значущим для прогнозованого значення прецизійності.

Аналіз цих ризиків був проведений використовуючи етап фармрозробки, з подальшою оцінкою фактичної прецизійності даних КВ під час вивчення стабільності дослідної серії.

### 6.1 Розуміння природи неоднорідності та аналіз ризику однорідності зразку

Найбільш надійним способом отримання представницького зразку для аналізу є використання 20 таблеток для приготування випробовуваного розчину. Проте, такий спосіб може викликати складності (наприклад, якщо аналіт має обмежену розчинність у вибраному розчиннику – може знадобитися неприйнятно великий об'єм для першого розведення та інше). Тому для таблеток, в тому числі, вкритих плівковою оболонкою, найбільш простим і поришеним способом є ручне розтирання таблеток до візуально однорідної маси, з якої в подальшому береться наважка для аналізу. Показано, що такий спосіб усереднення зразку має ризики отримання неоднорідного зразку [109, 110]. Неретельне розтирання ТДЛЗ, вкритих плівковою оболонкою, призводить до наявності крупних частин плівки в зразку



розтертих таблеток, що в свою чергу спричиняє їх нерівномірний розподіл в наважці для приготування випробовуваного розчину. Однак, нам невідомі публікації в яких цей ризик оцінюють кількісно – критерії достатньої однорідності зразку не були встановлені. Критерій візуальної однорідності є достатньо суб'єктивним. Описаний в літературі підхід контролю прийнятної однорідності – просіювання зразку розтертих таблеток і додаткове розтирання залишку на ситі [110] – є неприйнятним для рутинного аналізу через великі часові затрати. Використання механічних пристроїв різної конструкції, спеціально призначених для подрібнення таблеток, також може призводити до проблем сегрегації зразку, і як наслідок до неприйнятно великого зсуву результатів [109, 110]. При цьому існують різні механізми сегрегації, які залежать від конструкції такого пристрою. Приймаючи це до уваги, використання механічного пристрою в лабораторії виробника ЛЗ призводить до проблем відтворюваності методики в інших лабораторіях. З огляду на це ми вважаємо, що розтирання таблеток вручну є найбільш придатним способом пробопідготовки.

Загальновідомим прийомом зменшення впливу неоднорідності зразку є збільшення маси наважки [111, 112]. Наскільки нам відомо, такий спосіб управління цим фактором ризику не був вивчений для зразку розтертих таблеток, приготованого для тесту КВ. Таким чином на сьогоднішній день не були сформульовані критерії до прийнятної однорідності зразку, а також не було оцінено ризик отримання некоректного висновку щодо якості ЛЗ під час відтворювання методики в іншій лабораторії або навіть в тій же лабораторії з часом. Отже, незважаючи на наявність інформації про існування такої проблеми, цей ризик залишався не під контролем, оскільки була відсутня теоретична база для оцінки ризику неоднорідності.

Для вирішення цієї проблеми нами була запропонована модель сегрегації в зразку розтертих таблеток і, виходячи з неї, нами були сформульовані дизайн експерименту і метрологічно обґрунтовані критерії контролю достатньої однорідності зразку. Ми звернули увагу, що перші результати КВ, одержані для лабораторної серії таблеток, були суттєво занижені у порівнянні з результатами тесту ОДО. Тест ОДО виконується з цілої таблетки, що виключає ефект неоднорідності розтертого зразку таблеток. Тому ми припустили можливу наявність

градієнту вмісту плівкової оболонки в наважках, які послідовно беруть із зразку розтертих таблеток. Це може відбуватися тому, що за рахунок різного розміру часток оболонки та ядра таблетки (а також їх інших фізичних властивостей) операція взяття наважки шпателем призводить до сегрегації частинок плівки і ядра таблеток. Тобто частинки ядра таблетки краще «зсипаються» зі шпателя. Як наслідок, концентрація АФІ може односпрямовано змінюватися в послідовно взятих наважках. Ми не знаємо публікацій, в яких обговорюється такий механізм генерування неоднорідності. Ми назвали це «ефектом вичерпування».

Тому для перевірки цієї гіпотези була запропонована наступна схема експерименту і критерії. З отриманого зразку 20 розтертих таблеток послідовно відбирають наважки і проводять КВ. Вивчають вплив збільшення маси наважки на варіювання результатів:

- варіювання між результатами (характеризується довірчим інтервалом для одержаних результатів КВ) – це характеризує однорідність зразку незалежно від наявності градієнту;

- статистичну значущість наявності градієнту (характеризується значущістю кутового коефіцієнту для лінійної регресійної залежності, побудованої для змінних  $X$  – номер наважки та  $Y$  – результат КВ);

- оцінка ризику для «найгіршого випадку» (різниця в результатах КВ для першої та останньої наважок).

Критерії прийнятності були сформульовані виходячи з вимог до цільової невизначеності результатів аналізу.

### 6.1.1 Оцінка вірогідності впливу

Характеристика даного ризику не дозволяє оцінити вірогідність його впливу, тому класифікація його значущості буде відмінною від застосованої попередньо в (4.1.4.2). Вона буде ґрунтуватися на встановленні відсутності чи присутності ризику з оцінкою тяжкості його впливу на аналітичну процедуру.

## 6.1.2 Оцінка тяжкості впливу

Для оцінки впливу було оцінено наступні параметри:

1. Фактична невизначеність результатів аналізу для послідовно взятих наважок  $\Delta_i$ .

2. Лінійна регресія між значенням КВ та № наважки.

2.1. Тангенс кута нахилу, коефіцієнт  $b$ .

2.2. Невизначеність тангенса кута нахилу,  $\Delta_b$ .

3. Різниця між значеннями КВ для 1-ої та 20-ої наважки  $|x_1 - x_{20}|$ .

Результати аналізу представлені в таблиці 6.1 та на рис. 6.1.

Слід зазначити, що з метою оптимізації експерименту та через втрати, було взято лише 10 наважок, проте перекривши максимально діапазон (1 – 20).

Таблиця 6.1

**Результати КВ ( $X_i$ ) для наважок 105 мг (еквівалентно масі 1 таблетки), взяті послідовно зі зразку розтертих таблеток, отриманого з 20 таблеток дезлоратадину**

$n_i$	$m$ , мг	$X_i\%$	Параметр	$a$	$b$
1	108,13	96,46	Значення	96,81	0,17
2	107,60	96,94	$SD$	0,56	0,05
3	108,07	97,60	$d.f.$	8	
5	105,39	98,50	$t(P_2 = 0,05; d.f. = 8)$	2,31	
7	102,52	97,67	$\Delta_b$	0,12	
10	104,71	99,61	$x_1$	96,99	
13	107,57	97,28	$x_{20}$	100,31	
15	106,98	100,62	$ x_1 - x_{20} $	3,32	
17	114,74	99,05	$x_{середнє}$	98,40	
18	104,80	100,32	$\Delta_i$	2,70	

де  $n_i$  – номер взяття наважки;

$m$  – маса наважки для приготування випробовуваного розчину, мг;

$X_i\%$  – кількісний вміст дезлоратадину, %;

$a$  – коефіцієнт рівняння лінійної регресії (вільний член);

$b$  – коефіцієнт рівняння лінійної регресії (кут нахилу);

$SD$  – стандартне відхилення коефіцієнтів рівняння;

$\Delta_b$  – довірчий інтервал коефіцієнта рівняння лінійної регресії  $b$ ;

$d.f.$  – кількість ступенів свободи;

$\Delta_i$  – фактична невизначеність результатів аналізу для послідовно взятих наважок;

$t$  – відповідний критерій Стьюдента;

$x_{\text{середнє}}$  – середнє значення КВ дезлоратадину, розраховане з усіх наважок;

$x_1$ ;  $x_{20}$  – кількісний вміст дезлоратадину в 1-ій та 20-ій наважці, розраховані з рівняння лінійної регресії.

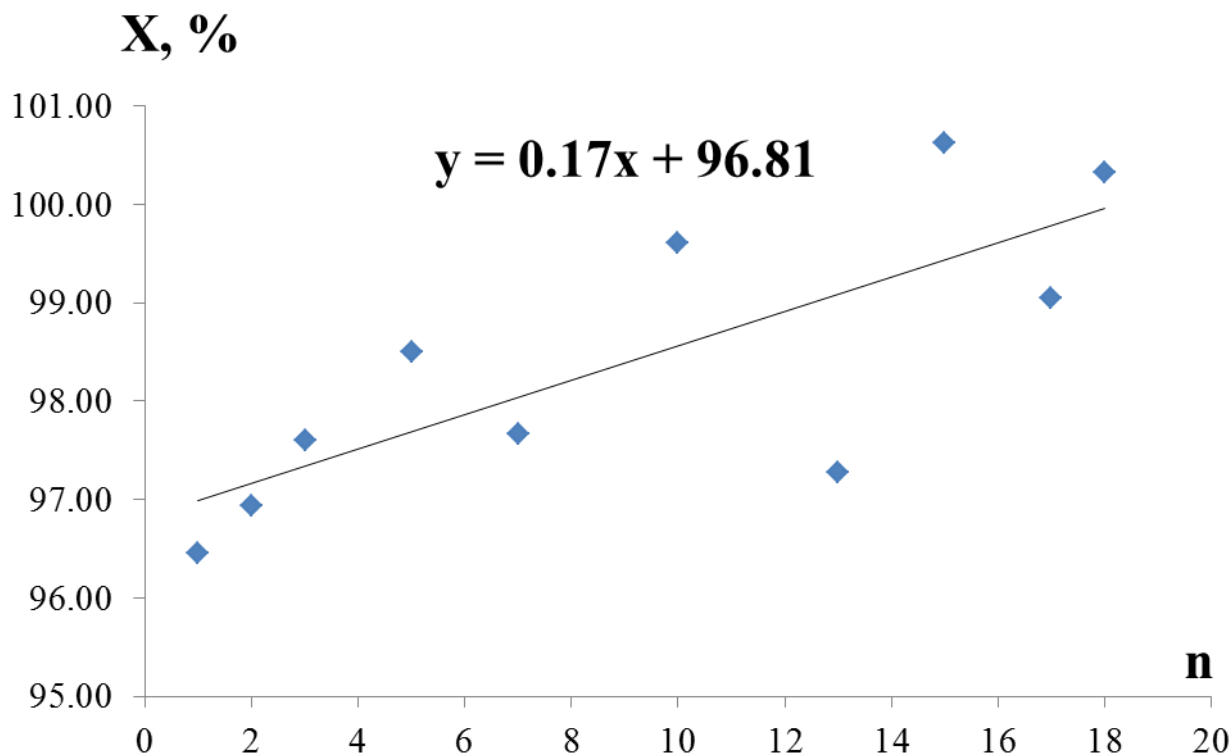


Рис. 6.1 Лінійна залежність результатів аналізу, отриманих для наважок 105 мг (еквівалентно вазі 1 таблетці)

### 6.1.3 Класифікація ризику

Оцінені параметри дозволили класифікувати значущість ризику за наступним алгоритмом, представленим в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

#### Класифікація ризику

Параметр	Значущість		
	Відсутній	Значущий (прийнятний)	Неприйнятний
$\Delta_i$	$\leq \Delta_{progn} (0,97\%)$ (Зелена зона)	$\leq \max\Delta_{As} (1,6\%)$ (Жовта зона)	$\geq \max\Delta_{As} (1,6\%)$ (Червона зона)
$b$	$\leq \Delta_b$ (Ризик відсутній) (Зелена зона)		$\geq \Delta_b$ (Червона зона)
$ x_1 - x_{20} $	$\leq \Delta_{progn} (0,97\%)$ (Зелена зона)	$\leq \max\Delta_{As} (1,6\%)$ (Жовта зона)	$\geq \max\Delta_{As} (1,6\%)$ (Червона зона)

де  $\Delta_b$  – довірчий інтервал коефіцієнта рівняння лінійної регресії  $b$ ;

$b$  – коефіцієнт рівняння лінійної регресії (кут нахилу);

$\Delta_i$  – фактична невизначеність результатів аналізу для послідовно взятих наважок;

$\max\Delta_{As}$  – максимально припустима невизначеність результатів аналізу у відповідності до АТР;

$\Delta_{progn}$  – прогнозоване значення невизначеності аналітичної процедури.

Ризик «зеленої зони» не потребує пом'якшення, він є прийнятним.

Ризик «жовтої зони» можна приймати, проте необхідно розробити відповідну стратегію контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

Ризик «червоної зони» необхідно мінімізувати, шляхом оптимізації аналітичної процедури та розробляти процедури контролю за таким ризиком.

Оцінений ризик класифікований як неприйнятний, тому що:

1. Фактична невизначеність результатів аналізу  $\Delta_i$  перевищує максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури:

$$\Delta_i (2,7\%) \geq \max\Delta_{As} (1,6\%) \quad (6.1)$$

2. Різниця між результатами аналізу, отриманими для першої та останньої наважки, розрахована з рівняння регресії, в двічі більша за максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури:

$$|x_1 - x_2| = 3,32 > 1,6 \% \quad (6.2)$$

3. Найвний градієнт збільшення результатів КВ в залежності від номеру взяття наважки. Тангенс кута нахилу лінії регресії є статистично значущим для рівня надійності 95%:

$$b(0,17) > \Delta_b(0,13) \quad (6.3)$$

Висновок: Для подальшої оптимізації аналітичної процедури з ціллю мінімізації тяжкості впливу ризику необхідно встановити причину його виникнення і провести корегуючі дії, щоб взяти його під контроль.

#### 6.1.4 Розслідування ризику

Для встановлення причини наявності градієнту результатів КВ та неоднорідності зразку розтертих таблеток було проведено мікроскопічний та ситовий аналіз в декілька етапів.

*Етап 1. Приготування випробовуваних зразків.*

*Випробовуваний зразок 1.* Хімік-розробник розтирає 20 таблеток дезлоратадину до утворення однорідного зразку таким чином, щоб максимально уникнути неоднорідності. Тобто розтирання закінчується, коли подальше розтирання не призводить до подальших візуальних змін у вигляді зразку. Встановлено, що така операція потребує близько 15 хвилин.

*Випробовуваний зразок 2.* Незалежний-хімік розтирає 20 таблеток дезлоратадину до утворення візуально однорідного зразку і закінчує розтирання, як тільки зразок має вигляд однорідного (тобто імітує рутинний аналіз). Встановлено, що така операція потребує близько 3 – 5 хвилин.

*Етап 2. Мікроскопічний аналіз випробовуваних зразків.*

Розмір часток плівкової оболонки у випробовуваному зразку 1 становить від 150 мкм до 200 мкм. Розмір часток плівкової оболонки у випробовуваному зразку 2 становить від 500 мкм до 2500 мкм. Результати мікроскопії представлені на рисунку 6.2.

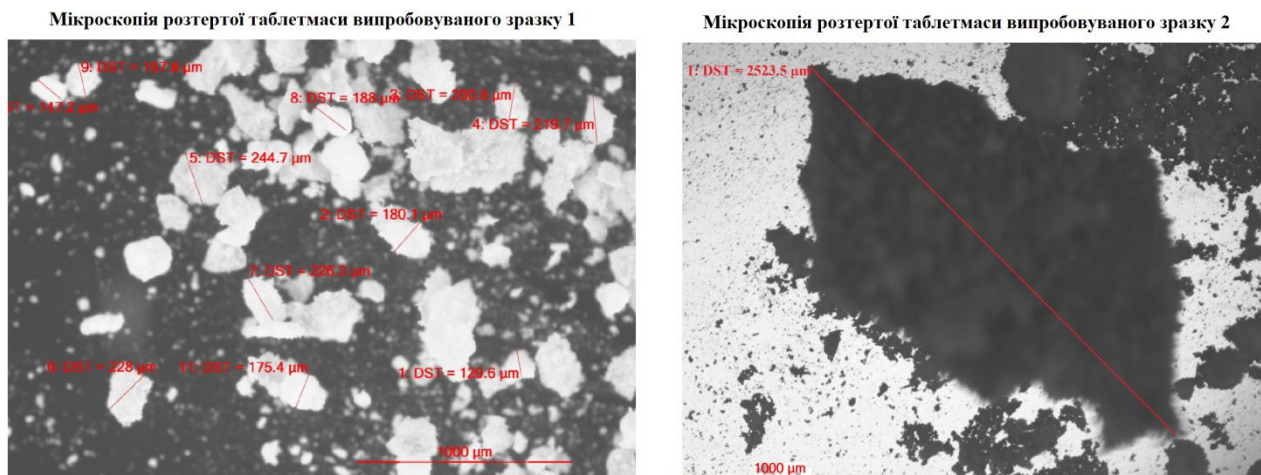


Рис. 6.2 Мікроскопія зразку розтертих таблеток випробовуваного зразку 1 та 2

### Етап 3. Ситовий аналіз випробовуваних зразків.

Випробовувані зразки 1 та 2 пропускали крізь сито розміром 250 мкм. Частинки плівкової оболонки, які залишилися на ситі розміром 250 мкм, були відібрані та зважені. Розраховано відсоток плівкової оболонки, розмір якої більше 250 мкм по відношенню до маси всієї плівкової оболонки у 20 таблеток. Дані представлені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

### Результати ситового аналізу

	Випробовуваний зразок 1	Випробовуваний зразок 2
Маса 20 таблеток	2,1345 г	2,1746 г
Маса плівкової оболонки	0,141 г	0,144 г
Маса плівкової оболонки, на ситі 250 мкм	0,010 г	0,116 г
Кількість плівкової оболонки, розміром більше 250 мкм	7 %	80 %

Висновок: Отримані дані послідовного взяття наважок підтверджують наявність ризику отримання неоднорідного зразку розтертих таблеток внаслідок ручного розтирання. За допомогою мікроскопічного аналізу розтертих зразків, які були отримані від різних аналітиків, встановлено, що в залежності від часу та інтенсивності розтирання основний розмір частинок плівкової оболонки становить від 100 до 2500 мкм. Ситовий аналіз встановив, що ретельне та тривале розтирання (15 хв.) дозволяє отримати зразок, в якому 90 % плівкової оболонки з розміром 100 – 250 мкм. Однак такий тривалий час розтирання є непридатним для рутинного застосування методики.

Також було підтверджено причину градієнту результатів КВ – різна кількість плівкової оболонки потрапляє до наважки в залежності від черги її взяття. Поєднання аналізу КВ з послідовним взяттям наважок, ситового аналізу та мікроскопії дозволило дійти висновку, що візуальний контроль однорідності зразку розтертих таблеток є суб'єктивним фактором та в рутинному аналізі може стати основною причиною невідповідності результатів. Не можливо стандартизувати дану процедуру розтирання через мікроскопічний чи ситовий контроль якості у зв'язку зі значними часовими та фінансовими витратами (віднесено до «шумового» фактору). Ризик класифікований як значущий, з необхідністю розробки стратегії контролю для даного ризику.

#### 6.1.5 Мінімізація ризику неоднорідного розтирання одиниць ТДЛЗ

Беручи до уваги, що візуальний контроль однорідності зразку розтертих таблеток є суб'єктивним фактором, ефективність якого не піддається стандартизації через умови розтирання (інтенсивність) або затратне по часу у випадку стандартизації часу розтирання, а стандартизація через ситовий аналіз чи мікроскопію є нераціональним рішенням, було проведено оптимізацію аналітичної процедури з ціллю мінімізації впливу даного ризику шляхом збільшення наважки до величини, для якої цей ризик достатньо зменшується.



### 6.1.5.1 Розрахунок теоретичної маси наважки

Було розраховано теоретичну масу наважки для тесту КВ, яка буде мінімізувати невизначеність результатів аналізу. Для прогнозу було припущено, що збільшення наважки в  $n$  разів зменшує варіацію, спричинену неоднорідністю, в  $\sqrt{n}$  разів, тому що збільшення наважки в 2 рази рівноцінно усередненню двох результатів аналізу з наважок, зазначених в попередньому дизайні методики [112]. Спрогнозовано два теоретичні значення: (6.4), яке ґрунтується на фактичній невизначеності, та (6.5), яке ґрунтується на розбіжності для фактичних значень КВ з 1-ої та 20-ої наважки:

$$m_{\text{theor}} = m_i \times (\Delta_i / 1,6)^2 = 105 \times (2,7 / 1,6)^2 = 300 \text{ мг} \quad (6.4)$$

$$m_{\text{theor}} = m_i \times (|x_1 - x_{20}| / 1,6)^2 = 105 \times (3,3 / 1,6)^2 = 450 \text{ мг} \quad (6.5)$$

де  $m_{\text{theor}}$  – теоретична маса наважки, яку необхідно використовувати;

$m_i$  – маса наважки у відповідності до попереднього дизайну аналітичної процедури;

$\Delta_i$  – фактична невизначеність результатів аналізу, виконана незалежним-хіміком (табл. 6.1);

$x_1$ ;  $x_{20}$  – кількісний вміст дезлоратадину в 1-ій та 20-ій наважках (табл. 6.1).

У відповідності до проведених розрахунків було запропоновано збільшити масу наважки дезлоратадину в 4 рази і відповідно для збереження концентрації – збільшити об'єм розчинника до 1000 мл. Доцільним було також перевірити ефективність мінімізації ризику шляхом збільшення маси наважки та об'єму розчинника в два рази для перевірки прогнозу і вибору оптимальної процедури.

### 6.1.5.2 Мінімізація ризику шляхом збільшення наважки в 2 рази

Результати КВ дезлоратадину з 20 розтертих таблеток для послідовно взятих наважок 210 мг (еквівалентній 2 таблеткам) представлені в таблиці 6.4 та рис. 6.3.

**Результати КВ ( $X_i$ ) для наважок 210 мг (еквівалентно масі 2 таблеток),  
взятих послідовно зі зразку розтертих таблеток, отриманого з 20 таблеток  
дезлоратадину**

$n_i$	$m_i$	$X_i\%$	Параметр	a	b
1	212,40	98,27	Значення	98,82	0,23
2	214,40	99,34	$SD$	0,36	0,06
3	220,90	100,12	$d.f.$	8	
4	211,60	100,34	$t(P_2 = 0,05; d.f. = 8)$	2,31	
5	219,40	100,42	$\Delta_b$	0,14	
6	208,80	99,45	$x_1$	99,05	
7	219,30	100,11	$x_{10}$	101,11	
8	208,50	100,82	$ x_1 - x_{10} $	2,07	
9	206,40	100,90	$x_{\text{середнє}}$	100,08	
10	201,40	101,06	$\Delta_i$	1,57	

Позначення ті ж самі, як в табл. 6.1.

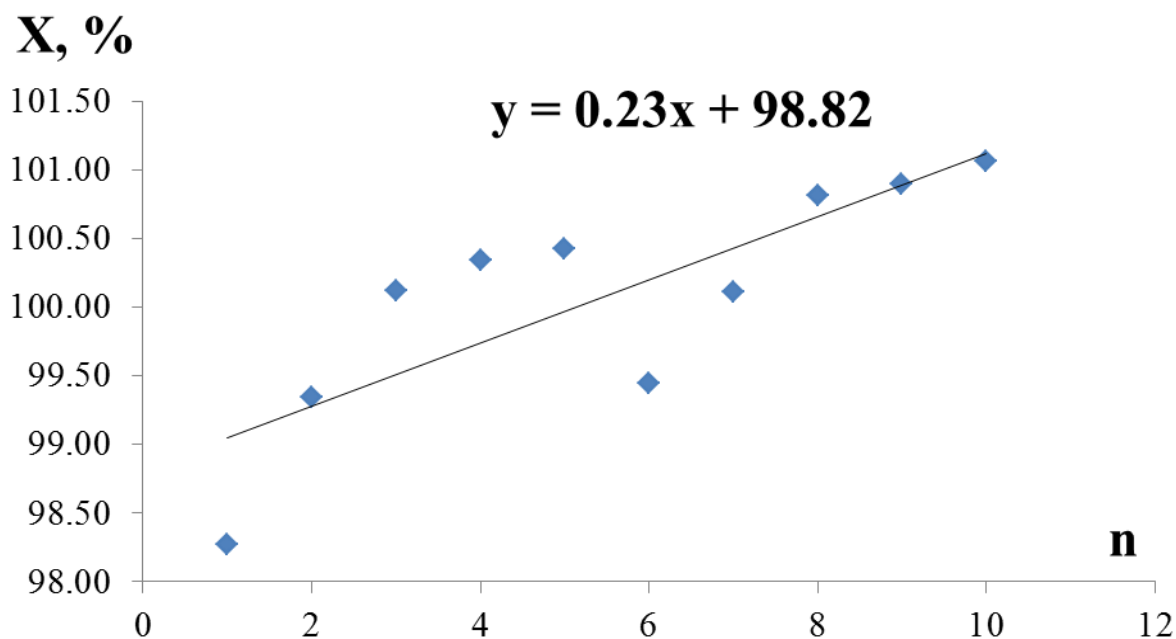


Рис. 6.3 Лінійна залежність результатів аналізу, отриманих для наважок 210 мг (еквівалентно вазі 2 таблеток)

Оцінений ризик класифікований як неприйнятний, тому що:

1. Різниця між результатами аналізу, отриманими для першої та останньої наважки, розрахована з рівняння регресії, більша за максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури:

$$|x_I - x_{I0}| = 2,07 > 1,6 \% \quad (6.6)$$

2. Найвний градієнт збільшення результатів КВ в залежності від номеру взяття наважки. Тангенс кута нахилу лінії регресії є статистично значущим для рівня надійності 95%:

$$b(0,23) > \Delta_b(0,14) \quad (6.7)$$

Проте, слід зазначити, така оптимізація призвела до зменшення довірчого інтервалу результатів КВ ( $\Delta_i$ ), який вже є еквівалентним максимально припустимій невизначеності аналітичної процедури:

$$\Delta_i(1,57\%) \leq \max \Delta_{As}(1,6\%) \quad (6.8)$$

Висновок: використання наважки, еквівалентній двом таблеткам (210 мг) є неприйнятним. Це повністю узгоджується із зробленим прогнозом.

#### 6.1.5.3 Мінімізація ризику шляхом збільшення наважки в 4 рази

Наступним етапом оптимізації було збільшення наважки та об'єму розчинника в 4 рази в порівнянні з попереднім дизайном аналітичної процедури. Результати КВ дезлоратадину з наважкою 420 мг (еквівалентній вазі 4 таблеткам) представлені в таблиці 6.5 та рис. 6.4.

**Результати КВ (Xi) для наважок 420 мг (еквівалентно масі 4 таблеток),  
взятих послідовно зі зразку розтертих таблеток, отриманих з 20 таблеток  
дезлоратадину**

<b>n<sub>i</sub></b>	<b>m<sub>i</sub></b>	<b>Xi%</b>	Параметр	<b>a</b>	<b>b</b>
1	408,35	99,19	Значення	99,16	0,08
2	415,21	99,23	<i>SD</i>	0,38	0,14
3	396,50	99,78	<i>d.f.</i>	2	
4	407,43	99,27	$t(P_2 = 0,05; d.f. = 3)$	4,30	
<i>x<sub>середнє</sub></i>		99,37	$\Delta_b$	0,60	
<i>RSD</i>		0,28	$x_1$	99,24	
$\Delta_i$		0,65	$x_4$	99,49	
			$ x_1 - x_4 $	0,24	

Позначення ті ж самі, як в табл. 6.1.

Слід зазначити, що через втрати, було взято лише 4 наважки.

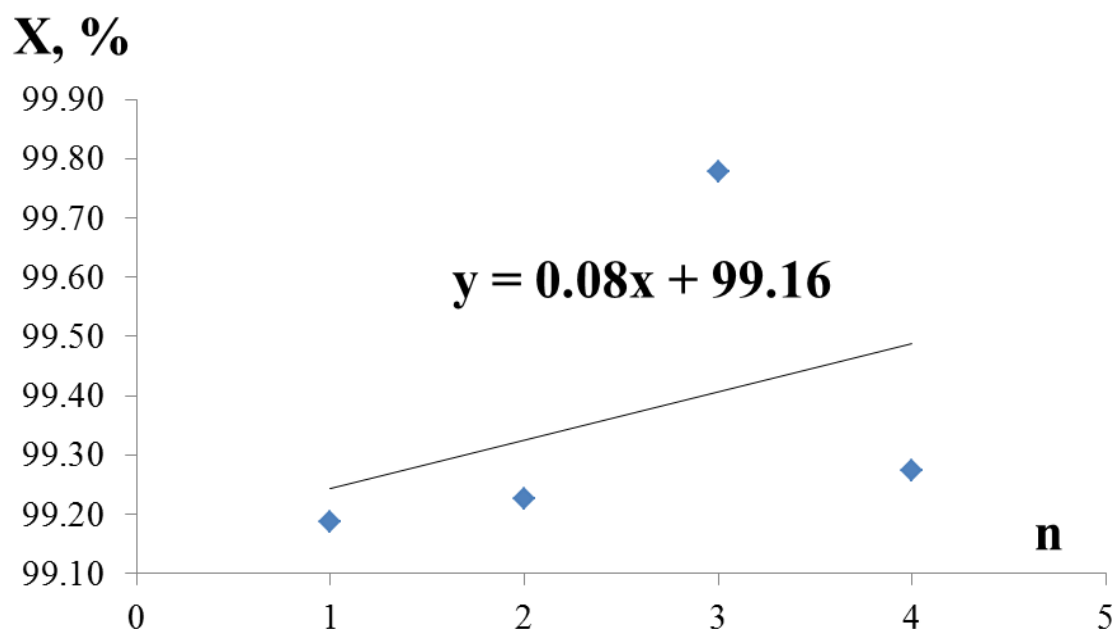


Рис. 6.4 Лінійна залежність результатів аналізу, отриманих для наважок 420 мг (еквівалентно вазі 4 таблеток)

Оцінений ризик класифікований як відсутній, тому що:

1. Фактична невизначеність результатів аналізу,  $\Delta_i$  не перевищує прогнозовану невизначеність аналітичної процедури:

$$\Delta_i(0,65\%) \leq \Delta_{Progn}(0,97\%) \quad (6.9)$$

2. Різниця між результатами аналізу, отриманими для першої та останньої наважки, розрахована з рівняння регресії, не перевищує прогнозовану невизначеність аналітичної процедури:

$$|x_1 - x_4| \leq \Delta_{Progn}(0,97\%) \quad (6.10)$$

3. Відсутній статистично значущий градієнт збільшення результатів КВ в залежності від номеру взяття наважки. Тангенс кута нахилу лінії регресії є статистично незначущим для рівня надійності 95%:

$$b(0,08) < \Delta_b(0,60) \quad (6.11)$$

Треба відзначити, що візуально можна оцінити, що такий градієнт наявний, і що висновок щодо його статистичної незначущості зроблений у зв'язку з дуже невеликою кількістю результатів (тобто результати не відповідають вимогам до «потужності критерію»). Але з огляду на те, що виконуються всі інші критерії до невизначеності результатів, можна стверджувати, що наявний градієнт відповідає вимогам до практичної незначущості.

Висновок: запропонований спосіб мінімізації ризику отримання неоднорідного зразка розтертих таблеток є прийнятним, що збігається зі зробленим прогнозом. Збільшення маси наважки приводить до зменшення невизначеності результатів аналізу з 2,7 % до 0,65 %, що демонструє прийнятність ризику.

Оскільки вивчений чинник варіювання відноситься до «шумових» та характеризувався на початку неприйнятним рівнем ризику – необхідна розробка відповідної стратегії контролю.

### 6.1.6 Розробка процедури контролю ризику однорідності зразку

Під час аналізу КВ зі зразка 20 розтертих таблеток послідовно відбирають наважки у відповідності до оптимізованого тексту аналітичної процедури. Проводять КВ з першої і четвертої наважок.

Розраховують різницю між двома значеннями КВ та порівнюють з критерієм прийнятності (6.12):

$$|TS_1 - TS_4| \leq \sqrt{2} \times \max\Delta_{As} \quad (6.12)$$

де  $\max\Delta_{As}$  – максимально припустима невизначеність (табл. 4.1);

$TS_4$  – КВ випробовуваного розчину, приготованого з 4-ої наважки;

$TS_1$  – КВ випробовуваного розчину, приготованого з 1-ої наважки.

Висновок: Невідповідність критерію прийнятності буде свідчити про недостатню однорідність зразка розтертих таблеток. В такому випадку необхідно провести більш тривале та ретельне розтирання і навчання персоналу.

### 6.2 Вивчення прецизійності методики

Основна мета оцінки прецизійності рутинному аналізу – це демонстрація того, що фактична невизначеність результатів аналізу:

1. не перевищує цільову невизначеність, а також
2. не перевищує прогнозоване значення

Якщо обидва твердження виконуються, можна стверджувати, що всі чинники варіювання були виявлені на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, та залишаються під контролем. Якщо одно з двох або обидва твердження не виконуються, можна стверджувати, що аналітична процедура зустрілася з новими чинниками варіювання, які призвели до збільшення фактичної невизначеності.

Якщо не виконуються вимоги до цільової невизначеності, результати аналізу є некоректними і методика не відповідає своєму призначенню в умовах лабораторії, де проводиться фармрозробка. Тоді необхідно провести коригуючі дії – зробити спробу виявити чинник варіювання і модифікувати методику (наприклад, доповнити

стратегію контролю), провести навчання персоналу або інше.

Якщо не виконуються вимоги до прогнозованого значення невизначеності, одержані результати аналізу залишаються коректними, але вони не відповідають «нормальній аналітичній практиці». Це означає, що не всі чинники варіювання, вплив від яких можна детектувати, стандартизовані і контролюються. З часом варіювання від такого неконтрольованого чинника може збільшитися і потенційно призвести до варіювання, яке перевищує цільову невизначеність. Тобто виявлено новий чинник варіювання і пов'язаний з ним ризик, який потрібно оцінити з точки зору подальшого рутинного використання методики. В такому випадку може бути прийнято рішення щодо розробки додаткового(х) контрольних випробувань.

### 6.2.1 Оцінка вірогідності впливу

Характеристика такого шумового ризику не дозволяє оцінити вірогідність його впливу, тому класифікація його значущості буде відмінною від застосованої попередньо в (4.1.4.2). Вона буде ґрунтуватися на встановленні відсутності чи присутності ризику з оцінкою тяжкості його впливу на аналітичну процедуру.

### 6.2.2 Оцінка тяжкості впливу

Для оцінки прецизійності аналітичної процедури при її рутинному використанні було проведено аналіз даних КВ АФІ в ГЛЗ під час вивчення стабільності, які були одержані різними аналітиками лабораторії розробки, і ми вважаємо їх еквівалентними одержаним при рутинному використанні методик.

У відповідності до алгоритму [35, 36] було розраховано прогнозоване значення ( $\Delta_{RS\_Prognosis}$ ) невизначеності результатів вимірювання оптичної густини для розчину порівняння:

$$\Delta_{RS\_Prognosis} = \sqrt{\sum_n^i \Delta_i^2} = 0,69\% \quad (6.13)$$

де  $\Delta_i$  – невизначеності окремих етапів пробопідготовки та вимірювання.

Було розраховано довірчий інтервал питомого показника поглинання для розчинів порівняння, варіювання якого характеризує фактичну невизначеність приготування розчинів порівняння. Дані представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

**Результати варіювання питомого показника поглинання для розчинів порівняння під час вивчення стабільності**

№ розчину порівняння	Питомий показник дезлоратадину, приготованих розчинів порівняння
1	3,233E+02
2	3,214E+02
3	3,204E+02
4	3,225E+02
5	3,226E+02
6	3,264E+02
7	3,221E+02
8	3,223E+02
9	3,253E+02
10	3,205E+02
$\Delta_{Routine}$ (n = 10)	1,1 %

де  $\Delta_{Routine}$  – фактична невизначеність приготування розчинів порівняння.

### 6.2.3 Класифікація ризику

Оцінений параметр дозволив класифікувати значущість ризику за алгоритмом, представленим в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

### Класифікація ризику

Параметр	Значущість		
	Відсутній	Значущій (прийнятний)	Неприйнятний
$\Delta_{Routine}$	$\leq \Delta_{RS\_Prognosis}$ (0,69%) (Зелена зона)	$\leq \max\Delta_{RS}$ (1,1%) (Жовта зона)	$> \max\Delta_{RS}$ (1,1%) (Червона зона)

Позначення ті ж самі, як в табл. 6.2.



Ризик «зеленої зони» класифікується як «низький» і не потребує будь-яких змін в методиці. Але він повинен бути відображений в звіті, і бажано провести навчання і тестування персоналу, щоб забезпечити виконання «нормальної аналітичної практики» в лабораторії.

Ризик «жовтої зони» можна приймати, проте необхідно розробити відповідну стратегію контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

Ризик «червоної зони» необхідно мінімізувати шляхом оптимізації аналітичної процедури та розробляти процедури контролю за такими ризиками.

Оцінений ризик класифікований як значущий (прийнятний), тому що:

1. Фактична невизначеність результатів рутинного приготування розчинів порівняння  $\Delta_{Routine}$  перевищує прогнозовану невизначеність:

$$\Delta_{Routine}(1,1\%) \geq \Delta_{RS\_Prognosis}(0,69\%) \quad (6.14)$$

2. Ризик можна класифікувати як прийнятний, тому що він відноситься до «жовтої» зони, проте необхідно розробити відповідну стратегію контролю:

$$\Delta_{Routine}(1,1\%) = \max \Delta_{RS}(1,1\%) \quad (6.15)$$

Висновок: Отримані дані розрахунку підтверджують виявлення нового чинника варіювання, який призвів до збільшення невизначеності методики через невідповідність «нормальній аналітичній практиці» в рутинному контролі. Хоча фактична невизначеність менше максимально припустимої, але ризик «жовтої зони» необхідно контролювати, через розробку відповідної стратегії контролю для гарантування відповідності АТР протягом життєвого циклу.

6.2.4 Розробка процедури контролю ризику невідповідності вимогам «нормальної аналітичної практики»

Встановлено наявність ризику збільшення невизначеності пробопідготовки через невідповідність «нормальній аналітичній практиці» в рутинному контролі. Для контролю за даним ризиком було розроблено процедуру контролю якості

результатів, яка ґрунтується на порівнянні фактичного значення питомого показника поглинання для розчину порівняння ( $A_1^1$ ) з валідованим значенням, для контролювання невизначеності пробопідготовки. Валідацію значення  $A_1^1$  виконували в декілька етапів:

*Етап 1. Встановлення питомого показника.*

Під час етапу життєвого циклу аналітичної процедури (розробки – валідації) розраховано  $A_1^1$  для всіх незалежно приготованих розчинів порівняння. Результати представлені в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8

**Значення питомих показників поглинання для розчинів порівняння**

Кількість проаналізованих розчинів порівняння	35
Середнє значення питомого показника поглинання, $A_1^1$	3,226E+02
Довірчий інтервал для одиничного аналізу, % ( $P_1 = 95\%$ )	0,72
Прогнозована невизначеність одиничного значення, %	0,69

Значення прогнозованої невизначеності та фактичного довірчого інтервалу практично збігаються, що підтверджує коректність його встановлення.

*Етап 2. Вивчення стабільності питомого показника поглинання протягом тривалого часу.*

Було експериментально перевірено стабільність  $A_1^1$  на протязі тривалого часу. Для цього ваговим способом був приготований розчин порівняння дезлоратадину, для якого було досліджено значення питомого показника протягом (7 місяців). Результати представлені в таблиці 6.9 та на рис 6.5.

Таблиця 6.9

**Значення питомого показника поглинання для розчину порівняння**

Тривалість вивчення стабільності	7 місяців
Кількість вимірювань	14
Середнє значення питомого показника поглинання, $A_1^1$	3,225E+02
Довірчий інтервал для одиничного аналізу, % ( $P_1 = 95\%$ )	0,12
Прогнозована невизначеність (невизначеність спектрофотометру), % ( $P_1 = 95\%$ )	0,24

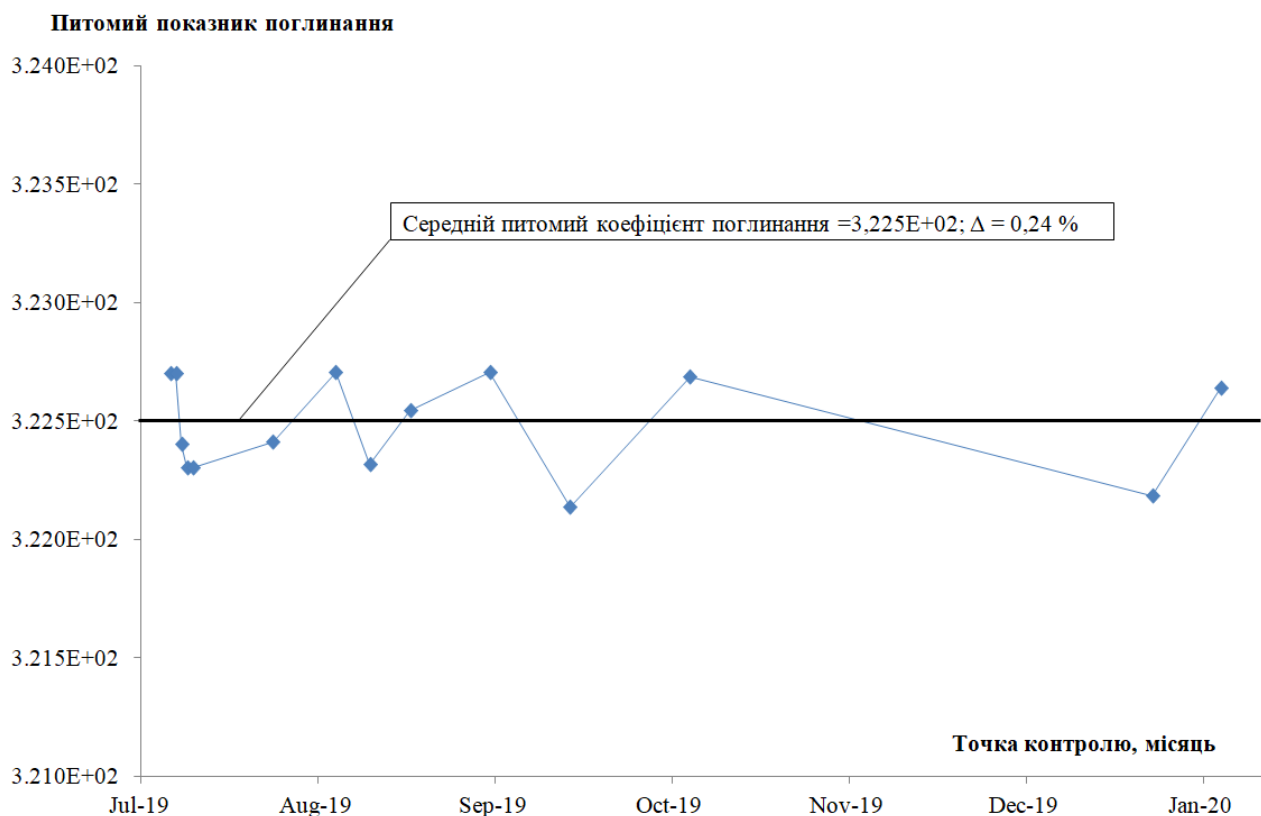


Рис. 6.5 Стабільність питомого показника дезлоратадину

### Етап 3. Верифікація питомого показника для різних приладів.

Було експериментально перевірено значущість різниці між встановленими значеннями питомих показників  $A_1^1$  застосовуючи різні спектрофотометри. Результати представлені в таблиці 6.10.

Таблиця 6.10

### Значення питомого показника поглинання для розчину порівняння

Аналітичний прилад	Значення питомого показника	Довірчий інтервал для одиночного аналізу, % ( $P_1 = 95\%$ )
Lambda 25	3,226E+02	0,72*
Lambda 35	3,225E+02	0,12**
Lambda 365	3,226E+02	0,12**

Примітка. \* довірчий інтервал розраховано з результатів валідації;

\*\* довірчий інтервал розраховано з результатів вимірювань розчину дезлоратадину, приготованого ваговим способом.

Максимальна різниця між встановленими значеннями питомих показників поглинання на різних приладах становить 0,03 %, що є статистично незначущим.

*Етап 4. Стратегія контролю – контроль ризику відповідності «нормальній лабораторній практиці» під час рутинного аналізу.*

Під час рутинного аналізу необхідно контролювати значення питомого показника розчину порівняння, який розраховують за формулою (6.16):

$$A_1^1 = \frac{A_{282nm} \times 1000 \times 1000}{c(\text{мкг} / \text{мл}) \times 100\%} \quad (6.16)$$

де  $A_1^1$  – питомий показник поглинання розчину дезлоратадину;

$A_{282nm}$  – питома густина поглинання дезлоратадину при 282 нм;

$c(\text{мкг} / \text{мл})$  – концентрація розчину дезлоратадину;

1000; 100 – коефіцієнти перерахунку розмірності концентрації з мкг/мл до 1 %.

Для контролю ризику правильності пробопідготовки отримане значення питомого показника розчину порівняння повинно заходитись в наступних межах (6.17):

$$A_1^1 \in [3,202...3,249] \times 10^2 * \quad (6.17)$$

\*для розрахунку даного діапазону було використано середнє значення питомого показника та довірчий інтервал одиничного значення для результатів, одержаних з валідації, оскільки ці результати включають варіювання, пов'язане з пробопідготовкою методики і при цьому невизначеність практично співпадає з прогнозованим значенням (табл. 6.8).

**Висновок:** Невідповідність критерію прийнятності буде свідчити про невідповідність «нормальній аналітичній практиці» зі стандартними аналітичними операціями (взяття наважки, розведення, відбір аліквоти, вимірювання та інше). В такому випадку, є необхідність у повторному приготуванні та вимірюванні розчину порівняння.

### 6.2.5 Оцінка фактичної прецизійності

Фактичну прецизійність оптимізованої аналітичної процедури вивчали під час дослідження стабільності таблеток дезлоратадину протягом 6 місяців. Для контролю ідентифікованих раніше ризиків застосовували розроблену стратегію контролю неоднорідності зразку.

Результати були одержані різними аналітиками лабораторії розробки, використовуючи різний посуд та аналітичне обладнання протягом 6 місяців, і ми вважаємо їх еквівалентними одержаним при рутинному використанні методик. У відповідності до тексту оптимізованої методики виконували КВ з 1-ої та 4-ої наважки, розраховували значення КВ, відповідно, та різницю між цими значеннями. Дані представлені в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

#### Результати рутинного контролю КВ дезлоратадину в таблетках, покритих плівковою оболонкою

Номер зразку	КВ 1-ша наважка, %	КВ 4-та наважка, %	$ TS_1 - TS_4 $ , %
25-0	98,7 %	98,9	0,2
30-0	99,4	98,4	1,0
40-0	99,7	98,7	1,0
25-3	99,0	98,2	0,8
30-3	100,0	99,1	0,9
40-3	97,9	99,0	1,1
25-6	98,7	99,1	0,4
30-6	98,8	99,0	0,2
40-6	99,5	99,2	0,3
$\Delta_{Assay\_Routine} (n = 18) = 0,9 \%$		$max TS_1 - TS_4  = 1,1 \%$	
<b>Критерій прийнятності</b>			
$\Delta_{Assay\_Routine} \leq max\Delta_{As} ; \Delta_{Assay\_Routine} \leq 1,6\%$		$ TS_1 - TS_4  \leq \sqrt{2} \times max\Delta_{As} ;  TS_1 - TS_4  \leq 2,3\%$	
<b>Висновок:</b> Відповідає			

де  $\Delta_{Assay\_Routine}$  – фактична невизначеність результатів КВ;

$TS_4$  – результат КВ випробовуваного розчину, приготованого з 4-ої наважки;

$TS_1$  – результат КВ випробовуваного розчину, приготованого з 1-ої наважки.

Висновок: Оцінено фактичну невизначеність аналітичної процедури після її оптимізації та застосування розробленої стратегії контролю. Фактична невизначеність результатів стабільності становить ( $\Delta_{Assay\_Routine} = 0,9 \%$ ), що демонструє відповідність призначенню АТР (табл 4.1). Відповідність критерію прийнятності свідчить про відсутність виявлення додаткових чинників варіювання протягом її рутинного використання, які критично впливають на невизначеність результатів. Всі чинники варіювання, які були ідентифіковані на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, знаходяться під контролем.

## Висновки до розділу 6

1. У відповідності з запропонованою концепцією на етапі фармрозробки проведено вивчення властивостей реального об'єкту аналізу і прецизійності аналітичної процедури в умовах рутинного використання. Вивчення проведено виходячи з ризиків, оцінених на етапі розробки і попередньої валідації методики.

2. Підтверджено наявність критичного чинника варіювання, пов'язаного з властивостями реального об'єкту аналізу.

Запропонована модель неоднорідності для результатів КВ з послідовно взятих наважок для зразку, приготованого з розтертих таблеток, покритих плівковою оболонкою. Виходячи з моделі неоднорідності і вимог до цільової невизначеності результатів, запропоновані критерії достатньої однорідності зразка.

Запропоновано використовувати збільшення наважки як інструмент впливу на варіювання результатів. Розроблено підхід до прогнозу варіювання в залежності від маси наважки зразка.

Запропоновано підхід до прогнозу неоднорідності зразка в залежності від маси його наважки, який підтверджені експериментально. Для наважки, збільшеної в 4 рази (еквівалентна масі 4 таблеток замість вихідної наважки, еквівалентної масі 1 таблетки) виконуються всі запропоновані критерії прийнятності.

3. З результатів, одержаних в процесі вивчення стабільності встановлено, що ризик невідповідності «нормальній аналітичній практиці» є прийнятним, але потребує розробки стратегії контролю. Для контролю за цим ризиком було

валідовано питомий показник поглинання для розчинів порівняння і введено його контроль як контрольне випробування.

4. Використовуючи розроблену стратегію контролю за неоднорідністю зразка розтертих таблеток на результатах, одержаних при вивченні стабільності таблеток, показано, що невизначеність результатів відповідає встановленому критерію.

Відповідність вимогам до прецизійності підтверджує ефективність оптимізації аналітичної процедури та розробленої стратегії контролю. Всі чинники варіювання, які були ідентифіковані та оцінені на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, знаходяться під контролем.

*Деякі результати досліджень, що містяться в розділі, наведено в публікаціях [77, 78, 80] відповідно до списку використаних джерел.*

77 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. a study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. №5. P. 43 – 51 (Особистий внесок – розробка плану та дизайну експерименту, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

78 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines*, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019.

80 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition*. 2018. №3(88). P. 189 – 190.

## РОЗДІЛ 7

### ТРАНСФЕР АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ

У відповідності зі запропонованою концепцією, трансфер проводять за наступним планом:

#### 1. Підготовка до трансферу

Підготовка знань для передачі

Ознайомлення RU

Відтворення методики (якщо потрібно)

Узгодження процедури трансферу з RU

#### 2. Виконання експерименту

Виконання всіх контрольних випробувань стратегії контролю

Підтвердження виконання вимог до правильності

Підтвердження виконання вимог до невизначеності результатів

#### 3. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики

Уточнення Стратегії контролю

Аналіз і протоколювання одержаних знань

Ідентифіковані чинники варіювання і оцінка ризику для них (Розділи 4; 5; 6 ) представлена в таблиці 7.1.

*Таблиця 7.1*

#### Оцінений рівень ризику ідентифікованих чинників варіювання

Чинник варіювання	Оцінений ризик
Контрольовані чинники варіювання	
Вплив супровідних домішок	Відсутній
Експериментальні чинники варіювання	
Вплив рН розчинів	Відсутній
Стабільність розчинів	Відсутній
Однорідність зразку розтертих таблеток	Прийнятний (Був неприйнятним) «жовта зона»



<b>Чинник варіювання</b>	<b>Оцінений ризик</b>
Шумові чинники варіювання	
Невизначеність від параметрів методики (Ефективність фільтрування)	Прийнятний (Був неприйнятним) «жовта зона»
Невизначеність від операцій аналітика	Прийнятний

Для контролю за ризиками «жовтої» зони були розроблені та валідовані відповідні процедури стратегії контролю (Розділ 4 Розробка та Валідація аналітичної методики та Розділ 6 Фармацевтична розробка), таблиця 7.2.

Таблиця 7.2

### Процедури стратегії контролю

<b>Чинник варіювання</b>	<b>Стратегія контролю</b>
Однорідність зразку розтертих таблеток	Процедура контролю ризику однорідності зразку
Невизначеність від параметрів методики (Ефективність фільтрування)	Процедура контролю ефективності фільтрування
Невизначеність від операцій аналітика	Процедура контролю ризику невідповідності вимогам «нормальної аналітичної практики»

У подальшому рутинному застосуванні методики в процесі безперервної верифікації методика повинне проводитися уточнення оцінки для виявлених ризиків і ідентифікація нових значущих чинників варіювання.

Як було зазначено в розділі 3, трансфер аналітичної процедури необхідно проводити з використанням реального об'єкту аналізу. Для трансферу була використана серія таблеток дезлоратадину, яка була вивчена під час дослідження стабільності ЛЗ. Для такої серії були встановлені наступні метрологічні показники протягом фармацевтичної розробки:

1. Генеральне середнє значення КВ АФІ в серії:

$$\bar{X}_{\text{генеральне}} = 98,9\% \quad (7.1)$$

Генеральне середнє значення КВ АФІ було встановлено для серії таблеток дезлоратадину, яка була проаналізована під час розробки та валідації аналітичної процедури (внутрішньолабораторна прецизійність) та фармацевтичної розробки (вивчення ризику неоднорідності зразка розтертих таблеток та стабільності).

2. Невизначеність вмісту АФІ в одиницях ЛЗ.

Невизначеність вмісту АФІ в одиницях ЛЗ було розраховано за результатами 9 тестів ОДО для серії таблеток дезлоратадину, яка була проаналізована під час фармацевтичної розробки, виражена як довірчий інтервал одиничного значення (7.2):

$$\begin{aligned} fact\Delta_{\text{Sampling}} &= RSD_{\text{ОДО}} \times t(\alpha; \phi); \\ fact\Delta_{\text{Sampling}} &= 2,9 \times 1,66 = 4,82 \% \end{aligned} \quad (7.2)$$

де  $RSD_{\text{ОДО}}$  – оцінене значення технологічного варіювання;

$t$  – відповідний критерій Стьюдента;

$\phi$  – число ступенів свободи, які були використані для фактичної оцінки невизначеності АФІ в одиницях ТДЛЗ, в даному випадку 89.

Встановлені метрологічні показники повинні відповідати наступним критеріям прийнятності:

1. Генеральне середнє значення КВ АФІ в серії повинно знаходитись в межах гарантуючих допусків:

$$\begin{aligned} \bar{X}_{\text{генеральне}} &\in \text{Номинальний вміст} \pm \left( \max\Delta_{As} + \frac{\text{prognosis}\Delta_{\text{Sampling}}}{\sqrt{n}} \right) \\ \bar{X}_{\text{генеральне}} &\in 100\% \pm \left( 1,6\% + \frac{3,58\%}{\sqrt{20}} \right) \in [97,6...102,4]\% \end{aligned} \quad (7.3)$$

де  $\text{prognosis}\Delta_{\text{Sampling}}$  – прогнозована невизначеність вмісту АФІ в одиницях ЛЗ (розділ 5);

$max\Delta_{As}$  – максимально припустима невизначеність аналітичної процедури;

$n$  – кількість одиниць ТДЛЗ для усереднення.

Висновок: Генеральне середнє (98,9 %) належить встановленому проміжку (97,6 ... 102,4 %).

2. Невизначеність вмісту АФІ в одиницях ЛЗ повинно не перебільшувати «гарантуючі» допуски:

$$\begin{aligned} fact\Delta_{Sampling} &\leq \Delta_{Guar} \\ \Delta_{Guar} &= RSD_{Guar} \times t(\alpha; \varphi) \\ \Delta_{Guar} &= 4,07 \times 1,66 = 6,75\% \end{aligned} \quad (7.4)$$

де  $\Delta_{Guar}$  – гарантуючий довірчий інтервал

$RSD_{Guar}$  – запропоноване ДФУ значення гарантуючого допуску;

$t$  – відповідний критерій Стюдента;

$\varphi$  – число ступенів свободи, які були використані для фактичної оцінки невизначеності АФІ в одиницях ТДЛЗ, в даному випадку 89.

Висновок: Фактична невизначеність (4,82 %) не перевищує «гарантуючий» допуск (6,75 %).

Зведений бюджет чинників варіювання, які пов'язані з технологією та методикою, представлено в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

### Зведення бюджету чинників варіювання

Чинник варіювання	Невизначеність
Максимально припустима невизначеність аналітичної процедури, $max\Delta_{As}$	1,6 %
Невизначеність АФІ в одиницях ТДЛЗ, $fact\Delta_{Sampling}$	4,82 %
<sup>1</sup> Сумарне варіювання результатів аналізу, $\Delta_{\Sigma}$	1,94 %

Чинник варіювання	Невизначеність
Встановлене «істинне» значення КВ дезлоратадину в серії, $\bar{X}_{генеральне}$	98,9 %

$^1\Delta_{\Sigma}$  – сумарне варіювання результатів КВ, яке включає невизначеність аналітичної процедури, невизначеність вмісту АФІ в одиницях ТДЛЗ та відповідну стратегію усереднення (20 одиниць) (7.5):

$$\Delta_{\Sigma} = \sqrt{\max \Delta_{As}^2 + \left( \frac{fact\Delta_{Sampling}}{\sqrt{n}} \right)^2} \quad (7.5)$$

$$\Delta_{\Sigma} = \sqrt{1,6^2 + \left( \frac{4,82}{\sqrt{20}} \right)^2} = 1,94\%$$

де  $n$  – кількість одиниць ТДЛЗ взятих для усереднення.

### 7.1 Підготовка до трансферу

Всі накопичені знання протягом попередніх етапів життєвого циклу аналітичної процедури (розробка / валідація / фармацевтична розробка), а саме текст аналітичної процедури, резюме оцінки ризиків, розроблена стратегія усереднення та зведений бюджет чинників варіювання, були передані до RU у вигляді резюме з розробки та валідації аналітичної процедури [5].

Оскільки RU мала достатній досвід у використанні аналогічних методик (спектрофотометрія, таблетки вкриті оболонкою), після ознайомлення з методикою і знаннями попереднє відтворювання методики в RU було визнано недоцільним і не проводилося.

На наступному етапі був розроблений дизайн експерименту та критерії прийнятності, які мають на меті:

1. Підтвердити коректність розробленої стратегії усереднення.
2. Підтвердити коректність використання аналітичної процедури в RU.
3. Виявити нові непередбачені чинники варіювання в RU.

### 7.1.1 Розробка дизайн експерименту трансферу аналітичної процедури

Дизайн експерименту (рис. 7.1) був розроблений з врахуванням всіх ідентифікованих чинників варіювання (табл. 7.1) під час розробки / валідації / фармацевтичної розробки аналітичної процедури, а також розробленої відповідної стратегії контролю (табл. 7.2), яка націлена на контроль таких чинників, для яких існує значущий (проте прийнятний) ризик впливу на аналітичну процедуру.

7.1.1.1 Контроль за нормальною аналітичною практикою (питомий показник поглинання для розчинів порівняння)

*Етап 1. Приготування та вимірювання.*

В приймаючій стороні готують розчин порівняння у відповідності до тексту методики та проводять вимірювання на аналітичному інструменті.

*Етап 2. Розрахунок питомого показника поглинання.*

Розраховують значення питомого показника поглинання  $A_1^1$  розчину порівняння за формулою (7.6):

$$A_1^1 = \frac{A_{282nm} \times 1000 \times 1000}{c(\text{мкг} / \text{мл}) \times 100 \%} \quad (7.6)$$

де  $A_1^1$  – питомий показник поглинання розчину дезлоратадину;

$A_{282nm}$  – питома густина поглинання дезлоратадину при 282 нм;

$c(\text{мкг} / \text{мл})$  – фактична концентрація розчину дезлоратадину;

1000; 100 – коефіцієнти перерахунку розмірності концентрації з мкг/мл до 1 %.

*Етап 3. Контроль ризику невідповідності «нормальній аналітичній практиці».*

Для контролю ризику відповідності «нормальній аналітичній практиці» або правильності пробопідготовки отримане значення питомого показника розчину порівняння повинно заходитись в наступних межах (7.7) (Розроблено в розділі 6 Фармацевтична розробка):

$$A_1^1 \in [3,202...3,249] \times 10^2 \quad (7.7)$$

**Подальші дії:** Невідповідність критерію прийнятності свідчить про збільшену амплітуду варіювання від контрольованих чинників варіювання. Основна причина даної невідповідності – недотримання вимог «нормальної аналітичної практики». В такому випадку, необхідно провести розслідування для виявлення невідповідності.

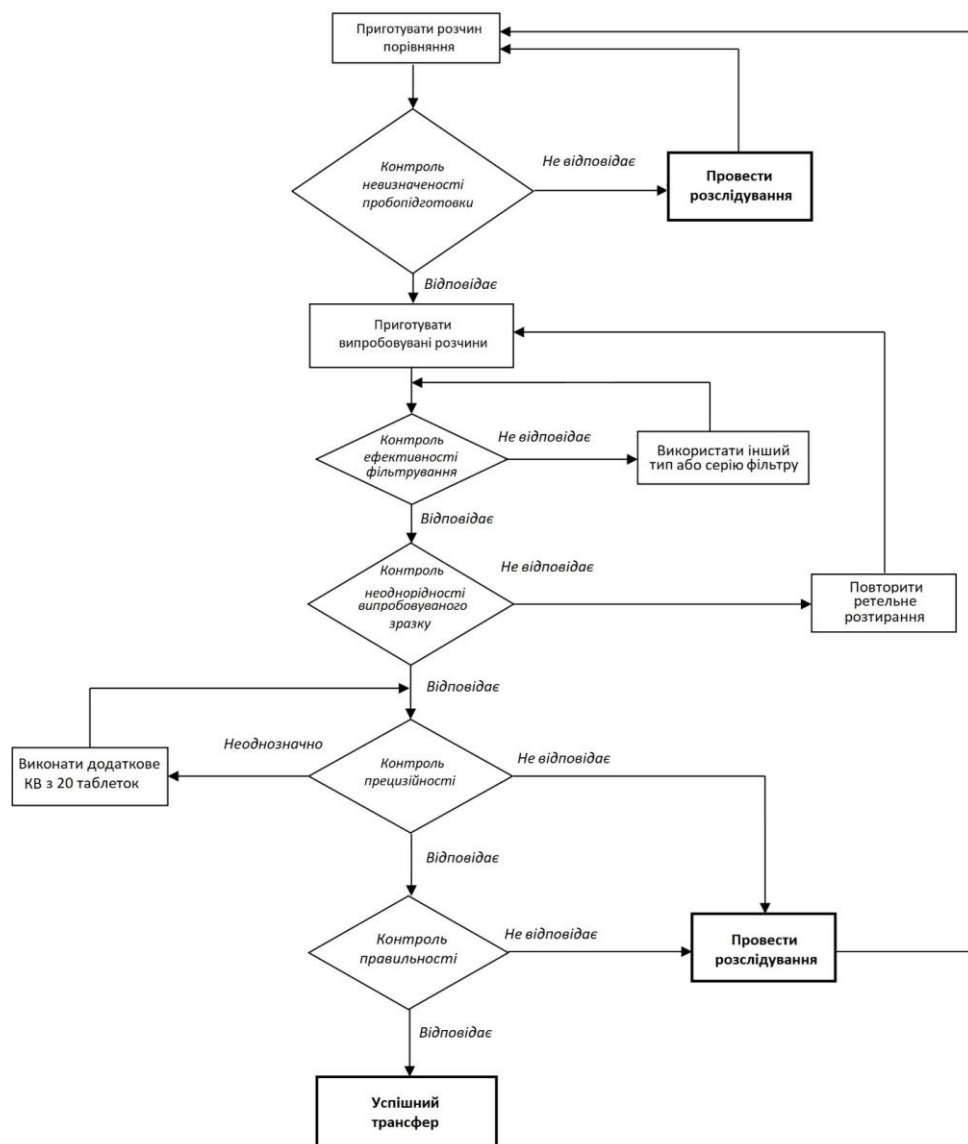


Рисунок 7.1 Дизайн трансферу аналітичної процедури

Слід звернути увагу на основні джерела невизначеності, пов'язані з аналітичною системою:

1. Мірний посуд.
2. Аналітичний інструмент.
3. Стандартний зразок.
4. Невизначеність роботи аналітика з стандартизованими процедурами прободготовки і коректне проведення вимірювань.

### 7.1.1.2 Контроль за придатністю фільтра та Контроль за однорідністю зразка розтертих таблеток

#### *Етап 1. Приготування.*

В приймаючій стороні готують 4 випробовувані розчини з маси розтертих таблеток у відповідності до тексту методики.

#### *Етап 2. Вимірювання оптичної густини поглинання.*

Вимірюють оптичну густину поглинання випробовуваних розчинів у видимій частині спектру 350 нм та ультра-фіолетовій 282 нм у відповідності до тексту аналітичної процедури.

#### *Етап 3. Контроль ризику ефективності фільтрування.*

Для контролю ризику «проскоку» фільтру оптична густина, виміряна при 350 нм для першого випробовуваного розчину, не повинна перевищувати валідоване значення «0,0032» у відповідності до (4.17), яке відповідає максимально припустимому зміщенню результатів аналізу, зазначеному в АТР (табл. 4.1)

$$A_{350nm} \leq 0,0032 \quad (7.8)$$

де  $A_{350nm}$  – оптична густина поглинання випробовуваного розчину при 350 нм;

0,0032 – розрахована (4.16) максимально припустима густина випробовуваного розчину при 350 нм, при якій ризик зміщення буде відсутній.

**Подальші дії:** Невідповідність критерію прийнятності буде свідчити про «проскок» через фільтр, і як наслідок присутність систематичного завищення результатів аналізу. В такому випадку, необхідно буде замінити тип фільтру, наприклад, на кваліфікований мембранний фільтр No 4 – *PTFE filter with pre-filter 0,45 μm (MDI)*.

#### *Етап 4. Контроль ризику неоднорідності зразка розтертих таблеток.*

Для контролю ризику неоднорідності зразку або коректності стадії розтирання таблеток, покритих плівковою оболонкою, різниця КВ між 1 та 4 випробовуваним розчином повинна бути (7.9) (Розроблено в розділі 6 Фармацевтична розробка):

$$|TS_1 - TS_4| \leq \sqrt{2} \times \max\Delta_{As};$$

$$|TS_1 - TS_4| \leq 2,3\%$$
(7.9)

де  $\max\Delta_{As}$  – максимально припустима невизначеність (табл. 4.1);

$TS_4$  – КВ випробовуваного розчину, приготованого з 4-ої наважки;

$TS_1$  – КВ випробовуваного розчину, приготованого з 1-ої наважки.

**Подальші дії:** Невідповідність критерію прийнятності свідчить про некоректну процедуру розтирання. В такому випадку, необхідно повторити приготування 4-х випробовуваних розчинів з більш ретельним виконанням стадії розтирання. Збільшення часу та зусилля розтирання зменшить неоднорідність проби.

7.1.1.3 Підтвердження прецизійності і правильності результатів для процедури трансферу

Критерії прийнятності були розроблені з метою перевірки наявності інших (ніж в SU) значущих джерел варіювання у RU, або джерел варіювання, які знаходяться не під контролем.

Для розробки критерію прийнятності було взято до уваги:

1. Максимально припустиму невизначеність аналітичної процедури.
2. Оцінене технологічне варіювання для дослідної серії.
3. Встановлене «істинне» значення КВ дезлоратадину в дослідній серії.
4. Стратегія усереднення результатів аналізу, яка була використана під час трансферу аналітичної процедури.

*Етап 1. Контроль прецизійності результатів трансферу.*

Для ідентифікації значущого джерела варіювання, яке призводить до збільшення амплітуди варіювання, розраховують довірчий інтервал одиничного значення отриманих результатів аналізу для 4 випробовуваних розчинів ( $\Delta_{\text{prec}}$ ).

Критерії прийнятності:

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

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



В\*)  $1,6 \% \leq \Delta_{\text{prec}} \leq 1,94 \% \Rightarrow$  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 за рахунок дуже невеликого числа ступенів свободи ( $f = 3$ ). При виконанні додаткових 4 випробувань ( $f = 6$ ) вимоги до RSD послаблюються з 0,68 % до 0,84 %.

**Подальші дії:** невідповідність критерію прийнятності свідчить про виявлення нового джерела варіювання в RU, яке призвело до критичного збільшення невизначеності результатів, або про те, що відомі джерела варіювання знаходяться не під контролем. В такому випадку необхідно провести розслідування для виявлення такого чинника варіювання, який призводить до збільшення невизначеності результатів і, виходячи з його природи, провести корегуючі дії.

#### *Етап 2. Контроль правильності результатів трансферу*

Для виявлення значущого джерела варіювання, яке призводить до систематичного зміщення результатів від очікуваного «істинного» результату, для результатів аналізу 4 випробовуваних розчинів розраховують максимальне відхилення одиничного значення від встановленого генерального середнього значення вмісту дезлоратадину.

$$\max |TS_i - \bar{X}_{\text{генеральне}}| \leq \Delta_{\Sigma} \quad (7.10)$$

Критерій прийнятності: відхилення одиничного значення результату аналізу від встановленого «істинного» значення (98,9 %) не має перевищувати  $\Delta_{\Sigma} = 1,94 \%$  (табл. 7.3).

**Подальші дії:** 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.

**Висновок:** Розроблений дизайн експерименту був оформлений у вигляді протоколу і узгоджений з RU.

## 7.2 Виконання експерименту

У відповідності до розробленого дизайну трансферу в приймаючій стороні був виконаний аналіз КВ дезлоратадину в серії таблеток Алердез, яка використовувалася для вивчення стабільності. Результати аналізу представлені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

### Результати аналізу при проведенні трансферу аналітичної процедури

Номер випробовуваного розчину	Результати КВ $X_i$ , % від номінального вмісту
	Приймаюча сторона
1	98,3
2	99,5
3	99,7
4	99,5
<b>Контроль коректності пробопідготовки</b>	
Розраховане $A_1^1$	323,3
Відхилення від валідованого ( $A_1^1 = 322,6$ ), %	0,3
Критерій прийнятності, %	$\leq 0,72$
<b><u>Висновок:</u></b> відповідає	
<b><u>Контроль типу фільтру</u></b>	
Відношення густин поглинання при 350 та 282 нм, %	0,16
Критерій прийнятності, %	$\leq 0,5$
<b><u>Висновок:</u></b> відповідає	

Номер випробовуваного розчину	Результати КВ $X_i$ , % від номінального вмісту
	Приймаюча сторона
<b>Контроль коректності розтирання</b>	
Різниця КВ в 1-ому та 4-ому випробовуваному розчинах, %	1,2
Критерій прийнятності, %	$\leq 2,3$
<b><u>Висновок:</u></b> відповідає	
<b>Контроль прецизійності результатів</b>	
$\Delta_{\text{фактичне}}$ , %	1,51
Критерій прийнятності, %	$\leq 1,6$
<b><u>Висновок:</u></b> відповідає	
<b>Контроль правильності результатів</b>	
Максимальне відхилення від істинного значення, %	0,8
Критерій прийнятності, %	$\leq 1,94$
<b><u>Висновок:</u></b> відповідає	

Результати трансферу аналітичної процедури продемонстрували:

1. Коректність виконання пробопідготовки в приймаючій стороні. Це свідчить про дотримання вимог «нормальної аналітичної практики».
2. Мембранний фільтр No 4 – *PTFE filter with pre-filter 0,45  $\mu\text{m}$  (MDI)* був придатним для виконання поставлених цілей.
3. Отримані знання щодо правильності розтирання таблеткової маси були повноцінно передані, про що свідчить відповідність критеріям прийнятності даного контролю.
4. Під час трансферу аналітичної процедури не було виявлено додатковий чинник варіювання в приймаючій стороні, який призводив до збільшення амплітуди варіювання та / або систематичного зміщення результатів аналізу відносно встановленого істинного значення.

## Висновки до розділу 7

1. У відповідності з запропонованою концепцією розроблено дизайн трансферу та метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які направлені на контроль правильності та прецизійності результатів аналізу з метою виявлення додаткових чинників варіювання в приймаючій стороні.

2. Для реального об'єкту аналізу (серія таблеток Алердез, на якій вивчали стабільність) зведено бюджет варіювання, пов'язаного з технологією та методикою аналізу. Встановлено «істинне» значення для серії і варіювання між одиницями ЛЗ.

3. З використанням реального об'єкту аналізу проведено успішний трансфер аналітичної процедури.

4. Продемонстровано відсутність в RU ідентифікованих ризиків (відповідність «нормальній аналітичній практиці»; коректного мембранного фільтру та однорідності зразку) та ефективність розробленої стратегії контролю.

Продемонстровано відповідність розробленим критеріям прийнятності щодо правильності та прецизійності результатів аналізу в RU.

*Деякі результати досліджень, що містяться в розділі, наведено в публікаціях [77, 78, 80] відповідно до списку використаних джерел.*

77 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. a study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. №5. P. 43 – 51 (Особистий внесок – розробка плану та дизайну експерименту, одержання експериментальних результатів).

78 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019.

80 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition*. 2018. №3(88). P. 189 – 190.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведені результати критичного аналізу підходів до організації трансферу та визначено основні причини їх неприйнятності. Сформульовано власну концепцію трансферу, яка забезпечує коректність аналітичної процедури в рутинному використанні. Проведено розробку і валідацію аналітичної методики визначення дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою. Виконано аналіз ризиків ідентифікованих чинників варіювання та розроблено відповідну стратегію контролю за ними. Вивчено вплив плівкової оболонки на невизначеність аналітичної методики. Оцінено технологію виробництва таблеток дезлоратадину, продемонстровано її робасність та виконано аналіз ризику невідповідності тестів КВ та ОДО через однорідність вмісту АФІ в дозованих одиницях. Проведено вивчення рутинного використання аналітичної методики під час фармацевтичної розробки та підтверджено її відповідність цільовому профілю (АТР). За результатами досліджень було зведено бюджет варіювання для дослідної серії та виконано трансфер аналітичної процедури до приймаючої сторони. Результати дисертаційної роботи, а саме запропонована концепція трансферу може бути реалізована на кожному фармацевтичному підприємстві, яке працює у відповідності до вимог GMP та бути застосованою для будь якого активного фармацевтичного інгредієнту та ТДЛЗ.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури та регуляторних керівництв показано відсутність будь якого метрологічно обґрунтованого підходу до трансферу аналітичної методики та розробки дизайну експерименту і критеріїв прийнятності. Проведений аналіз ситуації розвитку підходів до валідації методик дозволив встановити, оскільки науково обґрунтовані підходи щодо демонстрації придатності методики своєму призначенню залишалися відсутніми, вони були відсутні також і для трансферу. Тільки з часом концепція ДФУ дозволила вирішити дане питання для валідації, проте концепція трансферу методики не була сформульована, через необхідність окремого розгляду і обґрунтування.

Аналіз сучасного підходу управління аналітичною процедурою «Life Cycle» встановив, що питання трансферу аналітичної процедури також залишилося не вирішеним, тому що критерії, статистичні прийоми і формат експерименту – не вирішують проблеми науково обґрунтованого доказу придатності методики своєму

призначенню. Через що запропоновано розширити застосування метрологічного підходу ДФУ в поєднанні з принципами «Life Cycle», як інструменту розробки наукового обґрунтованого профілю аналітичної методики, для власної концепції.

2. Сформульовано власну концепцію трансферу аналітичної процедури, яка об'єднує принципи забезпечення якості, запропоновані в «Life Cycle» та метрологічний підхід ДФУ. Така концепція охоплює всі етапи життєвого циклу методики (розробка, валідація, фармацевтична розробка, трансфер) та враховує вплив від ідентифікованих чинників варіювання і спирається на метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які враховують ризик прийняття хибного рішення відповідності специфікації контролю якості.

3. Продемонстровано стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики, яка включає в себе розробку цільового профілю (АТР) та попереднього дизайну методики, розуміння впливу чинників варіювання, а саме їх ідентифікацію, класифікацію та оцінку впливу, з подальшою розробкою відповідної стратегії контролю, як частину концепції трансферу.

4. Розроблено та валідовано аналітичну методику КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях. Встановлено цільовий профіль методики, де визначено вимоги до її невизначеності та правильності. Виходячи з теоретичного розуміння методики була проведена ідентифікація та класифікація чинників варіювання (CNX), і виконано аналіз ризиків. Було проведено експериментальне вивчення відповідних чинників варіювання і уточнені параметри методики / розроблена стратегія контролю. Виконано валідацію процедури та продемонстровано відповідність АТР.

5. Виконано аналіз теоретичних аспектів взаємної узгодженості тестів КВ, ОДО та можливостей технології. Показано, що для меж вмісту  $\pm 5\%$  вимоги КВ та ОДО є взаємно узгодженими, але використання «гарантуючих меж» для КВ вимагає більш жорстких вимог до технології, ніж вимоги відповідності тесту ОДО. Показано, що «безпроблемна технологія» забезпечує використання «гарантуючих» специфікацій для тестів КВ і ОДО. Показана важливість контролю відхилення середнього значення вмісту АФІ від номінального значення і запропоновано його нормування. Оцінено технологію виробництва таблеток дезлоратадину та на експериментальних

серіях продемонстровано, що технологія є робастною, і оцінка варіювання може бути використана для прогнозу технологічного варіювання для промислового випуску серій. Розроблено метрологічно обґрунтовану стратегію усереднення та оцінено ризики невідповідності тестам ОДО та КВ.

6. Вивчено прецизійність аналітичної методики з реальним об'єктом аналізу протягом рутинного використання під час фармацевтичної розробки. Підтверджено наявність критичного чинника варіювання, пов'язаного з властивостями об'єкту та визначено, що причиною є відсутність процедури стандартизації однорідності зразку розтертих таблеток. Проведено оптимізацію методики, а саме запропоновано збільшення наважки для зменшення варіювання результатів.

7. Результати рутинного використання продемонстрували, що ризик невідповідності «нормальній аналітичній практиці» є прийнятним, але потребує розробки стратегії контролю. Для контролю за цим ризиком було валідовано питомий показник поглинання для розчинів порівняння і введено його контроль як контрольне випробування. Оцінено фактичну прецизійність аналітичної процедури протягом вивчення стабільності дослідної серії та продемонстровано відповідність цільовому профілю, що підтверджує ефективність оптимізації аналітичної процедури та розробленої стратегії контролю. Всі чинники варіювання, які були ідентифіковані та оцінені на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, знаходяться під контролем.

8. Розроблено дизайн трансферу та метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які направлені на контроль правильності та прецизійності результатів аналізу з метою виявлення додаткових чинників варіювання в приймаючій стороні.

9. Для реального об'єкту аналізу (серія таблеток дезлоратадину, на якій вивчали стабільність) зведено бюджет варіювання, пов'язаного з технологією та методикою аналізу. Встановлено «істинне» значення для серії і варіювання між одиницями ЛЗ. Проведено трансфер методики. Продемонстровано відсутність в RU ідентифікованих ризиків (відповідність «нормальній аналітичній практиці»; коректного мембранного фільтру і однорідності зразку) та ефективність розробленої стратегії контролю. Продемонстровано відповідність розробленим критеріям прийнятності щодо правильності та прецизійності результатів аналізу в RU.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1 Process Validation: General Principles and Practices: Guidance for Industry / FDA, CDER etc. U.S. Department of Health and Human Services, 2011. 19 p.

2 Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions: Guideline / EMA, CHMP etc. European Medicines Agency, 2016. 15 p.

3 Annex 15 Qualification and Validation: EudraLex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY, 2015. 16 p.

4 Analytical Procedures and Methods Validation: Guidance for Industry / FDA CDER etc. U.S. Department of Health and Human Services, 2015. 15 p.

5 USP Validation and Verification Expert Panel. Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification. *Pharmaceutical Forum*. 2013 № 39(5). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

6 Subpart I--Laboratory Controls, Sec. 211.160 (b) General requirements: PART 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211> (Date of access: 30.11.2020).

7 Лабораторний контроль: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2020. 338 с.

8 Subpart I--Laboratory Controls, Sec. 211.165(e) Testing and release for distribution: PART 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019. URL:



<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

(Date of access: 30.11.2020).

9 Subpart J--Records and Reports, 211.194(a)(2) Laboratory records: PART 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019. URL:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

(Date of access: 30.11.2020).

10 Chapter 6 Quality Control, paragraph 6.15: EudraLex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY, 2014. 8 p.

11 Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller. Validierung analytischer Verfahren der fiktiven Firma "Muster" für die Arzneimittel-Herstellung : HPLC (inkl. Verwendung relativer Responsefaktoren), DC, Titration, GC, Dissolution Testing, Etablierung von Referenzstandards, Systemeignungstests, Verfahrenstransfer, Revalidierung. Bonn : Bundesverband der Arzneimittelhersteller, 2008. 224 s.

12 5.12 Reference Standards. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 773 – 776.

13 <1058> Analytical Instrument Qualification. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. 40 – NF 35. Rockville, 2017. P. 1137 – 1143.

14 Chapter 6 Quality Control, paragraphs 6.37 – 6.41: EudraLex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY, 2014. 8 p.

15 <1224> Transfer of Analytical Procedures. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. 40 – NF 35. Rockville, 2017. P. 1778 – 1780.

16 Technology Transfer: ISPE Good Practice Guide. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2003. 124 p.

17 ASTM E2935-17. Standard Practice for Conducting Equivalence Testing in Laboratory Applications. West Conshohocken: ASTM International, 2017. 23 p.

18 Transfer of technology in pharmaceutical manufacturing: WHO Technical Report Series, No. 961. World Health Organization, 2011. 25 p. URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf) (Date of access: 30.11.2020).

19 Quattrocchi O., Martin G., Runser D., Iser R., et al. Transfer of Analytical Procedures: A Proposal for a New General Information Chapter. *Pharmacoepial Forum*. 2009. № 35(5). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

20 USP Validation and Verification Expert Panel. Proposed New USP General Chapter: The Analytical Procedure Lifecycle <1220>. *Pharmacoepial Forum*. 2017 № 43(1). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

21 Kimber L. Barnet, Pauline L. McGregor etc. Analytical Target Profile: Structure and Application Throughout the Analytical Lifecycle. *Pharmacoepial Forum*. 2017 № 42(5). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

22 Kovacs E., Ermer J. et al. Analytical Control Strategy. *Pharmacoepial Forum*. 2017 № 42(5). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

23 Mark Argentine, Kimber L. Barnet, etc. Proceedings of the Workshop on Lifecycle Approach of Analytical Procedures. *Pharmacoepial Forum*. 2017 № 43(6). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

24 QUALITY RISK MANAGEMENT Q9 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005. 19 p. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 30.11.2020).

25 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009. 24 p. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 30.11.2020).

26 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2008. 17 p. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 30.11.2020).

27 DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES (CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES) Q11 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2012. 26 p. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 30.11.2020).

28 Volovyk N., Leontiev D., Denisenko N., Gryzodub O. Development of a procedure for personnel qualification by uv-vis spectrophotometry. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences, Goa, India, 22 – 23 October 2018*. P. 48.

29 Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015.

30 Ermer J., Arth C., et al. Precision from drug stability studies Investigation of reliable repeatability and intermediate precision of HPLC assay procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005. № 38. P. 653 – 663.

31 Сур С.В., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А. Результаты третьего раунда программы профессионального тестирования лабораторий «Фарма-Тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины. *Вісник фармакології і фармації*. 2003. № 7-8. С. 45 – 57.

32 Technical guide for the ELABORATION OF MONOGRAPHS. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2015. 67 p.

33 2.2.25N Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 78 – 81.

34 2.2.46N Методи хроматографічного розділення. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 135.

35 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 910-929.

36 Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Харьков, 2016. 396 с.

37 Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків, 2020, 565 с.

38 Леонтьев Д.А., Гудзь Н.І., Воловик Н.В., Кобець Г.В., Гризодуб О.І. Оцінка коректності результатів аналізу кількісного визначення глюкози в розчинах для перитонеального діалізу. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020.* С. 129 – 130.

39 Peritoneal dialysis, solutions for 01/2019:0862. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 3515 – 3517.

40 Chambers D., Kelly G., Limentani G., Lister A., Lung K., Warner E. Analytical Method Equivalency An Acceptable Analytical Practice. *Pharmaceutical Technology*. 2005. № 29. P. 64 – 80.

41 Thomas A. Equivalence Testing for Comparability. *BioPharm International*. 2015. № 28. P. 45 – 48.

42 Lung R., Gorko M., Llewelyn J., Wiggins N. Statistical method for the determination of equivalence of automated test procedures. *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*. 2003. № 25. P. 123 – 127.

43 Kringle R., Khan-Malek R., Snikeris F., Munden P., Agut C., Bauer M. A Unified Approach for Design and Analysis of Transfer Studies for Analytical Methods. *Drug Information Journal*. 2001. № 35, P. 1271 – 1288.

44 Schuirmann D. A Comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for Assessing the Equivalence of Average Bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1987. № 15. P. 657 – 680.

45. Schepers U., Watzig H. Application of the equivalence test according to a concept for analytical method transfers from the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005. № 39. P. 310–314.

46 ASTM E2935-16. Standard Practice for Conducting Equivalence Testing in Laboratory Applications. West Conshohocken: ASTM International, 2016. 15 p.

47 Schepers U., Watzig H. Application of the equivalence test for analytical method transfers: Testing precision using the United States Pharmacopoeia concept <1010>. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006. № 41. P. 290 – 292.

48 Nethercote P., Ermer J. Quality by design for analytical methods: implications for method validation and transfer. *Pharmaceutical Technology*. 2012. № 36. P. 74 – 79.

49 Mohammed Amod AL-Kamarany, Miloud EL Karbane, Khadija Ridouan a, Fars K. Alanazi, Philippe Hubert, Yahia Cherrah, Abdelaziz Bouklouze. Transfer of drug dissolution testing by statistical approaches: Case study. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2012. №20. P. 93 – 101.

50 Fontenay G. Analytical method transfer: new descriptive approach for acceptance criteria definition. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008. № 46. P. 104 – 112.

51 Frömke C., Hothorn L.A., Sczesny F., Onken J., Schneider M. Analytical method transfer: Improving interpretability with ratio-based statistical approaches. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013. № 74. P. 186– 193.

52 Rozet E., Dewé W., Ziemons E., Bouklouze A., Boulanger B., Hubert Ph. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. *Journal of Chromatography B*. 2009. №877. P. 2214 – 2223.

53 Okamoto M. Assay Validation and Technology Transfer: Problems and Solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.028>. (Date of access: 30.11.2020).

54 Kaminski L., Schepers U., Wätzig H. Analytical method transfer using equivalence tests with reasonable acceptance criteria and appropriate effort: Extension of the ISPE concept. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010. № 53. P. 1124 – 1129.

55 Agut C., Caron A., Giordano C, et al. Transfer of analytical procedures: A panel of strategies selected for risk management, with emphasis on an integrated equivalence-based comparative testing approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011. №56. P. 293 – 303.

56 Scypinski S., Young J. Analytical methodology transfer. *Separation Science and Technology*. 2011. № 10. P. 507 – 526. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375680-0.00013-9>.

57 Rozet E., Mertens B., Dewec W., et al. The transfer of a LC-UV method for the determination of fenofibrate and fenofibric acid in Lidoses: Use of total error as decision criterion. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006. № 42. P. 64 – 70.

58 W.W. Hauck, PhD,a A.J. DeStefano, PhD, T.L. Cecil et al. Acceptable, Equivalent, or Better: Approaches for Alternatives to Official Compendial Procedures. *Pharmacopeial Forum*. 2009 № 35(3). URL: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html> (Date of access: 30.11.2020).

59 Koch W., Hauck W., Susan de Mars S., Williams R. Measurement Science for Food and Drug Monographs: Toward a Global System. *Pharmaceutical Research*. 2010. № 27. P. 1203 – 1207. DOI:10.1007/s11095-010-0118-6.

60 Leontiev D., Volovyk N. Specificity of application of the uncertainty concept to the decision on compliance of medicines. *Arhiv za farmaciju (Serbia)*. 2016. Special Issue 66. P. 207 – 208.

61 Desloratadine 01/2017:2570. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 2360 – 2361.

62 Calcium hydrogen phosphate dihydrate 01/2017:0116. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 2056 – 2057.

63 Cellulose, Microcrystalline 01/2020:0316. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 2146 – 2150.

64 Maize starch 01/2014:0344. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 3167.

65 Talc 04/2012:0438. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 3959 – 3961

66 Hypromellose 01/2019:0348. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 2914 – 2916.

67 Poly (vinyl alcohol) 01/2017:1961. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 3595 – 3596.

68 Titanium dioxide 01/2017:0150. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 4052 – 4053.

69 Water, Purified 04/2018:0008. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 4207 – 4209.

70 Opadry II Complete Film Coating System 85F205054 Blue. Certificate of Analysis. Colorcon. Dartford Kent England, 2016. P. 1.

71 Qualification of Equipment Annex 9: Calibration/Qualification of pH Meters PA/PH/OMCL (13) 86 DEF. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2020. 2 p. URL: <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents> (Date of access: 30.11.2020).

72 Qualification of Balances Annex 8 to the OMCL Network Guideline “Qualification of Equipment” PA/PH/OMCL (12) 77 R11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2020. 19 p. URL: <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents> (Date of access: 30.11.2020).



73 Qualification of Equipment Annex 3: Qualification of UV-Visible spectrophotometers PA/PH/OMCL (19) 100 R1. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2020. 9 p. URL: <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents> (Date of access: 30.11.2020).

74 Management of Volumetric Glassware PA/PH/OMCL (15) 16 3R. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2020. 7 p. URL: <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents> (Date of access: 30.11.2020).

75 Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.И. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком.* 2019. № 1/2. С. 37 – 48.

76 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty concept of the state pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences.* 2020. №6. P. 74 – 87.

77 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. A study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *Sciencerise.* 2020. №5. P. 43 – 51.

78 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines*, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019.

79 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Validation of the procedure for spectrophotometric determination of desloratadine in tablets in accordance with the uncertainty concept. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences*, Goa, India, 22 – 23 October 2018. P. 170.

80 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition.* 2018. №3(88). P. 189 – 190.



81 Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the desloratadine assay procedure: assessment of variation sources. *Фармація: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием): материалы республиканской научно-практической конференции.* м. Ташкент, 3 октября 2017. С. 9 – 10.

82 Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 19-20 вересня 2019.* С. 337 – 339.

83 Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Розробка концепції трансферу аналітичної процедури. *Управління якістю у фармації: XIV науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 22 травня 2020.* С. 126 – 129.

84 Desloratadine Tablets. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. 40 – NF 35. Rockville, 2017. P. 3656 – 3658.

85 Desloratadine Orally Desintegrated Tablets. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. 40 – NF 35. Rockville, 2017. P. 3658 – 3659.

86 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 76-81.

87 Eiji Nakao Takano D., Rodrigo de Souza Reis P., Kumar Singh A., Rebello Lourenço F. Estimation of Uncertainty for Measuring Desloratadine in Tablets Formulation Using UV Spectrophotometry. *Measurement.* 2017. 23 p.

88 4.2.2 Титровані розчини. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 767.

89 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2R1 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline.

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005. 13 p. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 30.11.2020).

90 3AQ11a. Specifications and Control Tests on the Finished Product. London: EMA, 1991. P. 83 – 94.

91 Леонтьев Д.А., Петрус В.В., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества. *Фармаком*. 2018. № 2. С. 45 – 55.

92 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків, 2018. С. 77 – 112.

93 Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В., Воловик Н.В. Пересмотр общего текста 5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента для включения в Дополнение 2 Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания. *Фармаком*. 2018. № 1. С. 9 – 15.

94 Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. и др. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2004. Т. 2, №1 (5). С. 24 – 34; Там же. – 2005. Т. 3, №1 (9). С. 60 – 64.

95 Bolton S. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. 5th Ed. Informa Healthcare. 2010. P. 674.

96 Boehm G., Clark J., Dietrick J., et al. Results of Statistical Analysis of Blend and Dosage Unit Content Uniformity Data Obtained from the Product Quality Research Institute Blend Uniformity Working Group Data-Mining Effort. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2004. №58. P. 62 – 74.

97 Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В., Петрус В.В. Критерий приемлемости минимально допустимого числа таблеток для расчета результатов количественного определения. *Научный форум: медицина, биология и химия*: сб.ст.

по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. – М.: Изд. «МЦНО». 2018. № 1(9). С. 72 – 78.

98 Brent Harrington, Beverly Nickerson, Michele Xuemei Guo et al. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy for Assay of Solid Oral Drug Products. *Analytical Chemistry*. 2014. №86. P. 11930 – 11936.

99 Beverly Nickerson, Brent Harrington, Fasheng Li et al. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy Case Studies for Assay of Solid Oral Drug Products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017. №146. P. 59 – 67.

100 2.9.40. Однорідність дозованих одиниць. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 490 – 493.

101 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 881 – 909.

102. Петрус В.В., Леонт'єв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Гарантія якості продукції за показником кількісного визначення для твердих дозованих лікарських засобів. *Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів: науково-практична конференція*, м. Київ, 17 вересня 2019.

Режим доступу: [https://www.researchgate.net/publication/336916038\\_Garantia\\_akosti\\_produkcii\\_za\\_pokaznikom\\_kilkisnogo\\_viznacenna\\_dla\\_tverdih\\_dofovanih\\_likarskih\\_zasobiv](https://www.researchgate.net/publication/336916038_Garantia_akosti_produkcii_za_pokaznikom_kilkisnogo_viznacenna_dla_tverdih_dofovanih_likarskih_zasobiv) (дата звернення: 30.11.2020).

103 5.12<sup>N</sup>. Стандартні зразки<sup>N</sup>. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 972.

104 2.9.40. Uniformity of Dosage Units European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg, 2020. P. 398 – 400.

105 Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. Москва: Спорт и Культура-2000, 2007. –192 с.

106 Розділ 12. 5.3.N.1. Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків, 2020. С. 54 – 67.

107 Гризодуб О.І., Підприжников Ю.В., Леонтьєв Д.А., Петрус В.В., Іванов Л.В. Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». *Фармаком.* 2019. № 1/2. С.9 – 24.

108 Гризодуб А. И., Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В. Применение дисперсионного и регрессионного анализа для оценки технологического варьирования при производстве таблеток дипиридамола. *Фармаком.* 2020. № 1/2. С.24 – 37.

109 Greco G. III. Segregation of Active Constituents from Tablet Formulations During Grinding: Effects on Coated Tablet Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1985. № 11. P. 1889 – 1899. DOI: 10.3109/03639048509057705.

110 Doucette Y. Variability of assay results for hydralazine hydrochloride tablets due to the use of electric mill comminution during sample preparation. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1987. № 13. P. 289 – 302.

111 Volovyk N., Leontiev D., Gryzodub O. The approach of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the homogeneity study of pharmacopoeial reference standards. *EDQM & USP: 13th International symposium on pharmaceutical reference standards, Strasbourg, France, 13 – 14 March 2019.*

112 Rossbach M., Grobecker K.H. Homogeneity studies of reference materials by solid sampling – AAS and INAA. *Accred Qual Assur.* 1999. №4. P. 498 – 503. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007690050422>

## ДОДАТКИ

Додаток А  
Список публікацій здобувача

1. Леонтьев Д.А., Петрус В.В., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества. *Фармаком*. 2018. № 2. С. 45 – 55. (Особистий внесок – розробив алгоритм прогнозу технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки, брав участь в підготовці статті).

2. Петрус В.В., Леонтьев Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 37 – 48. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, розробка та валідація аналітичних методик ОДО, виконання аналізу якості лабораторних серій ЛЗ, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

3. Гризодуб О.І., Підприжников Ю.В., Леонтьев Д.А., Петрус В.В., Иванов Л.В. Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». *Фармаком*. 2019. № 1/2. С.9 – 24. (Особистий внесок – розробка дизайну лабораторного експерименту по дослідженню значущості впливу швидкості і сили пресування, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

4. Гризодуб А. И., Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В. Применение дисперсионного и регрессионного анализа для оценки технологического варьирования при производстве таблеток дипиридамола. *Фармаком*. 2020. № 1/2. С. 24 – 37. (Особистий внесок – розробка дизайну експерименту, напрацювання лабораторних серій препарату, одержання експериментальних результатів, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

5. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty

concept of the state pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. №6. P. 74 – 87. (Особистий внесок – розробка дизайну аналітичної процедури, розробка плану та дизайну експерименту валідації аналітичної процедури, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

6. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. A study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. №5. P. 43 – 51 (Особистий внесок – розробка плану та дизайну експерименту, одержання експериментальних результатів, участь в узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Petrus V.V., Leontiev D.A., Volovyk N.V. Fundamentals of the acceptance criteria development for transfer of analytical procedures. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017*: сб. тез. докл. LXXI Межд. науч.- практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Минск, 2017. С. 1516.

8. Leontiev D.A., Petrus V.V., Volovyk N.V., Gryzodub O.I. Validation of the desloratadine assay procedure: assessment of variation sources. *Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием)*: материалы республиканской научно-практической конференции. г. Ташкент, 3 октября 2017. С. 9 – 10.

9. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В., Петрус В.В. Критерий приемлемости минимально допустимого числа таблеток для расчета результатов количественного определения. *Научный форум: медицина, биология и химия*: сб.ст. по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. – М.: Изд. «МЦНО». 2018. № 1(9). С. 72 – 78.

10. Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition*. 2018. №3(88). P. 189 – 190.

11. Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Validation of the procedure for spectrophotometric determination of desloratadine in tablets in accordance with the uncertainty concept. *Innopharm 3: Proc. 3rd International Conference on Academic and*

Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences, Goa, India, 22 – 23 October 2018. P. 170.

12. Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. *EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines*, Strasbourg, France, 19 – 20 June 2019.

Режим доступу: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Events/edqm\\_european\\_pharmacopoeia\\_state-of-the-art\\_science\\_for\\_tomorrows\\_medicines\\_-\\_poster\\_session.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Events/edqm_european_pharmacopoeia_state-of-the-art_science_for_tomorrows_medicines_-_poster_session.pdf) (дата звернення: 30.11.2020).

13. Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Гарантія якості продукції за показником кількісного визначення для твердих дозованих лікарських засобів. *Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів*: науково-практична конференція, м. Київ, 17 вересня 2019.

Режим доступу: [https://www.researchgate.net/publication/336916038\\_Garantia\\_akosti\\_produkcii\\_za\\_pokaznikom\\_kilkisnogo\\_viznacenna\\_dla\\_tverdih\\_dofovanih\\_likarskih\\_zasobiv](https://www.researchgate.net/publication/336916038_Garantia_akosti_produkcii_za_pokaznikom_kilkisnogo_viznacenna_dla_tverdih_dofovanih_likarskih_zasobiv) (дата звернення: 30.11.2020).

14. Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 19-20 вересня 2019. С. 337 – 339.

15. Петрус В.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Розробка концепції трансферу аналітичної процедури. *Управління якістю у фармації*: XIV науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 22 травня 2020. С. 126 – 129.



Продовж. дод. А

### Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. LXXI Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Мінськ, 2017 р., форма участі – публікація тез).

2. Республіканська науково-практична конференція «Фармация: наука, образование, инновации и производство» з міжнародною участю, (Ташкент, 2017 р., форма участі – публікація тез).

3. IX Міжнародна науково-практична конференція «*Научный форум: медицина, биология и химия*» (Москва, 2018 р., форма участі – публікація тез).

4. XII Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs: Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition (Сегед, 2018 р., форма участі – постерна доповідь);

5. International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences (Гоа, 2018 р., форма участі – постерна доповідь).

6. International Conference organised by the EDQM, Council of Europe, on the occasion of the publication of the 10th Edition of the European Pharmacopoeia and the 25th Anniversary of the European OMCL Network and the Certification of Suitability Procedure: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, (Страсбург, 2019 р., форма участі – постерна доповідь).

7. Науково-практична конференція «*Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів*», (Київ, 2019 р., форма участі – усна доповідь).

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «*Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*», (Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез).

9. XIV Науково-практична конференція з міжнародною участю «*Управління якістю у фармації*», (Харків, 2020 р., форма участі – публікація тез).

## Додаток Б

**Акти промислового впровадження результатів дисертації**

1. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки. Березень 2019 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

2. Петрус В.В. Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ) 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експериментуN». Грудень 2019 року. ДП «Фармакопейний центр». Харків, Україна.

3. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для конкретних ТДЛЗ для тесту кількісне визначення. Січень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

4. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах. Квітень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

5. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки. Квітень 2020 року. ТОВ «Сперко». Вінниця, Україна.

6. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах. Квітень 2020 року. ТОВ «Сперко». Вінниця, Україна.

7. Леонт'єв Д.А., Петрус В.В. Критерій прийнятності для встановлення середньої маси ТДЛЗ перед початком виробництва. Серпень 2020 року. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна.

Продовж. дод. Б

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор ПАТ НВЦ  
 «Борщатівський ХФЗ»  
 Ю. М. Здаревська  
 2019 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки.
2. **Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонтєв Д. А., аспірант Петрус В. В.
3. **Джерело інформації:** Леонтєв Д. А., Петрус В. В., Гризодуб А. И., Воловик Н. В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества // Фармаком. – 2018. – № 2. – С. 45 - 55.
4. **Де впроваджено:** Дослідно-впроваджувальна лабораторія (ДВЛ)
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Ефект від впровадження:** оцінка технологічного варіювання для твердих дозованих лікарських засобів на етапі фармацевтичної розробки. Оцінка якості процесу перемішування. Вивчення робастності процесу таблетування в залежності від технологічних факторів. Встановлення значущості впливу неоднорідності таблет-маси по відношенню до варіювання маси таблетки.
7. **Термін впровадження:** 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Начальник ДВЛ, канд.хім.наук

  
 \_\_\_\_\_ Фесенко С.О.

## Продовж. дод. Б

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ  
З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ  
ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР  
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"



STATE SERVICE OF UKRAINE  
ON MEDICINES  
AND DRUGS CONTROL  
STATE ENTERPRISE  
"UKRAINIAN SCIENTIFIC  
PHARMACOPEIAL CENTER  
FOR QUALITY OF MEDICINES"

61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33. [http:// www.sphu.org](http://www.sphu.org), E-mail: [phukr@phukr.kharkov.ua](mailto:phukr@phukr.kharkov.ua)  
Тел. +38 099 2932583 ФСЗ, +38 050 4056222 ППТ, +38 099 1800602 ЛФА, +38 099 1800603 гр. біол. методів,  
+38 099 1800601 бухгалтерія, +38 099 1800604 відділ кадрів

«Затверджую»  
Директор Державного підприємства  
«Український науковий  
фармакопейний центр якості  
лікарських засобів»

(ДП «Фармакопейний центр»)

д. хіміч. н., проф.

О. І. Гризодуб  
« 17 » грудня 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів досліджень Петруса В.В. у Державну Фармакопею України

Даний акт складений у тому, що Петрус В.В. приймав участь у розробці розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ) 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>». Даний розділ включено у Доповнення 4 до ДФУ другого видання (ДФУ 2.4).

Керівник наукового напрямку  
«Стандартні зразки, валідація,  
верифікація, метрологія»  
д. фарм. н., с. н. с.


Д.А. Леонтьев

Відповідальний за впровадження:  
Завідуючий відділом  
Державної Фармакопеї України  
ДП «Фармакопейний центр»  
д. фарм. н., с. н. с.

А. Г. Котов

Продовж. дод. Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ПАТ НВЦ  
«Борщагівський ХФЗ»

 Ю. М. Здаревська  
 « 17 » 01 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для конкретних ТДЛЗ для тесту кількісне визначення.

**2. Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонтєв Д.А., аспірант Петрус В.В.

**3. Джерело інформації:**

3.1 Леонтєв Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В., Петрус В.В. Критерий приемлемости минимально допустимого числа таблеток для расчета результатов количественного определения // Научный форум: медицина, биология и химия: сб.ст. по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. — М.: Изд. «МЦНО», 2018. — №1(9). — С. 72 -78.

3.2 Петрус В.В., Леонтєв Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину // Фармаком. — 2019. — № 1/2— С. 37 - 48.

**4. Де впроваджено:** Дослідно-впроваджувальна лабораторія (ДВЛ)

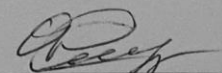
**5. Форма впровадження:** практична діяльність.

**6. Ефект від впровадження:** Використання метрологічно обґрунтованого числа одиниць ТДЛЗ необхідних для кількісного визначення АФІ в ТДЛЗ. Зменшення впливу технологічного варіювання на результат аналізу. Зменшення кількості невідповідностей.

**7. Термін впровадження:** 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки, канд.хім.наук



Фесенко С.О.



## Продовж. дод. Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ПАТ НВЦ  
«Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

2020 р.




## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах.
2. **Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонт'єв Д.А., аспірант Петрус В.В.
3. **Джерело інформації:**
  - 3.1 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, 19-20 June 2019, Strasbourg, France.
  - 3.2 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets // Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition, 2018, 3(88): 189-190.
4. **Де впроваджено:** Дослідно-впроваджувальна лабораторія (ДВЛ)
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Ефект від впровадження:** Застосування метрологічно обґрунтованого підходу до трансферу аналітичних процедур кількісного визначення, як наслідок зменшення потенційного ризику некоректного використання методики в рутинному контролі якості лікарських засобів.
7. **Термін впровадження:** 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки, канд.хім.наук

  
Фесенко С.О.

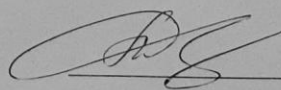
## Продовж. дод. Б

Директор «Сперко Україна»  
 Директор ДП «Сперко Україна» П.В. Щиголєв  
 «Сперко Україна»  
 код 20142/62  
 « 15 / 01 / 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Метрологічно обґрунтований підхід до трансферу аналітичної процедури кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту в твердих дозованих лікарських засобах (капсулах).
2. **Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонтєв Д.А., аспірант Петрус В.В.
3. **Джерело інформації:**
  - 3.1 Petrus V., Leontiev D., Volovyk N., Gryzodub O. An approach to method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets. EDQM & European Pharmacopoeia: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, 19-20 June 2019, Strasbourg, France.
  - 3.2 Leontiev D., Petrus V., Volovyk N., Gryzodub O. Development of the approach for method transfer for assay of desloratadine in film-coated tablets // Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition, 2018, 3(88): 189-190.
4. **Де впроваджено:** Відділ фармацевтичної розробки
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Ефект від впровадження:** Застосування метрологічно обґрунтованого підходу до трансферу аналітичних процедур кількісного визначення, як наслідок зменшення потенційного ризику некоректного використання методики в рутинному контролі якості лікарських засобів.
7. **Термін впровадження:** 2020 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Начальник відділу фармацевтичної розробки





Продовж. дод. Б



ПТВЕРДЖУЮ»

ТОВ «Сперко Україна»

П.В. Щиголєв

01 2020 р.

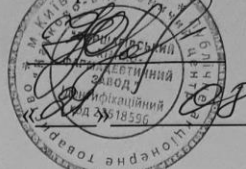
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ (капсул) на стадії фармацевтичної розробки.
2. **Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонтєв Д. А., аспірант Петрус В. В.
3. **Джерело інформації:**
  - 3.1 Леонтєв Д. А., Петрус В. В., Гризодуб А. И., Воловик Н. В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества // Фармаком. –2018. – No 2. – С. 45 - 55.
  - 3.2 Петрус В.В., Леонтєв Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину // Фармаком. – 2019. – No 1/2– С. 37 - 48.
4. **Де впроваджено:** відділ фармацевтичної розробки
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Ефект від впровадження:** оцінка технологічного варіювання для ТДЛЗ (капсули) на етапі фармацевтичної розробки. Оцінка якості процесу перемішування. Вивчення робастності процесу в залежності від технологічних факторів. Встановлення значущості впливу неоднорідності суміші для капсулювання по відношенню до варіювання маси ТДЛЗ.
7. **Термін впровадження:** 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Начальник відділу фармацевтичної розробки

Продовж. дод. Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ПАТ НВЦ  
«Борщатівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Критерій прийнятності для встановлення середньої маси ТДЛЗ перед початком виробництва.

**2. Установи, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків), відділ валідації та стандартних зразків, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, д.фарм.н., с.н.с. Леонтєв Д.А., аспірант Петрус В.В.

**3. Джерело інформації:**

3.1. Леонтєв Д.А., Петрус В.В., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества. *Фармаком.* 2018. № 2. С. 45 – 55.

3.2. Петрус В.В., Леонтєв Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб О.І. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. *Фармаком.* 2019. № 1/2. С. 37 – 48.

3.3. Петрус В.В., Леонтєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Гарантія якості продукції за показником кількісного визначення для твердих дозованих лікарських засобів. *Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів:* науково-практична конференція, м. Київ, 17 вересня 2019.

**4. Де впроваджено:** Цех Виробництва ТДЛЗ та Відділ Забезпечення Якістю

**5. Форма впровадження:** практична діяльність.

**6. Ефект від впровадження:** розроблено підхід до постійної верифікації технологічного процесу ТДЛЗ, як наслідок зменшено ризик випуску неякісної продукції за показниками ОДО та КВ.

**7. Термін впровадження:** 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Головна уповноважена особа, заступник генерального директора з якості

Михайленко Н.Г.

## Додаток В

**Узагальнена послідовність етапів розробки методики, валідації і трансферу**

## 1. Розробка і розуміння методики

## 1.1. Розуміння методики

Формування АТР методики

Вибір аналітичної техніки і формування попереднього дизайну методики

Прогноз невизначеності у відповідності з ДФУ

Теоретичне розуміння параметрів методики і чинників варіювання

## 1.2. Експериментальне вивчення робасності методики

## 1.3. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики (чи відмова від методики)

Аналіз і протоколювання одержаних знань

Формування Стратегії контролю

## 2. Попереднє проведення валідації

2.1. Проведення валідації – допускається використання тільки модельних розчинів

## 2.2. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики (чи відмова від методики)

Аналіз і протоколювання одержаних знань

Уточнення Стратегії контролю

3. Вивчення властивостей реального об'єкту аналізу на лабораторних серіях ЛЗ (якщо потрібно)

## 3.1. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики (чи відмова від методики)

Аналіз і протоколювання одержаних знань

Уточнення Стратегії контролю

4. Вивчення чинників варіювання результатів аналізу, пов'язаних з технологією, на лабораторних серіях ЛЗ (якщо потрібно)

#### 4.1. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики (чи відмова від методики)

Аналіз і протоколювання одержаних знань

Уточнення Стратегії контролю

#### 5. Застосування попередньо валідованої методики для фармацевтичної розробки з метою вивчення прецизійності і уточнення знань про чинники варіювання (якщо є можливість)

##### 5.1. Вивчення прецизійності методики

##### 5.2. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики

Уточнення Стратегії контролю

Аналіз і протоколювання одержаних знань

#### 6. Трансфер методики

##### 6.1. Підготовка до трансферу

Підготовка знань для передачі

Ознайомлення RU

Відтворення методики (якщо потрібно)

Узгодження процедури трансферу з RU

##### 6.2. Виконання експерименту

Виконання всіх контрольних випробувань стратегії контролю

Підтвердження виконання вимог до правильності при формуванні АТР

Підтвердження виконання вимог до невизначеності результатів при формуванні АТР

##### 6.3. Опрацювання одержаних результатів

Уточнення параметрів методики

Аналіз і протоколювання одержаних знань

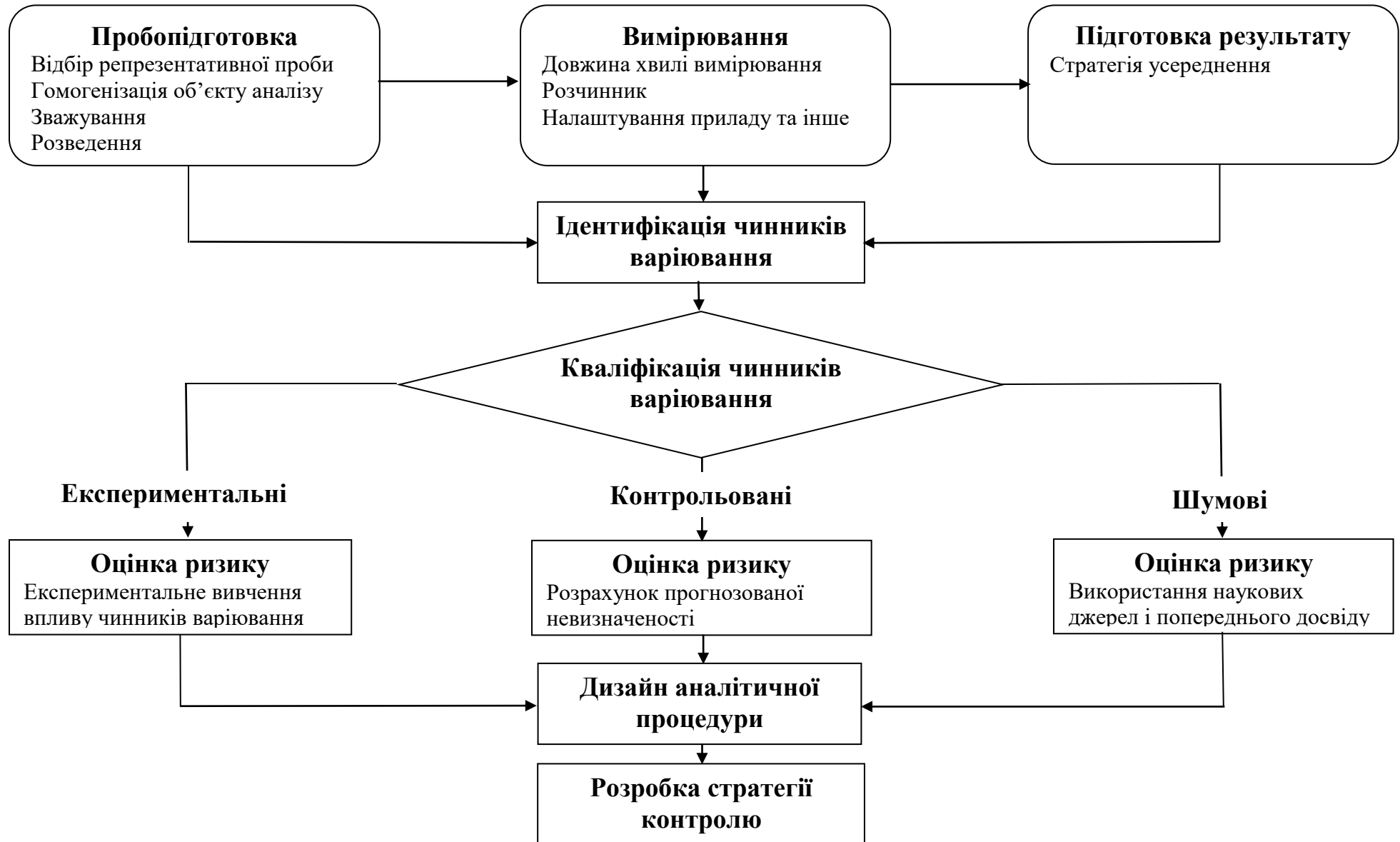
Уточнення Стратегії контролю

#### 7. Подальше рутинне застосування методики

Продовж. дод. В.

Модель розробки методики та управління ризиками

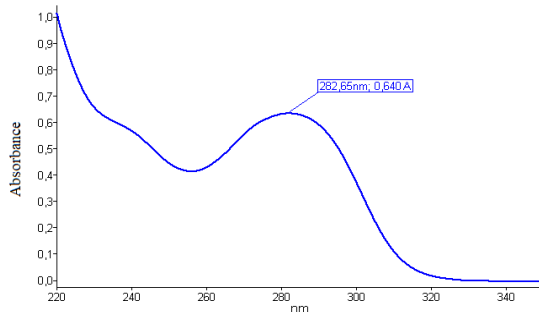
# А н а л і т и ч н а   п р о ц е д у р а



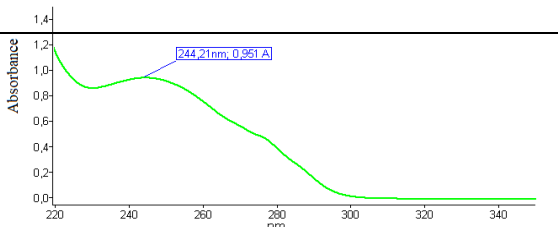
## Додаток Г

## Розробка попереднього дизайну аналітичної методики

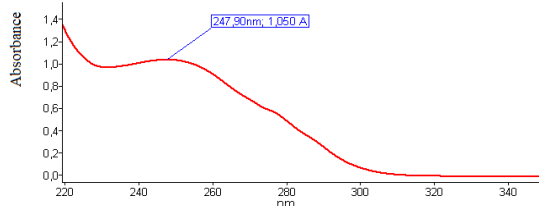
А - Спектр розчину дезлоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р з концентрацією 19,85 мкг/мл



В - Спектр розчину дезлоратадину в Метанолі Р з концентрацією 22,37 мкг/мл



С - Спектр розчину дезлоратадину в Етанолі 96 % Р з концентрацією 24,69 мкг/мл



Спектр розчину дезлоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р, в Метанолі Р, Етанолі 96 % Р

Довжини хвиль максимального поглинання дезлоратадину

Розчинник	Метанол Р	Етанол 96 % Р	0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р
Довжина хвилі максимального поглинання, нм	244,21	247,90	282,65
Оптична густина поглинання розчину дезлоратадину*	0,8502	0,8491	0,6448

Примітка. \*в перерахунку на концентрацію 20 мкг/мл.

Продовж. дод. Г

## Цільова концентрація дезлоратадину

Розчинник	<i>Метанол Р</i>	<i>Етанол 96 % Р</i>	<i>0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р</i>
Цільова концентрація дезлоратадину, мкг/мл	15	15	20

Середня густина поглинання ( $\pm$  довірчий інтервал одиничного значення) розчину плацебо для кожної пари розчинник – спосіб фільтрування

	<i>Метанол Р</i>	<i>Етанол 96 % Р</i>	<i>0,1 М розчин кислоти хлористоводневої Р</i>
Центрифуга Minispin 13 000 об/хв.	0,0146 $\pm$ 0,0033	0,0138 $\pm$ 0,0040	0,0089 $\pm$ 0,0022
Мембранний фільтр No 1	0,0104 $\pm$ 0,0022	0,0095 $\pm$ 0,0019	0,0048 $\pm$ 0,0020
Мембранний фільтр No 2	0,0059 $\pm$ 0,0017	0,0067 $\pm$ 0,0019	0,0023 $\pm$ 0,0008
Мембранний фільтр No 3	0,0095 $\pm$ 0,0026	0,0080 $\pm$ 0,0035	0,0049 $\pm$ 0,0018
Мембранний фільтр No 4	0,0050 $\pm$ 0,0011	0,0053 $\pm$ 0,0014	0,0023 $\pm$ 0,0005
Розчин порівняння 100 %*	0,8502	0,8491	0,6447
Критичне значення	$\leq$ 0,0043	$\leq$ 0,0043	$\leq$ 0,0033

Примітка. \* – в перерахунку на концентрацію 20 мкг/мл.

## Продовж. дод. Г

Середні значення густин поглинання для розчинів з концентрацією 20 мкг/мл

Процедура розчинення АФІ	Шейкер (45 хвилин)	Водяна баня (50 °С; 30 хв)	УЗ баня (15 хв)
$A_{20 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}$	0,6382±0,0005	0,6438±0,0004	0,6447±0,0004
Різниця, %	1,01	0,14	—
Критерій прийнятності: ≤ 0,51%			

Середні значення густин поглинання для розчинів з концентрацією  
20 мкг/мл

Час обробки	3 хв	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв
$A_{20 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}$	0,6102 ±0,0010	0,6204 ±0,0012	0,6431 ±0,0005	0,6447 ±0,0004	0,6442 ±0,0004
Різниця, %	5,28	3,69	0,17	0,08	—
Критерій прийнятності ≤ 0,51%					

Значення густин поглинання для розчинів з концентрацією 20 мкг/мл

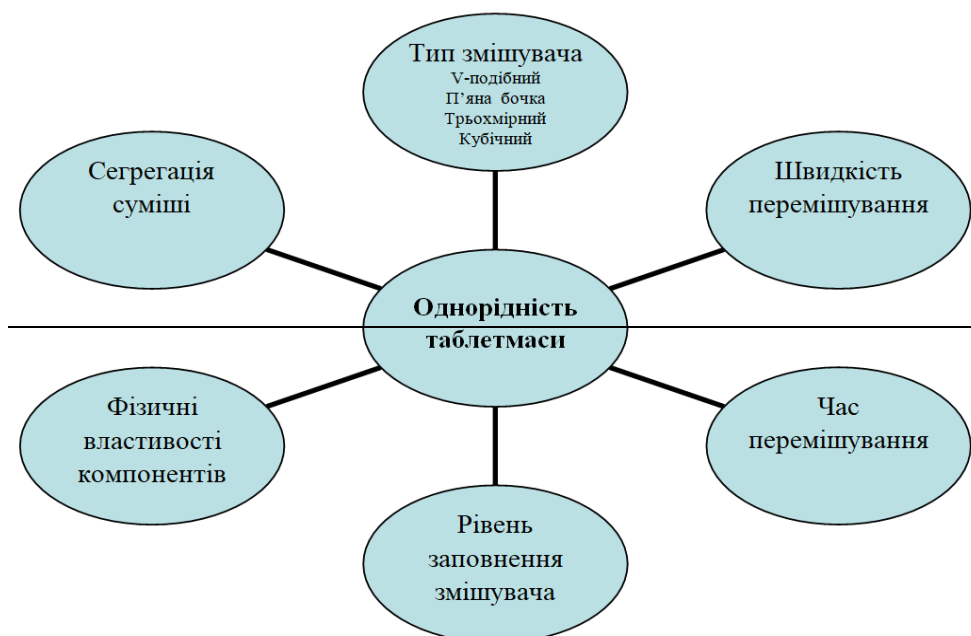
Кількість відкинутих мл	3	5	10	15
$A_{20 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}$	0,6433	0,6435	0,6430	0,6438



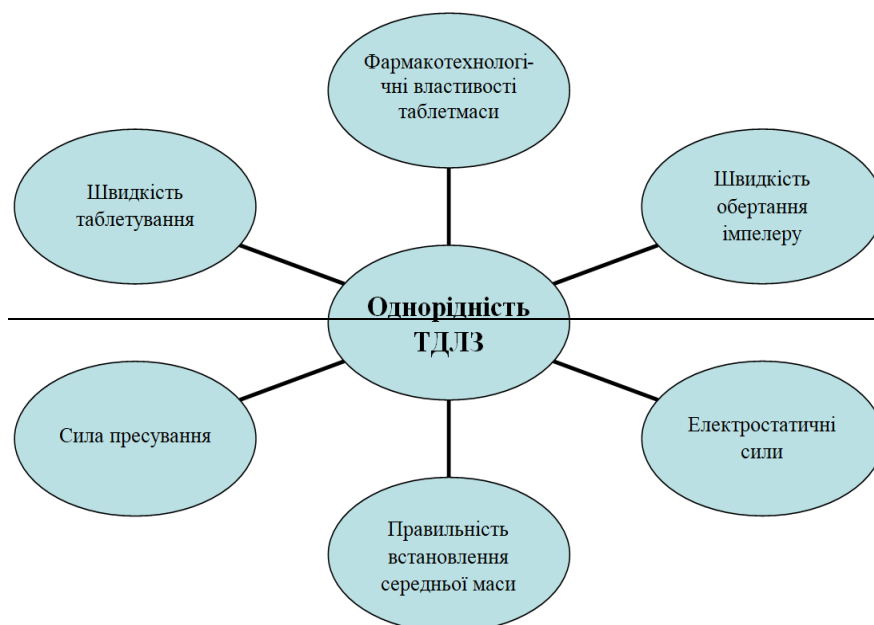
## Додаток Д

### Опис технологічного процесу та ідентифікації критичних параметрів

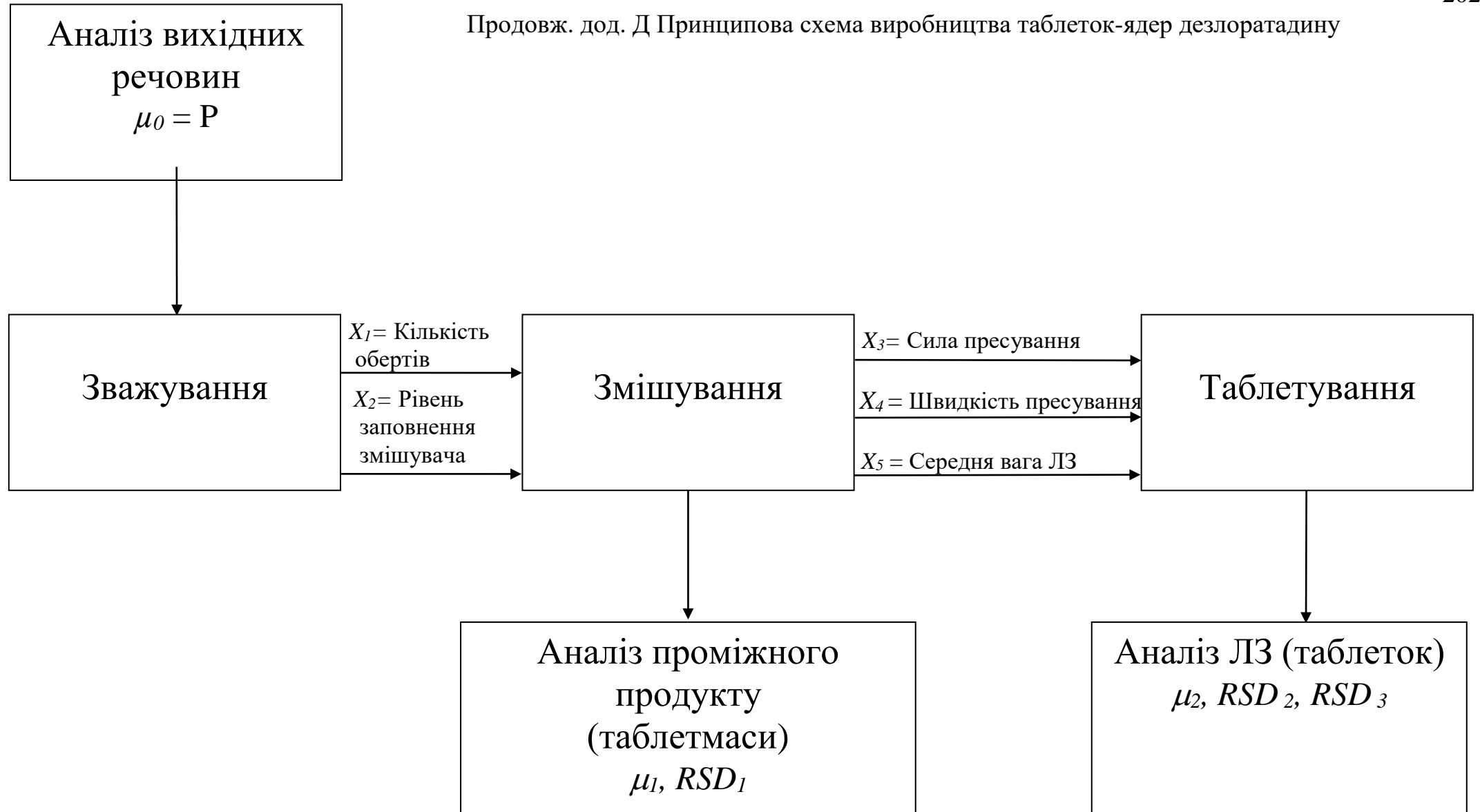
Технологічні параметри, які впливають на ефективність стадії змішування



Технологічні параметри, які впливають на ефективність стадії таблетування



Продовж. дод. Д Принципова схема виробництва таблеток-ядер дезлоратадину



## Додаток Е

## Дизайн експерименту для вивчення робастності технології

№ лабораторної серії	$X_1^*$	$X_2^*$	$Y_1^{**}$	$Y_2^{**}$
	Сила пресування, кН	Швидкість пресування, табл./хв	Середня маса ядер таблеток в серії або середнє значення вмісту АФІ в серії, відповідно, в % від номінального значення	Дисперсія для маси таблеток в серії або дисперсія ОДО
1	3	10	Результати розраховуються з експериментальних даних	
2	3	35		
3	3	60		
4	12	10		
5	12	35		
6	12	60		
7	20	10		
8	20	35		
9	20	60		

\*X – вхідні фактори експерименту.

\*\*Y – функція відгуку експерименту.

## Матеріальний баланс виробництва 9 експериментальних серій ЛЗ

№	Назва компоненту	Призначення компоненту	Маса, г
1	Дезлоратадин	Діюча речовина	46,28
2	Кальцію гідрофосфат дигідрат	Речовина, що покращує плинність	486,16
3	Целюлоза мікрокристалічна	Зв'язуючий компонент	257,04
4	Крохмаль кукурудзяний	Зв'язуючий компонент, дезінтегрант	100,98
5	Тальк	Лубрикант	27,54
Разом:			918

Продовж. дод. Е

**Результати ЛНМК для результатів аналізу по показнику однорідність  
маси**

$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3.$					
Матриця $RM \times y_1$				$y_1^{calc}$	$(y_1^{calc} - y_1)^2$
0,20621	-0,00713	-0,00238		0,25735	0,00995
0,05451	-0,00316	0		0,45568	0,08837
0,13401	-0,02416	0,00807		0,65401	0,30913
0,26795	0,00061	-0,00533		0,60579	0,03721
0,05076	0,00038	0		0,80412	0,09439
-0,04657	0,00027	0,00237		1,00245	0,41921
0,07631	0,01217	-0,00422		0,91551	0,07946
-0,19157	0,03258	0		1,11384	0,3398
-0,48973	0,02716	0,00943		1,31217	0,01046
<b>0,06188</b>	<b>0,03872</b>	<b>0,00793</b>	← Сума	$s_0(y_1) = \sqrt{(\sum/6)} =$	<b>0,4810</b>
$b_{11}$	$b_{12}$	$b_{13}$			
$b_{11} =$	<b>0,062</b>		$s_{b11} =$	$0,481 \times \sqrt{0,7514} =$	<b>0,417</b>
$b_{12} =$	<b>0,039</b>		$s_{b12} =$	$0,481 \times \sqrt{0,002304} =$	<b>0,023</b>
$b_{13} =$	<b>0,0079</b>		$s_{b13} =$	$0,481 \times \sqrt{0,000267} =$	<b>0,0079</b>
$s_{y1} =$	<b>0,533</b>		$s_0(y_1) =$		<b>0,481</b>
		$R_c(y_1) =$	$\sqrt{[1 - (0,481/0,533)^2]} =$	<b>0,432</b>	$< 0,621 = R_c^{crit}$

Продовж. дод. Е

**Результати ЛНМК для результатів аналізу по показнику однорідність  
дозованих одиниць**

$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3.$					
Матриця $RM \times y_2$				$Y_2^{calc}$	$(y_2^{calc} - y_2)^2$
2,7109967	-0,09376	-0,0313		3,77864	0,83976
1,4849345	-0,08618	0		3,088941	1,50467
0,1964706	-0,03542	0,011826		2,399241	0,39098
1,0216739	0,002339	-0,0203		3,777834	0,53650
0,2232066	0,001678	0		3,088135	0,81552
-0,1060928	0,000621	0,005392		2,398436	2,52713
0,476484	0,07597	-0,02638		3,777119	0,03218
-0,2300048	0,039116	0		3,08742	1,10299
-1,7228809	0,095546	0,033173		2,397721	6,64764
<b>4,055</b>	<b>-0,00009</b>	<b>-0,0276</b>		$s_0(y_2) = \sqrt{(\Sigma/6)} =$	<b>1,549</b>
$b_{21}$	$b_{22}$	$b_{23}$			
$b_{21} =$	<b>4,055</b>		$s_{b21} =$	$1,549 \times \sqrt{0,7514} =$	<b>1,343</b>
$b_{22} =$	<b>0,000</b>		$s_{b22} =$	$1,549 \times \sqrt{0,002304} =$	<b>0,074</b>
$b_{23} =$	<b>-0,028</b>		$s_{b23} =$	$1,549 \times \sqrt{0,000267} =$	<b>0,025</b>
$s_{y2} =$	<b>1,468</b>		$s_0(y_2) =$	<b>1,549</b>	
		$Rc(y_2) =$		$\sqrt{[1 - (1,549/1,468)^2]} =$	<b>0 &lt; 0,621 = <math>R_c^{crit}</math></b>