

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ В СЕРТИФИЦИРОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Краткий справочник

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

Содержание

Предисловие	5
1. Введение	7
Исходные данные	7
Содержание справочника	7
Источники	8
2. Нормативные требования и стандарты для элементных примесей	9
Соединенные Штаты Америки	9
Европа	10
Международная конференция по гармонизации (ICH)	11
Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов (PIC/S)	11
Фармакопеи	11
Правило 21 CFR Part 11 и Приложение 11 к Европейскому стандарту GMP — Нормативные требования в отношении электронных записей и подписей	12
Разработка, регистрация и продвижение лекарственных средств	13
3. Требования для лабораторий	14
Соответствие требованиям к потоку образцов и данных	15
Контроль и обеспечение качества и соответствие требованиям во всей фармацевтической лаборатории	15
Соответствие требованиям на всех этапах рабочего процесса	15
Соответствие требованиям для отдельных этапов рабочего процесса	16
4. Валидация аналитического оборудования, методов и систем	17
Компоненты качества аналитических данных	17
Оборудование	18
Валидация аналитических методов и систем	20

5. Управление электронными записями для обеспечения соответствия правилам FDA (Часть 11) и ЕС (Приложение 11)	23
Нормативные требования и рекомендации	23
Требования к контрольно-измерительным средствам и поддержка от поставщиков	26
6. Анализ элементных примесей в соответствии с USP <232>, <233> и <2232>	28
Разработка новых глав USP, касающихся элементных примесей	28
Выбор элементов и пределов	31
Оборудование и процедуры	33
Фармакопейные (инструментальные) процедуры	36
Валидация альтернативных процедур	41
7. Расширение областей применения в фармацевтических лабораториях	43
Анализ органических растворителей	43
Измерение форм и видов элементов	43
Полномассовый скрининг или полуколичественный анализ	44
Литература	45
Глоссарий	47

Предисловие

Федеральное агентство США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), а также подобные международные медицинские организации требуют от изготовителей строгого контроля содержания и максимально возможного удаления вредных примесей, присутствующих в лекарственных средствах. Ограничения на содержание металлических примесей в фармацевтической продукции, а также соответствующие методики контроля приводятся в фармакопеях. Например, с 1905 г. в Фармакопее США (USP) присутствует процедура, публикуемая в виде Общей главы <231>, известная как испытание на предельное содержание тяжелых металлов. Однако существующая в Фармакопее процедура основана на старой методике, не обладающей чувствительностью, специфичностью и способностью к выделению, необходимыми для надлежащего мониторинга содержания элементов, который должен основываться на их высокой токсичности. В настоящее время правила меняются. Регулирующие органы разрабатывают обязательные нормативы, которые требуют контроля большего числа элементов при меньшей их концентрации, а новые фармакопейные методики будут основываться на современном оборудовании, а не на химических методах.

Анализ в лабораториях разработки, а также контроля и обеспечения качества фармацевтической продукции регулируется большим числом нормативных требований, которые влияют на проведение анализов. Необходимость соответствия нормативным требованиям также влияет на проведение работ в лабораториях и управление ими. В частности, необходимы квалификация оборудования, а также валидация методов и систем. Стандартные операции должны следовать письменным процедурам, а каждый этап и результаты анализа должны быть хорошо задокументированы. Требуются особые методы работы с компьютерными системами и электронными записями, обеспечивающие безопасность, доступность и целостность аналитических данных.

По мере перехода от традиционного химического тестирования к инструментальному анализу все новые и новые группы людей будут иметь дело с Федеральным агентством США по контролю за пищевыми продуктами (FDA) и другими регулирующими органами. Эти группы включают не только изготовителей и поставщиков оборудования и техников, отвечающих за его эксплуатацию и обслуживание, но и ИТ-подразделения, так как все современное аналитическое оборудование управляется компьютерами.

В настоящем кратком справочнике «Анализ элементарных примесей в сертифицированных фармацевтических лабораториях» приведен обзор нормативных требований и изложен технологический процесс, включающий квалификацию оборудования, валидацию методик и систем, а также обеспечение соответствия электронных записей различным требованиям. Настоящий документ предназначен для аналитиков, менеджеров лабораторий, ИТ-администраторов, менеджеров по контролю и обеспечению качества, а также специалистов по валидации.

Концепция, примеры, шаблоны и рекомендуемые процедуры, приведенные в документе, основаны на более чем 20-летнем опыте международной работы и включают методики валидации и квалификации, применяемые в Agilent Technologies и Labcompliance. Читатели настоящего справочника узнают, как ускорить процесс валидации и квалификации, избежать трудоемких повторных обработок и подготовиться к различным проверкам и инспекциям.

Как правило, нормативные требования и стандарты качества действуют долгое время без существенных изменений. Методические рекомендации, разрабатываемые регулирующими и отраслевыми рабочими группами, публикуются чаще. Наиболее часто изменения вносятся в правила истолкования, проверки и исполнения.

Современные методы быстро устаревают. Поэтому крайне важно своевременно обновлять всю информацию. И это возможно только при использовании сетевых средств информации, таких как Интернет. С учетом этого мы рекомендуем следующие веб-сайты, на которых регулярно публикуются обновленные сведения, касающиеся соблюдения в лабораториях нормативных требований.

- www.fda.gov
Веб-сайт Федерального агентства США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), на котором приведены подробные требования и нормативы для биофармацевтической отрасли.
- www.ema.europa.eu
Веб-сайт Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).
- www.ich.org
Веб-сайт «Международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для использования человеком» (ICH).
- www.picscheme.org
Веб-сайт «Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов» (PIC/S).
- www.usp.org
Веб-сайт Фармакопеи США.
- www.who.org
Веб-сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).
- www.agilent.com/chem/icpms
Веб-сайт с обновляемыми публикациями, посвященными ИСП-МС (масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой).
- www.labcompliance.com
Веб-сайт с учебниками, справочниками и регулярно обновляемыми публикациями по вопросам качества и соблюдения нормативных требований в лабораториях.

Д-р Людвиг Губер (Dr. Ludwig Huber)

Главный советник по глобальному соответствию
нормативным требованиям FDA

Labcompliance

Контактные данные: ludwig_huber@labcompliance.com

Эд МакКарди (Ed McCurdy)

Отдел маркетинга продукции ИСП-МС

Agilent Technologies

Контактные данные: ed_mccurdy@agilent.com

1. Введение

В настоящем документе под элементарными примесями понимаются элементы, которые присутствуют в окружающей среде, а также используются или вводятся в процессе изготовления лекарственных субстанций или наполнителей. Требуется вести мониторинг содержания этих примесей в фармацевтических лабораториях по следующим двум основным причинам.

- Содержание металлов с токсическими свойствами должно контролироваться в ходе всего производственного процесса: начиная с тестирования исходного материала и заканчивая контролем качества готовых лекарств.
- Металлы могут влиять на стабильность рецептуры лекарств и катализировать деградацию лекарственных веществ.

Исходные данные

Мониторинг содержания металлических примесей в пищевых продуктах и медикаментах ведется уже давно. Тестирование на предельное содержание тяжелых металлов включено в Фармакопею США как метод USP <231>. Данному методу уже более 100 лет. Он основан на реакции элементов с тиацетамидом и образовании сульфидов. Интенсивность окраски осажденного сульфида сравнивается со свинцовым стандартом. Предполагается, что каждый из указанных элементов реагирует на 100% или схожим со свинцовым стандартом образом.

В последнее десятилетие распространилось мнение, что метод осаждения сульфида не подходит для контроля уровня потенциально токсичных элементов и должен быть заменен более современными инструментальными методами.

Неорганические металлические примеси могут попадать в лекарственные средства из различных источников. Вот несколько примеров таких источников.

- Исходные материалы (растения, животные белки).
- Наполнители (стабилизаторы, покрытия, связующие и разделительные вещества, ароматизаторы, красители).
- Токсиканты, введенные в процессе изготовления активного фармацевтического ингредиента (API) и лекарственных средств. Например, в результате выщелачивания из труб, сосудов и другого оборудования.
- Металлы, специально добавляемые как катализаторы.
- Выщелачиваемые металлические примеси в упаковочных материалах.

Некоторые металлы также используются в качестве активных ингредиентов лекарств (чтобы получить нужный благоприятный эффект), а не токсикантов, или являются необходимыми минералами или микроэлементами. Например, соединения платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин) широко используют в терапии рака; алюминий используется в антацидных препаратах; цинк является частью инсулиновых суспензий, а железо используется для лечения или профилактики анемии.

Содержание справочника

После обзора литературы приводится обсуждение нормативных требований и их применения в ходе всего жизненного цикла лекарственного средства — начиная с этапа исследования и разработки и заканчивая изготовлением. Далее приводится более подробная информация о нормативных требованиях для лабораторий. В разделе 3 представлены нормативные требования к потоку данных и образцов (начиная с забора образцов и заканчивая архивированием отчетов об испытании и других документов). Раздел 4 посвящен квалификации аналитического оборудования и валидации аналитических методов, программного обеспечения и комплексных систем. В частности, обсуждается верификация фармакопейных процедур и перенос аналитических методик. В разделе 5 представлена информация о необходимых процедурах управления электронными записями (для обеспечения соответствия требованиям FDA и международных организаций).

В разделах 6 и 7 представлена информация о применении анализа элементарных примесей в фармацевтической отрасли. В разделе 6 описаны новые процедуры USP для соответствующих примесей в лекарственных средствах и активных веществах, а в разделе 7 приведен обзор других важных применений.

Источники

Целью настоящего документа является обзор основных нормативных требований, относящихся к элементным примесям. Существует множество источников, в которых приведена более подробная информация. Данная литература публикуется регулирующими органами, рабочими отраслевыми группами, включающими представителей регулирующих органов и коммерческих компаний, а также отдельными исследователями. Обсуждение нормативных и других официальных документов приведено в следующем разделе.

Существует множество работ частных авторов, публикуемых в виде традиционных журнальных статей, статей в веб-изданиях и традиционных печатных руководств. Для поиска веб-публикаций читателю рекомендуется воспользоваться известными поисковыми системами. В данном разделе представлен обзор некоторых работ, опубликованных частными специалистами и организациями.

- В статье Блейка (Blake) [1] Harmonization on the USP, EP and Japan heavy metals testing procedure (Гармонизация процедур испытаний на содержание тяжелых металлов, принятых в Фармакопее США, Европейской Фармакопее и в Японии) приведен отчет о значительных ограничениях традиционного колориметрического метода.
- Ван (Wang) и др. [2] еще в 1990-х годах обозначили основные ограничения традиционного колориметрического метода (например, в отношении чувствительности, селективности и точности). Группа исследователей определила ограничения традиционной процедуры анализа на содержание тяжелых металлов в сравнении с ИСП-МС для анализа следовых количеств элементов в фармацевтическом материале.
- Левен (Lewen) и др. [3] в дальнейшем опубликовали подробный отчет о сравнении традиционной процедуры с ИСП-МС для элементов, обозначенных в различных Фармакопеях.
- Лоренц (Lorenz) и др. [4] в своей публикации подчеркнули важность существования металло-органических соединений при принятии решений о синтетической очистке. Эта группа исследователей также продемонстрировала, как может использоваться сочетание ВЭЖХ и ИСП-МС для селективных и количественных измерений содержания металло-органических соединений в активных фармацевтических ингредиентах.
- Лира (Lira) и др. [5] описали использование ИСП-ОЭС для испытания на содержание тяжелых металлов в наполнителях (в качестве замены традиционному колориметрическому методу).
- ДеСтефано (DeStefano) и др. [6] привели токсикологическое и нормативное обоснование для выбора элементов и пределов содержания элементных примесей, обозначенных в USP <232>.
- Флишар (Fliszar) и др. [7] описали методику анализа содержания металлических примесей, выщелачиваемых из фармацевтического упаковочного материала, с помощью ИСП-ОЭС.
- Ли (Li) и др. [8], а также Ся (Xia) и др. [9] использовали ИСП-МС для определения содержания токсических тяжелых металлов в средствах традиционной китайской медицины.
- Хусейн (Hussain) и др. [10] привели пример верификации производительности системы ИСП-МС в контексте соответствия стандартам USP <232> и <233> (на основе требований, определенных в пересмотре USP <232>/<233> в мае/июне 2011 г.).
- Компания Agilent Technologies опубликовала два справочных руководства о валидации и обеспечении соответствия нормативным требованиям в фармацевтических лабораториях: Analytical Instrument Qualification and System Validation (Валидация систем и квалификация аналитических приборов) [11] и Validation of Analytical Methods (Валидация аналитических методов) [12]. Эти документы полезны для понимания процедур валидации и обеспечения соответствия требованиям в лабораториях. Компания Agilent также опубликовала справочник по ИСП-МС, одному из двух рекомендуемых USP методов инструментального анализа элементных примесей в фармацевтической продукции [13].
- Хьюбер (Huber) опубликовал справочное руководство по валидации для аналитических лабораторий [14]. В нем охвачены все аспекты валидации в аналитической лаборатории, включая оборудование, аналитические методы, эталонные соединения и требования к квалификации персонала.
- Форум «Надлежащая практика автоматизированного производства» (GAMP) разработал методические рекомендации по компьютеризированной валидации. Актуальная версия этих рекомендаций опубликована в 2008 г. [15]. Эти рекомендации были разработаны специально для компьютерных систем в целом. Они использовались для валидации компьютеризированных лабораторных систем.

2. Нормативные требования и стандарты для элементных примесей

Фармацевтическая отрасль относится к отраслям с максимально высокой степенью государственного регулирования. Разработка и изготовление лекарственных средств регулируются государственными органами с помощью набора законов, нормативных требований и инструкций во всех промышленно развитых странах, а также в растущем числе развивающихся стран. Наиболее важными базовыми нормативными требованиями являются так называемые GxP-нормативы, состоящие из нормативов надлежащей лабораторной практики (GLP), нормативов надлежащей клинической практики (GCP) и нормативов надлежащей производственной практики (GMP). Кроме того, существуют отдельные нормативы для маркировки продукции, использования компьютеров в сертифицированной (регулируемой) среде и получения регистрационных удостоверений.

Основной задачей нормативных требований является обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств. Для утверждения регистрации новых средств регулирующие органы оценивают данные исследований и определяют, превышает ли польза от лекарства риск от его недостаточной безопасности. Нормативные требования для фармацевтической отрасли в целом соответствуют современным принципам обеспечения качества со значительным упором на точность, надежность и целостность данных.

Квалификация оборудования и валидация аналитических методов и систем входят в требования FDA и подобных международных учреждений. Отсутствующая или неадекватная квалификация может привести к регулятивным акциям, таким как прекращение поставок лекарств или их ингредиентов. Логической предпосылкой этому является предположение, что результаты аналитических тестов, полученные с использованием оборудования, не прошедшего квалификацию или имеющего неадекватную квалификацию, могут быть неверными. Учитывая важность описанных выше положений, авторы посвятили данный раздел нормативным требованиям и инструкциям.

В данном разделе описаны роли FDA и европейских органов здравоохранения, а также перечислены наиболее важные документы. Кроме того, в данном разделе описаны задачи и документы, разрабатываемые или регулируемые другими организациями и рабочими группами, оказывающими значительное влияние на фармацевтическую отрасль (в т. ч. ICH, PIC/S и Фармакопеи).

Соединенные Штаты Америки

В США разработка и изготовление фармацевтических средств регулируются Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA). Основной задачей FDA является защита общественного здоровья — агентство обеспечивает безопасность, эффективность и качество лекарственных средств и биологических продуктов, используемых для лечения людей и животных. Кроме лекарственных средств, FDA также регулирует пищевые продукты, табачные изделия, медицинские изделия и косметику. FDA реализует свои предусмотренные законом полномочия, основываясь на Федеральном законе о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах (FD&C). В основу этого закона лег Закон о доброкачественности пищевых продуктов и медицинских препаратов (1906 г.), который запрещал распространение внутри США фальсифицированных и неправильно маркированных продуктов питания и лекарственных веществ.

Первая версия FD&C была утверждена Конгрессом в 1938 г. Этот закон впервые требовал от компаний обеспечивать безопасность новых лекарственных средств перед их размещением на рынке. Кроме того, этот закон регулировал распространение косметики и терапевтических устройств и включал основные положения, обеспечивающие защиту прав потребителей.

Поправки, внесенные в 1962 г., потребовали для всех лекарственных средств наличия доказательств эффективности и безопасности. Кроме того, FDA получило полномочия по регулированию рекламы рецептурных препаратов. Поправка по изделиям медицинского назначения (1976 г.) предоставила FDA полномочия для обеспечения эффективности и безопасности медицинских изделий, в том числе диагностических.

Законы, как правило, имеют общий характер и не включают подробные инструкции по исполнению полномочий регулирующих органов. Для исполнения законов Федеральные агентства, такие как FDA, используют правила (нормативные требования). Эти правила публикуются в виде свода федеральных постановлений (CFR) в Федеральном реестре. Они информируют общественность и участников отрасли о конкретном применении того или иного закона.

Как правило, нормативы разработаны недостаточно подробно, чтобы участники отрасли и инспекторы FDA определили требования для их внедрения и исполнения. Поэтому в FDA разработаны инструкции по инспектированию и производству для большого числа направлений. Эти инструкции доступны в Интернете для сотрудников FDA и производителей (www.fda.gov; поиск FDA Guidance). Инструкции оказывают поддержку регулируемым производителям путем разъяснения требований, установленных Конгрессом или опубликованных FDA, а также объясняют, как производство может обеспечить соответствие этим законодательным и нормативным требованиям. В этих инструкциях также представлены методы оценки и исполнения, гарантирующие, что инспекторы FDA исполняют свои полномочия эффективно, беспристрастно и согласованно. Законы и нормативы являются обязательными к исполнению для участников отрасли, а инструкции — нет. Участники отрасли могут выбирать альтернативные способы обеспечения соответствия требованиям.

Ниже приведен список важных инструкций FDA, относящихся к элементарным примесям в фармацевтических лабораториях.

- Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (Исследование результатов испытаний, не соответствующих спецификациям, в фармацевтическом производстве) [16].
- Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Applications (Часть 11, электронные записи, электронные подписи — задачи и сфера применения) [17].

Нормативы и инструкции FDA относительно статичны и обычно не изменяются на протяжении ряда лет. Более динамичными, чем нормативы, являются различные рекомендации по инспектированию и исполнению. Соответствующую информацию можно найти в документах FDA, относящихся к инспектированию, таких как предупреждающие письма, отчеты о проверке учреждений (EIR) и форма 483 Inspectional Observations (Результаты инспектирования). Наиболее важными являются предупреждающие письма FDA. Они направляются компаниям в случае серьезных нарушений нормативных требований. От компаний ожидается ответ на такие письма в течение 15 рабочих дней. Если ответ отсутствует или неадекватен, FDA принимает меры, которые могут привести к задержке утверждения нового продукта, приостановке и запрету импорта или отзыву продукта. С марта 2003 г. предупреждающие письма проверяются высокопоставленными чиновниками FDA и отражают текущее мнение Агентства.

Предупреждающие письма публикуются на веб-сайте FDA: www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters. Проблема в том, что опубликованы тысячи подобных писем и большая их часть относится к маркировке и рекламе лекарственных средств, а потому сложно отыскать письма, которые касаются работы лабораторий. Интерес представляют веб-сайты, на которых публикуются предупреждающие письма, относящиеся к соблюдению надлежащих практик (GxP). Например, на веб-сайте www.fdawarningletter.com опубликовано множество писем, относящихся к квалификации оборудования, валидации методов и аналитических систем.

Европа

Регистрация лекарственных средств в Европе регулируется Европейским агентством по лекарственным средствам (ранее EMEA, в настоящее время EMA). Это децентрализованное агентство Европейского союза со штаб-квартирой в Лондоне. Основными задачами этого органа являются защита и поддержка здравоохранения. Научные заключения EMA в отношении лекарств для людей выдает Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP). Как и в США, в Европе лекарственное средство перед его размещением на рынке должно получить регистрационное удостоверение. Регистрационное удостоверение может быть получено одним из следующих способов.

- Централизованная процедура
- Процедура обоюдного одобрения
- Национальная процедура

Наиболее распространенной является централизованная процедура. Национальная процедура используется обычно в тех случаях, когда регистрационное удостоверение действует только в одной стране. После того как регистрационное удостоверение утверждено в одной стране, заявитель может обозначить данную страну как исходную и использовать процедуру обоюдного одобрения в других странах. Если угрозы безопасности нет, страны, в отношении которых инициирована процедура обоюдного одобрения, признают регистрационное удостоверение.

Для получения регистрационного удостоверения для любого биофармацевтического средства должна использоваться централизованная процедура. В ходе этой процедуры EMA выполняет оценку лекарственного средства. Входящий в состав EMA комитет CHMP выполняет фактическую оценку заявки и выдает научное заключение. Основываясь на этом заключении, ЕС принимает решение о выдаче регистрационного удостоверения. Требования GMP для лекарственных средств в Европе изложены в следующем руководстве EC: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Good Manufacturing Practices Medicinal*

Products for Human and Veterinary Use (Порядок обращения лекарственных средств на территории Европейского союза. Том 4. Надлежащая производственная практика для лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения) [18].

Наиболее важным документом, относящимся к элементарным примесям, является EMA Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents (Руководство ЕМА по допустимым пределам содержания примесей металлических катализаторов или металлических реагентов) [19]. Этот документ содержит рекомендации по максимально допустимым предельным концентрациям для 14 металлических катализаторов или металлических реагентов, которые могут присутствовать в фармацевтических субстанциях или лекарственных средствах.

Международная конференция по гармонизации (ICH)

Конференция ICH впервые была созвана в 1990 г. На ней присутствовали представители регулирующих органов Европы, Японии и США, а также эксперты из фармацевтических отраслей этих трех регионов, прибывшие для обсуждения научных и технических аспектов регистрации лекарственных средств.

ICH публикует инструкции, которые либо вступают в силу в качестве закона в странах-участницах (например, в Европе), либо утверждаются в качестве инструкций национальными регулирующими органами (например, FDA).

Ниже приведены наиболее важные документы ICH, относящиеся к элементарным примесям.

- **Серия ICH Q3**

В этой серии документов приведены инструкции по допустимым предельным концентрациям примесей в лекарственных веществах. Наиболее интересными являются концепция и бизнес-план, изложенные в документе Q3D: Impurities — Guideline for Metal Impurities (Q3D: Примеси — Руководство по металлическим примесям). В этом руководстве описана глобальная политика в отношении качественного и количественного ограничения содержания металлических примесей в лекарственных средствах и ингредиентах [20, 21].

- **Q2(R1), Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology (Q2(R1), Валидация аналитических процедур: определения и методология) [22]**

Эта инструкция представляет собой международный стандарт определения параметров и процедур для валидации аналитических методов.

Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов (PIC/S)

PIC/S является одной из самых важных организаций в области глобальной гармонизации правил и требований GMP. Ее миссия заключается в стимулировании международной разработки, внедрения и поддержания гармонизированных стандартов надлежащей производственной практики (GMP) и систем инспектирования качества в области лекарственных средств. Это достигается с помощью следующих процессов: разработка и продвижение гармонизированных стандартов и инструкций GMP; обучение компетентных органов, в частности инспекторов; оценка (и повторная оценка) работы инспекторов и налаживание связей компетентных органов и международных организаций. По состоянию на январь 2012 г. членами PIC/S являются 40 агентств, в том числе агентства здравоохранения всех стран-членов ЕС, Австралии, Сингапура, Канады, а также FDA. Еще несколько национальных организаций подали заявки на вступление в члены PIC/S. Вероятнее всего, новые страны-участницы, не имеющие собственных стандартов GMP, будут использовать GMP, принятые PIC/S, которые очень похожи на руководство по GMP Европейского союза. К примеру, Швейцария, Сингапур и Австралия приняли в качестве национального стандарта GMP стандарт PIC/S GMP.

Наиболее важным документом GMP, применимым в лабораториях, является документ Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories (Инспектирование лабораторий фармацевтического контроля и обеспечения качества) [23]. Основной его целью является предоставление инспекторам GMP инструкций в процессе обучения и подготовки к инспектированию. Кроме того, этот документ весьма полезен для регулируемых субъектов (для подготовки к инспекции GMP).

Фармакопеи

В Фармакопеях приводится методология конкретных способов применения и общие главы по различным аналитическим аспектам для регулируемых субъектов в фармацевтической отрасли.

Фармакопея США (USP)

В соответствии с Разделом 501 Федерального закона о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах (FD&C), методики USP представляют собой узаконенные стандарты. Для получения регистрационного удостоверения изготовители должны обеспечить соответствие лекарственной субстанции, наполнителей и лекарственного средства (если применимо) стандартам USP.

Фармакопея США разработала несколько общих глав, относящихся к анализу элементных примесей.

- **Глава <1058> Analytical Instrument Qualification (Квалификация аналитических приборов) [24]**
В данной главе приведены основные сведения о квалификации аналитических приборов. В ней описан весь процесс, начиная с написания спецификаций и установки и заканчивая первоначальным и последующим тестированием и обслуживанием.
- **Глава <1224> Transfer of Analytical Procedures (Перенос аналитических процедур)**
В этой главе описаны четыре основных параметра и элементы контролируемого переноса методики [25].
- **Глава <1225> Validation of Compendial Methods (Валидация фармакопейных методик)**
В этой главе определены параметры и тесты для валидации фармакопейных (предопределенных) методик. Эти рекомендации также полезны для лабораторий, которые разрабатывают и валидируют собственные методы [26].
- **Глава <1226> Verification of Compendial Methods (Верификация фармакопейных методик)**
Эта глава составлена для лабораторий, применяющих фармакопейные и стандартные методики. Эти рекомендации также полезны для лабораторий, которые применяют валидированные методы других лабораторий [27].
- **Главы <231>, <232>, <233>, <232> [28–31]**
Все эти главы относятся к анализу элементных примесей. Более подробные сведения приведены в разделе 6 настоящего документа.

Фармакопея США также разрабатывает и предоставляет стандарты и сертифицированные эталонные материалы, которые могут использоваться как образцы для контроля качества при рутинном анализе, а также для валидации точности аналитических методик.

Европейская Фармакопея

В Европейской Фармакопее представлено несколько общих глав, посвященных анализу элементных примесей в фармацевтических субстанциях с использованием современной аппаратуры:

- Chapter 2.2.23: Atomic Absorption Spectrometry (AAS), including flame and graphic furnace AAS (GF-AAS) (Глава 2.2.23. Атомно-абсорбционная спектрометрия [AAS], включая пламенную атомно-абсорбционную спектрометрию [GF-AAS]).
- Chapter 2.2.22 Atomic Absorption Spectrometry (Глава 2.2.22. Атомно-абсорбционная спектрометрия).
- Chapter 2.2.57 Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry (ICP-AES) (Глава 2.2.57. Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой).
- Chapter 2.2.58 Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS) (Глава 2.2.58. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой).

Китайская Фармакопея

В Приложении IX к Китайской Фармакопее приведены уровни безопасности и несколько процедур для анализа содержания тяжелых металлов в средствах традиционной китайской медицины.

- Испытания на предельное содержание основаны на колориметрическом методе.
- Количественные испытания основаны на атомно-абсорбционной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Правило 21 CFR Part 11 и Приложение 11 к Европейскому стандарту GMP.

Нормативные требования в отношении электронных записей и подписей

В 1997 г. FDA был опубликован нормативный документ, содержащий критерии для принятия электронных записей, а также электронных и рукописных подписей [32]. В соответствии с этим документом, названным Rule 21 CFR, Part 11 (Правило Раздела 21 Свода федеральных постановлений, Часть 11), электронные записи могут быть эквивалентны бумажным записям и рукописным подписям. Это правило применяется ко всем сегментам отраслей, регулируемым FDA, и охватывает надлежащую лабораторную практику (GLP), надлежащую клиническую практику (GCP), а также текущую надлежащую производственную практику (cGMP). Аналогичные требования для Европы были опубликованы в Главе 4 стандарта GMP ЕС с обновлением в 2011 г. [33], а также в Приложении 11 к Европейской директиве о GMP (2011) [34]. Раздел 5 настоящего документа посвящен требованиям упомянутых выше Части 11 и Приложения 11.

Разработка, регистрация и продвижение лекарственных средств

Процесс исследования, разработки и регистрации лекарственного средства долг и обычно длится более 10 лет. Этот процесс можно разделить на несколько этапов, как показано на рис. 1. Начинается он с базовых мероприятий по исследованию и анализу, результаты которых используются для определения эффективности потенциальных лекарственных средств.

После того как целевое соединение признается потенциальным кандидатом на статус лекарственного средства, оно проходит доклинические испытания (первоначальная проверка безопасности). Доклинические испытания регулируются стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP). Клинические испытания регулируются стандартами надлежащей клинической практики (GCP), а производственный процесс — стандартами надлежащей производственной практики (GMP). На лаборатории по контролю качества, а также на процесс производства лекарственных субстанций и активных фармацевтических ингредиентов также распространяются стандарты GMP. По завершении доклинических испытаний изготовитель лекарственного средства оформляет заявку на исследуемый новый препарат (IND). По завершении клинических испытаний изготовитель подает заявку на применение нового лекарственного средства (NDA) или заявку на регистрацию биологического препарата (BLA). FDA рассматривает заявки и принимает решение о переходе лекарственного средства на следующий этап.

После того как препарат регистрируется и выпускается на рынок, органы здравоохранения осуществляют регулярный контроль соответствия стандартам GMP — проводят тестирования продуктов на рынке и инспектируют производственные мощности. В случае несоответствия эти органы применяют меры принудительного характера. В качестве примеров таких мер можно привести отправку предупреждающих писем, прекращение поставок продуктов компаний в США и приостановку импорта продуктов компаний за пределами США.

В ходе разработки лекарственных средств применяются следующие основные принципы GxP:

- Безопасность, гарантирующая максимально возможную степень защиты от побочных эффектов относительно пользы лекарственного средства.
- Качество, обеспечивающее техническое совершенство продукта.
- Эффективность, демонстрирующая пользу продукта.

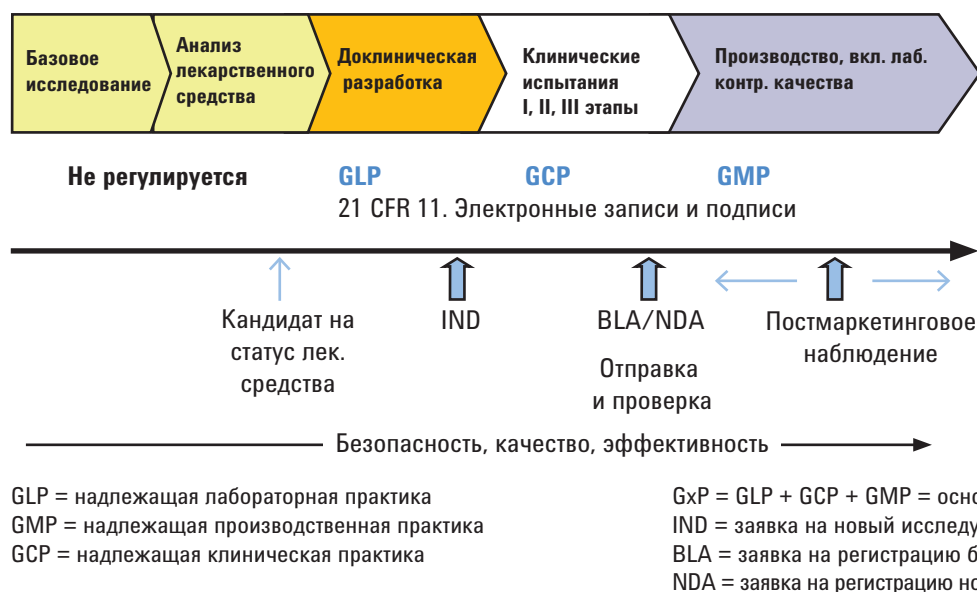


Рис. 1. Нормативные требования к разработке и производству лекарственных средств

3. Требования для лабораторий

Важно, чтобы данные, измеренные в биофармацевтических лабораториях, были надежными и точными. Только так можно обеспечить безопасность и эффективность лекарственных средств, регистрируемых и готовящихся к выпуску на рынок. Таким образом, при разработке биофармацевтических продуктов, а также в работе лабораторий по контролю качества должны соблюдаться стандарты GxP по обеспечению качества данных.

В этом разделе описаны требования GxP к фармацевтическим лабораториям. При ознакомлении с данным разделом ученые и профессиональные аналитики могут счесть, что многие из приведенных требований диктуются здравым смыслом и нет необходимости в их дополнительном разъяснении. Тем не менее в мире регулируемых отношений недостаточно простого понимания того, что нужно сделать, для надлежащего применения нормативных требований. Самое главное — документировать применение тех или иных требований. Инспектор может счесть, что недокументированные события не происходили.

Хотя перечисленные требования применяются ко всем этапам разработки и производства лекарственного средства, для их внедрения следует применять поэтапный подход (начиная с этапа доклинических испытаний и заканчивая этапом тестирования законченного лекарственного средства в лабораториях

по контролю качества). Например, на доклиническом этапе I можно ограничиться созданием документа, в котором описано, почему аналитический метод подходит целевому назначению. С другой стороны, на этапе III все утверждения должны подкрепляться экспериментом. Несмотря на то что в средах, регулируемых стандартами GMP, должны выполняться все требования, перечисленные в данном разделе, их выполнение на ранних этапах необязательно.

Требования для лабораторий можно разделить на две следующие категории.

- **Общие требования к системам контроля качества**
Применяются ко всей регулируемой деятельности внутри компании. Например, сюда относятся управление документами, внутренний аудит и квалификация персонала. Обычно они называются управляющими требованиями.
- **Конкретные требования к лаборатории**
Применяются к конкретным ситуациям в лаборатории. Например, сюда относятся валидация аналитических методик, взятие образцов, тестирование и проверка продукции, утверждение отчетов по результатам тестирования.



Рис. 2. Обеспечение соответствия требованиям в фармацевтических лабораториях

Соответствие требованиям к потоку образцов и данных

Общее влияние нормативных требований на работу фармацевтической лаборатории можно оценить, изучив поток образцов и данных, представленный на рис. 2. В верхней части показаны общие требования к контролю и обеспечению качества, применимые в регулируемых лабораториях. В нижней части рисунка показан обычный поток (процесс обработки) образцов и тестовых данных с основными требованиями. В средней части рисунка приведены требования, которые применяются ко всему потоку образцов и данных.

Контроль и обеспечение качества и соответствие требованиям во всей фармацевтической лаборатории

От фармацевтических лабораторий ожидается, что они будут следовать практикам контроля и обеспечения качества, принятым в регулируемых отраслях. К ним относятся следующие.

- **Контроль документации**
Стандарты GxP требуют надлежащего контроля документации, начиная с ее создания и утверждения и заканчивая ее распространением, архивированием и уничтожением. Типовая документация включает служебные инструкции, планы обеспечения качества, генеральные планы, стандартные операционные процедуры, а также записи, такие как записи аналитических тестов и записи обучения.
- **Организационная структура и обязанности**
Организационная структура лаборатории должна регулироваться таким образом, чтобы подразделения с конфликтующими интересами не оказывали негативного влияния на качество данных и их соответствие нормативным требованиям. Например, деятельность финансового отдела и отдела контроля качества должна быть независимой от основной деятельности лаборатории. Для каждого вида деятельности должны быть определены задачи и обязанности.
- **Квалификация персонала**
Персонал должен иметь достаточную квалификацию для поставленной задачи. Его квалификация определяется образованием, опытом работы и официальным обучением. Эффективность обучения должна быть проверена и задокументирована.
- **Вспомогательное оборудование и окружающая среда**
В лаборатории должны быть приняты процедуры, которые предотвращают неблагоприятное воздействие вспомогательного оборудования и окружающей среды на обработку образцов, работу измерительных приборов, их калибровку и квалификацию, а также на аналитическое тестирование.

- **Внутренний аудит**

Внутренний аудит является ключевым элементом любой системы контроля качества. В ходе внутреннего аудита оценивается работа лаборатории и существующая документация, проверяется их соответствие предварительно установленным внутренним и (или) внешним стандартам и (или) нормативным требованиям и требованиям заказчика.

Соответствие требованиям на всех этапах рабочего процесса

Некоторые необходимые мероприятия применимы ко всем этапам рабочего процесса. Они приведены в средней части рисунка 2. К ним относятся следующие.

- **Валидация аналитических методов и процедур**
Для соответствия стандартам GxP необходима валидация аналитических методов и процедур для проверки их пригодности для целевого использования. Процесс валидации призван доказать, что метод делает все, что должен, причем точно, надежно и воспроизводимо. Как правило, валидации подлежат следующие характеристики методов: сходимости результатов измерений, воспроизводимость, специфичность, линейность, точность, надежность, предел количественного определения и предел обнаружения. Эти требования более подробно описаны в разделе 4 настоящего документа.
- **Калибровка и квалификация оборудования**
Все оборудование, оказывающее какое-либо влияние на регулируемую деятельность, должно быть квалифицировано и откалибровано. Целью калибровки и квалификации оборудования является освидетельствование того, что оборудование пригодно для его целевого использования. Калибровка и квалификация выполняются для аппаратуры, программного обеспечения, например приложения MicrosoftTM ExcelTM, а также комплексных компьютеризированных систем, включающих как аппаратное, так и программное обеспечение.
- **Обслуживание оборудования**
Для обеспечения надлежащей производительности необходимо проводить качественное обслуживание оборудования. Должны быть приняты процедуры регламентно-профилактических работ аппаратуры, направленные на заблаговременное обнаружение и устранение проблем, способных негативно повлиять на аналитические данные.
- **Контролируемые условия внешней среды**
Необходим тщательный контроль и мониторинг условий внешней среды, таких как температура и влажность, чтобы предотвратить их нежелательное воздействие на эксплуатацию оборудования и материалов. Спецификации условий внешней среды, как правило, предоставляются поставщиками оборудования и материалов.

Соответствие требованиям для отдельных этапов рабочего процесса

Все этапы рабочего процесса, показанные в нижней части рис. 2, имеют специфические требования. К ним относятся следующие.

- **Взятие образцов**

Взятие образцов субстанций, материалов или продуктов для последующего тестирования должно выполняться в соответствии с хорошо задокументированной процедурой. Инспекторы потребуют для ознакомления план взятия образцов, в котором описана система их взятия, а также кто, когда и как ее выполняет. Данные о взятии образцов должны быть записаны. В частности, должны быть записаны используемая процедура взятия, местоположение, идентификация сотрудника, оборудование, используемое для взятия, а также условия окружающей среды, если применимо.

- **Обращение с тестируемыми объектами**

Лаборатории должны обеспечить надлежащую идентификацию и защиту образцов с момента их взятия и до их утилизации. Получение, защита, хранение, обработка, последующее хранение и утилизация должны быть описаны в процедуре. Эта процедура должна включать положения о защите от разрушения, потери или повреждения во время транспортировки, обработки, маркировки и хранения.

- **Тестирование**

Процедуры тестирования должны гарантировать использование только методов, прошедших валидацию, и квалифицированного оборудования, а также проведение достаточного тестирования пригодности системы. Для тестируемого образца должны быть определены спецификации и аттестационные критерии (условия соответствия). Процедуры и параметры тестирования должны быть задокументированы.

- **Обработка несоответствующих спецификациям результатов тестирования**

Стандарты GMP требуют проведения расследования при обнаружении результатов тестирования, выходящих за пределы заранее определенных критериев соответствия. Сюда входят лабораторное тестирование при производстве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и исходных материалов, а также тестирование завершенных продуктов в рамках соответствия действующим правилам GMP.

- **Проверка данных и отчет о результатах**

Результаты тестирования должны быть подписаны аналитиком, а также проверены и утверждены другим человеком. В качестве проверяющего лица может выступать руководитель аналитика либо сотрудник отдела контроля качества.

- **Управление записями**

Все записи, связанные с тестированием, следует архивировать. В их число входят сертификаты анализа (CoA), параметры приборов и методов, периодические отчеты о проверке характеристик, дополнительная информация (такая как хроматограммы и спектры), а также записи о квалификации оборудования. Срок хранения в архиве определяется отдельными применимыми требованиями и может варьироваться от 6 до 15 лет и более. Должен быть обеспечен контроль, гарантирующий безопасность, целостность и доступность записей в течение всего срока хранения.

4. Валидация аналитического оборудования, методов и систем

Стандарты GxP требуют, чтобы аналитическое оборудование и методы, используемые при создании, измерении и оценке аналитических данных, были пригодны для целевого использования. Это означает, что оборудование должно быть надлежащим образом сконструировано, квалифицировано, откалибровано и проверено на соответствие предопределенным спецификациям. Это также означает, что аналитические методы и процедуры подлежат валидации, а системы должны проверяться на пригодность в ходе эксплуатации. В данном разделе представлены рекомендации по квалификации и техническому обслуживанию оборудования, включая валидацию компьютерных систем, валидацию методов и тестирование системы. Прежде чем перейти к детальному описанию, мы объясним, как различные виды деятельности соотносятся друг с другом и как они влияют на общее качество данных.

Компоненты качества аналитических данных

Глава USP <1058> [24] начинается с рассмотрения четырех важнейших компонентов, участвующих в создании надежных, согласованных и высококачественных аналитических данных. На рисунке 3 эти компоненты представлены в виде слоев внутри пирамиды качества. Квалификация аналитического оборудования формирует основу для высокого качества данных.

При валидации методов и систем, тестировании пригодности системы для целевого использования, а также при анализе образцов для контроля и обеспечения качества в первую очередь должна постоянно выполняться квалификация оборудования. Это основа всех остальных компонентов. Квалификация предоставляет задокументированные свидетельства того, что оборудование подходит для его намеченного использования и что обеспечены его обслуживание и калибровка на надлежащем уровне. Если оборудование не прошло необходимую квалификацию, на безуспешную валидацию аналитического метода могут уйти недели, пока не будет обнаружено, что оборудование не соответствует определенным ранее спецификациям.

После квалификации оборудования выполняется валидация аналитических методов на квалифицированных приборах. В результате должно быть подтверждено, что метод работает как положено. Валидация выполняется независимо для каждого прибора. Если желательно использовать один и тот же метод на приборах разных производителей, необходимо провести валидацию на каждом из этих приборов.

После этого можно будет использовать любой прибор с данным методом и выполнять тестирование пригодности системы. Это гарантирует, что вся система соответствует ожиданиям аналитика в конкретных условиях тестирования.

Подтверждение точности анализа образцов

Подтверждение того, что система работает в соответствии с ожиданиями аналитика

Доказательство, что аналитическая процедура делает то, что должна делать

Доказательство пригодности прибора для целевого использования



Рис. 3. Компоненты качества аналитических данных

Самый высокий уровень тестирования — это анализ образцов для контроля качества. Вы анализируете эталоны или образцы с хорошо известными характеристиками и количественными параметрами и сравниваете аналитические результаты с надлежащими, сертифицированными или известными количественными параметрами. Как уже говорилось, важным условием получения правильных данных контроля качества является использование квалифицированного оборудования и прошедших валидацию методов.

Глава USP <233> требует, чтобы перед анализом образцов и после него выполнялся анализ эталонов [30]. Образцы могут анализироваться только тогда, когда выполнены критерии контроля качества и пригодности системы. Более подробную информацию о главе USP <233> см. в разделе 6 настоящего документа.

Оборудование

Аналитическое оборудование должно квалифицироваться и обслуживаться в соответствии со следующими письменными процедурами. Стандартный процесс для аналитического оборудования определен в главе USP <1058> Analytical Instrument Qualification (Квалификация аналитических приборов) [24]. В данном разделе приведен краткий обзор процесса квалификации и обслуживания, изложенного в USP. Более подробная информация доступна в справочном руководстве от Agilent Technologies: Analytical Instrument Qualification and System Validation (Квалификация аналитических приборов и валидация систем) [11].

Квалификация аналитических приборов в соответствии с USP <1058>

Квалификация оборудования и валидация компьютеризированных систем охватывают весь жизненный цикл продукта. Этот процесс начинается, когда возникает

потребность в конкретном продукте, и заканчивается при списании устаревшего оборудования. Из-за большой продолжительности и сложности этот процесс был разбит на более короткие этапы, так называемые этапы жизненного цикла. Для квалификации и валидации описано несколько моделей жизненного цикла. В USP выбрана модель 4Q, которая широко используется в фармацевтических лабораториях. Этот процесс показан на рисунке 4.

Весь процесс квалификации разбит на четыре этапа: квалификация проекта (DQ), инсталляционная квалификация (IQ), функциональная квалификация (OQ) и эксплуатационная квалификация (PQ). Весь процесс для конкретного проекта изложен в плане квалификации, а его результаты приведены в отчете о квалификации.

На этапе DQ пользователь составляет требуемые спецификации для оборудования. Сюда входят все функции оборудования, а также его эксплуатационные спецификации, которые должны соответствовать конкретной области применения. Далее пользователь сравнивает свои спецификации со спецификациями поставщика. Если спецификации поставщика сопоставимы с требованиями пользователя или превосходят их, то проект проходит квалификацию для целевого использования.

Кроме того, в этап DQ входит официальная оценка поставщика. Она может выполняться на основе опыта работы с поставщиком, путем аудита по почте или прямого аудита.

Выбранное оборудование приобретается и доставляется в лабораторию. Во время этапа IQ отгруженное оборудование сравнивается с заказом на приобретение, а также проверяются инструкции по установке, предоставленные поставщиком. Этот этап может включать в себя проверку соответствия лаборатории требованиям к спецификациям

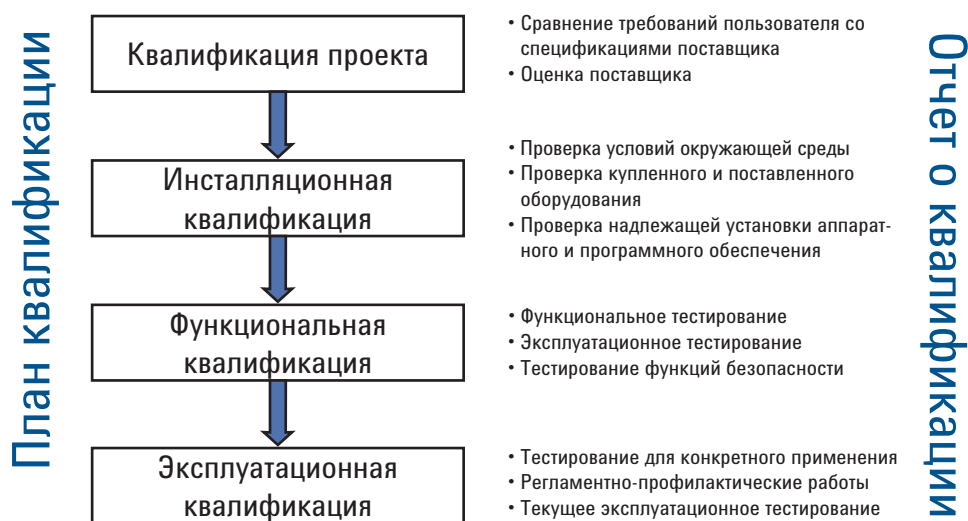


Рис. 4. Квалификация аналитических приборов в соответствии с моделью 4Q

окружающей среды, установленным поставщиком (например, влажности и температуры в помещении). Компьютеризованные системы настраиваются в соответствии со спецификациями, как определено на этапе DQ. В конце процесса установки протокол IQ завершается записью данных о поставщике, модели, серийном номере и другой необходимой информации.

После завершения этапа IQ оборудование проверяется на соответствие функциональным и эксплуатационным спецификациям, определенным в соответствующем документе. Эти тесты OQ могут быть выполнены представителем поставщика или пользователем. В любом случае представитель пользователя должен подписать документ OQ. Этап OQ повторяется через регулярные интервалы времени и всякий раз, когда происходит существенное изменение условий эксплуатации (например, когда оборудование перемещается в другую лабораторию).

Частота повторной квалификации зависит от прибора, рекомендаций производителя, опыта использования прибора в лаборатории, а также интенсивности его использования. Как правило, эксплуатационное тестирование OQ для комплексной спектрометрической системы должно проводиться каждые 6–12 месяцев.

Кроме того, в промежутке между регулярными процедурами OQ работоспособность оборудования должна проверяться ежедневно или в дни его использования. Такое тестирование PQ зависит от конкретной области применения. В соответствии с USP <1058>, тестирование на пригодность системы и анализ образцов для контроля качества могут заменить собой регулярное тестирование PQ.

Проверка программного обеспечения и компьютерных систем

Программное обеспечение и компьютерные системы, используемые в регулируемых стандартами GxP средах, должны проходить валидацию. Для валидации компьютерной системы могут потребоваться более значительные усилия, чем для аналитического оборудования. В зависимости от системы, затраты на валидацию программного обеспечения и компьютерных систем могут составлять до 50% и более от затрат на само программное обеспечение (с тенденцией к возрастанию затрат). Основная причина этого — постоянное увеличение числа функций, реализуемых в программном обеспечении, и настройка системы пользователем или по его поручению. Должна проводиться валидация всех функций ПО, которые оказывают значительное влияние на качество лекарственного средства или АФИ. Это не означает, что правильность функционирования должна всегда тестироваться в лаборатории пользователя. Как минимум, все функции должны быть указаны на этапе DQ, а необходимость проведения тестирования должна быть оценена на этапе OQ.

Отраслевым стандартом валидации компьютерных систем является документ Good Automated Manufacturing Practice: A Risk-Based Approach for Compliant GxP Computerized Systems, Version 5 (Надлежащая практика автоматизированного производства. Основанный на рисках подход к валидации совместимых с GxP компьютеризированных систем, версия 5) [15].

Как и в случае с аналитическим оборудованием, валидация компьютерных систем выполняется в рамках их жизненного цикла. Основные различия перечислены ниже.

- Больше внимания уделяется квалификации поставщиков. Поставщики должны представлять документальные свидетельства того, что разработка следует документированному процессу, частью которого является валидация ПО (имеется сертификат валидации ПО).
- В случае с аппаратным обеспечением все спецификации проверяются в окружающих условиях лаборатории пользователя. Это не является необходимым для ПО. Достаточно проверить относительно небольшой набор основных функций ПО и выполнить полное тестирование системы. Объем и цели тестирования должны быть основаны на результатах обоснованной и документированной оценки рисков.
- Во многих случаях пользователи проводят настройку компьютерных систем, например устанавливая определенные права доступа к системам, данным и функциям, а также настраивают конфигурацию сети. Пользователи должны включать эти конфигурации в документ с требуемыми спецификациями. Необходимо удостовериться, что эти функции работают надлежащим образом.

Дополнительные сведения и примеры валидации ПО и лабораторных компьютерных систем см. в публикации [11].

Регламентно-профилактические работы

Для обеспечения надлежащей производительности должно проводиться качественное регулярное обслуживание оборудования. Должны быть приняты процедуры регламентно-профилактических работ аппаратуры, направленные на заблаговременное обнаружение и устранение проблем, способных негативно повлиять на аналитические данные. Процедура должна описывать следующее.

- Когда проводится обслуживание.
- Как оно должно проводиться.
- Что подлежит повторной квалификации после завершения обслуживания. Например, после технического обслуживания оборудования должно всегда проводиться тестирование PQ.
- Как документировать действия обслуживания.

Запланированные мероприятия обслуживания должны следовать документированному плану. Некоторые производители предлагают контракты на обслуживание с регламентно-профилактическими работами через установленные интервалы времени. Выполняется набор диагностических процедур и замена критически важных запчастей для обеспечения непрерывной безотказной работы системы.

В дополнение к запланированным мероприятиям пользователь оборудования или другое ответственное лицо может официально запросить провести незапланированные мероприятия. Должна быть указана причина запрашиваемых мероприятий технического обслуживания, а также их приоритет. Все мероприятия по обслуживанию должны документироваться в журнале учета оборудования.

Обращение с неисправным и неквалифицированным оборудованием

Неисправное и неквалифицированное оборудование должно быть либо удалено из лаборатории, либо (если удаление нецелесообразно по причине стационарной установки или больших габаритов) явным образом маркировано как неисправное или неквалифицированное. Для наиболее распространенных проблем должны быть доступны установленные процедуры. Такие процедуры должны также включать информацию о том, какой тип повторной квалификации потребуется после ремонта.

Записи оборудования и другие документы

Ведение письменных записей необходимо для всех мероприятий инспектирования, обслуживания, тестирования, калибровки и (или) квалификации и валидации. В этих записях должна быть указана дата мероприятия, а также факт его соответствия письменным стандартным операционным процедурам (СОП).

Кроме того, следует хранить письменные записи о проведении ремонта в результате отказа или неисправности оборудования. В таких записях должны быть документированы характер неисправности, как и когда она была обнаружена и меры по ее исправлению. Меры по исправлению должны включать в себя обзор любого потенциального воздействия на данные, созданные перед обнаружением неисправности. Все такие записи должны быть введены в журнал учета оборудования. Журнал учета должен храниться в течение всего срока хранения аналитических данных, полученных с помощью оборудования.

Валидация аналитических методов и систем

Стандарты GxP требуют проведения валидации аналитических методов и процедур, так как это подтверждает их пригодность для целевого использования. Все методы, используемые для проверки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, подлежат валидации. Процесс валидации призван доказать, что метод делает все, что должен, причем точно, надежно и воспроизводимо.

Регулирующие органы и другие официальные организации разработали ряд документов, посвященных валидации аналитических методов. Например, в USP имеется общая глава Validation of Compendial Methods (Валидация фармакопейных методов) [26]. Глобальным справочным документом по валидации аналитических методов является руководство ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures (Валидация аналитических процедур) [22].

Параметры валидации ICH для целевых областей применения

В документе ICH Q2 и главе USP <1225> заданы параметры валидации для каждой области применения. Они были приняты в качестве параметров, альтернативных фармакопейным процедурам, описанным в главе USP <233>. Подробную информацию см. в разделе 6 настоящего документа.

Параметры валидации ICH Q2 приведены в таблице 1. Надежность не включена в этот список. Правила ICH предполагают, что тестирование надежности проводится в ходе разработки метода. FDA и другие организации ожидают, что надлежащее тестирование надежности включено в пакет процедур валидации метода.

Таблица 1. Характеристики валидации, принятые ИСН. (Подробное описание терминологии и методологии см. в публикации [12].)

Аналитическая задача	Тестирование на содержание примесей			
	Идентификация	Количественное определение	Тестирование пределов	Анализ
Точность	Нет	Да	Нет	Да
Сходимость				
Повторяемость	Нет	Да	Нет	Да
Промежуточная сходимость	Нет	Да	Нет	Да
Воспроизводимость	Нет	Да	Нет	Нет
Специфичность	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет	Да	Нет
Предел количественного определения	Нет	Да	Нет	Нет
Линейность	Нет	Да	Нет	Да
Разброс	Нет	Да	Нет	Да

В соответствии с правилами ИСН, далеко не всегда необходима валидация всех аналитических параметров, перечисленных в таблице 1. Например, если метод должен быть использован для качественного анализа следовых концентраций, нет необходимости проводить испытания и валидацию предела количественного обнаружения или линейности во всем динамическом диапазоне оборудования. Уровень валидации также зависит от этапа жизненного цикла лекарственного средства. Национальные агентства ожидают проведения полной валидации на этапе III клинического исследования, а также на этапе производства лекарственного средства. Длительные тесты, например тестирование промежуточной сходимости, воспроизводимости и прецизионности, вероятнее всего, не являются обязательными в доклинических исследованиях, а также на этапе I клинических исследований. Тем не менее ожидается, что производитель аргументирует свою уверенность в пригодности метода для целевого использования.

Стратегии валидации методов

Валидность конкретного метода должна быть продемонстрирована в лабораторных экспериментах с использованием образцов или эталонов, схожих с неизвестными образцами для рутинного анализа. Подготовка и проведение должны следовать протоколу валидации, предпочтительно составленному в виде пошаговой инструкции.

По аналогии с квалификацией оборудования и валидацией компьютерных систем валидация метода не является одноразовым мероприятием. Она начинается, когда кто-либо желает реализовать новый метод в лаборатории, и заканчивается, когда метод более не используется. Из-за большой продолжительности и сложности этот процесс разбит на более короткие этапы. Этот процесс показан на рисунке 5.

Сначала разрабатывается план валидации, в котором обозначены владельцы, обязанности и результаты работ. Далее определяется диапазон применимости метода. Обозначаются целевые соединения с их диапазонами концентраций, компоненты образца, конкретное оборудование, которое должно быть использовано, а также местоположение, в котором метод должен быть применен для анализа образцов. После того как предмет анализа станет известен, необходимо определить эксплуатационные характеристики, эксплуатационные тесты и критерии аттестации. Затем разрабатываются протоколы тестирования с подробными экспериментальными данными. Тестирование выполняется в соответствии с этими протоколами. Результаты тестирования сравниваются с аттестационными критериями. На последнем этапе разрабатываются процедуры рутинного использования метода, а также проверяется текущая производительность системы во время анализа. В этот этап могут быть включены тестирование пригодности и (или) анализ образцов контроля качества. Все экспериментальные условия и результаты валидации документируются в отчете по валидации.

Верификация фармакопейных методов

Лабораториям, работающим в регулируемых средах, рекомендуется использовать официальные методы, например методы, разработанные и прошедшие валидацию в регулирующих органах (Американским обществом по тестированию материалов [ASTM], USP и др.). Например, в отраслях, регулируемых Федеральным законом США о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах (FD&C), рекомендуется использовать фармакопейные методы для демонстрации эквивалентности. Эти методы прошли валидацию, поэтому многие аналитики считают, что их можно применять без дальнейшей валидации, верификации и тестирования в лаборатории. Это неверное предположение. Приведем правило GMP, установленное FDA в документе 21 CFR 211.194: «Если используемый метод включен в действующую редакцию Фармакопеи США (или в другой признанный стандарт) или подробно изложен в утвержденной заявке на новое лекарственное средство и эталонный метод не подвергается модификации, достаточным будет утверждение, в котором обозначены эталонный метод и ссылка на источник. Пригодность всех методов тестирования должна верифицироваться в фактических условиях использования».

Из этого правила следует, что официальные методы не требуют валидации, если они не подвергаются изменениям. Однако лаборатория должна продемонстрировать, что она способна успешно применять метод. Это правило также входит в рекомендации, указанные в главе USP <233>. В соответствии с этой главой, даже новый фармакопейный инструментальный метод должен быть квалифицирован для демонстрации пригодности путем проведения экспериментов для валидации, как описано для альтернативных процедур. Для текущего рутинного использования достаточным является тестирование пригодности системы.

Объем и цели тестирования должны быть основаны на результатах правомерной и документированной оценки рисков. Критерии описаны в главе USP <1226>.

- Уровень подготовки и опыт пользователя.
- Сопутствующее оборудование или приборы.
- Конкретные процедурные действия.
- Материал, подлежащий тестированию (например, профиль примесей).
- Маршрут синтеза лекарственной субстанции.
- Влияние компонентов образцов на выделение примесей.
- Верность отклика сигналов детектора.

Как и в случае с методами, разработанными внутри лаборатории, оценка и верификация фармакопейных методов должны следовать документированному процессу, например плану валидации или соответствующей СОП. Результаты должны быть задокументированы в протоколе валидации.

Перенос аналитических методов

При переносе метода, подлежащего валидации, из одной лаборатории в другую принимающая лаборатория должна продемонстрировать, что она способна успешно применять метод. Типичные случаи включают перенос метода из исследовательской лаборатории в лабораторию контроля качества, перенос из центра А в центр Б при передаче производственной линии от спонсора подрядчику, а также приобретение продукта компании X компанией Y. Подробные сведения приведены в общей главе USP <1224> Transfer of Analytical Procedures (Перенос аналитических процедур) [25].

Ниже перечислены основные рекомендации.

- Передающая лаборатория определяет один или несколько хорошо известных образцов и документирует параметры метода и аттестационные критерии (например, точность метода). Образцы должны охватывать весь диапазон параметров, обозначенный при первоначальной валидации метода.
- Образцы анализируются в принимающей лаборатории, затем результаты сравниваются с аттестационными критериями (критериями приемлемости).
- В зависимости от важности анализа и сложности метода, потребуется повторение одного или двух валидационных тестов. Например, предел количественного определения для количественного анализа примесей.

Перенос метода должен следовать документированному процессу, например плану переноса или соответствующей СОП.



Рис. 5. Процесс валидации методов

5. Управление электронными записями для обеспечения соответствия правилам FDA (Часть 11) и ЕС (Приложение 11)

Спектрометрическое оборудование для анализа элементарных примесей подключается к компьютерным системам. Компьютерные системы имеют специализированное ПО, которое контролирует параметры оборудования, принимает импульсы и спектральные данные, преобразует исходные цифровые данные в значимые результаты тестирования (например, в данные о концентрации) и, наконец, выводит результаты, хранит и архивирует параметры методов и оборудования, исходные цифровые и обработанные данные в течение требуемого периода хранения. В США и ЕС приняты нормативные требования к управлению компьютерами, электронными записями и подписями. В США основным регулирующим документом является Часть 11 Раздела 21 Свода федеральных постановлений FDA [32], которая поддерживается отраслевым методическим документом Scope and Applications (Области и варианты применения) [17]. Эквивалентными документами в ЕС являются Глава 4 европейских стандартов GMP [33], посвященная документации, а также Приложение 11 к европейским стандартам GMP [34], в котором изложены требования к управлению компьютерными системами. Часть 11 Раздела 21 Свода федеральных постановлений распространяется на все компьютерные системы, используемые в средах, регулируемых FDA. Указанные документы ЕС применяются к системам и средам, регулируемым европейскими стандартами GMP.

Целью всех этих документов является обеспечение достоверности электронных записей и подписей (на уровне бумажных записей и ручных подписей), а также предотвращение нежелательного влияния компьютерных систем на качество продуктов и процедуры контроля качества (в сравнении с ручными системами).

Поскольку эта тема очень важна, целый раздел настоящего документа посвящен компьютерным системам и электронному документообороту. Этот раздел охватывает все важные требования, определенные в соответствующих нормативных документах и относящиеся к компьютеризированным системам, которые используются в фармацевтической разработке и лабораториях контроля качества.

Нормативные требования и рекомендации

Требования и рекомендации см. в Части 11 Свода федеральных постановлений FDA [32], в поддерживающем документе Scope and Applications (Области и варианты применения) [17], а также в Приложении 11 к европейским стандартам GMP [34].

Оценка рисков

Управление рисками должно осуществляться в соответствии с Приложением 11 стандарта ЕС на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы (с учетом безопасности пациентов, целостности данных и качества продукта). В рамках системы управления рисками решения о степени валидации и проверки целостности данных должны быть основаны на правомерных и документированных результатах оценки рисков компьютеризированной системы.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Определите уровень риска компьютеризированной системы: высокий, средний или низкий. Критериями являются: влияние системы на целостность данных, качество (лекарственного) продукта и безопасность пациентов.
- Проведите мероприятия надлежащего типа и интенсивности, чтобы обеспечить выполнение требований определенной категории (например, требований к степени валидации и частоте повторной валидации, требований к хранению данных электронного журнала аудита, требований к частоте резервного копирования и др.).

Валидация систем

Компьютерные системы, используемые для генерации, поддержания и архивирования электронных записей, должны проходить валидацию для обеспечения точности и надежности записей.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Следуйте модели жизненного цикла, описанной в разделе 4 настоящего документа.
- Применяйте концепцию валидации, основанную на рисках.
- Уточните в Главе 4 Приложения 11 [33] тип документации, которую необходимо вести и предоставлять во время инспекций.

Точность данных

Для минимизации рисков в системах, которые обмениваются данными с другими системами электронным способом, должны быть реализованы внутренние средства проверки, исправляющие и защищающие ввод и обработку данных. Для критически важных данных, вводимых вручную, должна выполняться проверка их безошибочности. Эта проверка может проводиться вторым оператором или прошедшими валидацию электронными средствами.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Выполните валидацию точности передачи данных между компьютерными системами. Это может быть сделано на этапе функциональной или эксплуатационной квалификации.
- Используйте функции ПО, чтобы проверить достоверность и безошибочность данных, введенных вручную.
- Если в ПО нет таких функциональных возможностей, то проверку данных с высоким риском, введенных вручную, должен выполнять второй сотрудник.

Доступ исключительно для авторизованных пользователей и проверка полномочий

Необходимо использовать процедуры и технические средства контроля, ограничивающие доступ к системам и данным, допуская только авторизованных пользователей. Подходящими методами предотвращения несанкционированного доступа к системе являются использование ключей, пропусков, личных кодов с паролями, биометрических данных, а также ограничение физического доступа к компьютерному оборудованию и хранилищам данных.

Система должна выполнять проверку полномочий, гарантирующую, что использовать систему, ставить электронную подпись и обрабатывать записи могут только авторизованные пользователи. Система должна вести запись уникальных идентификаторов операторов, вводящих, изменяющих, подтверждающих или удаляющих данные, включая дату и время.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Разработайте политики создания, распространения, использования и обслуживания паролей.
- Разработайте процедуры ограничения доступа к системе, например с помощью идентификаторов пользователей и паролей. Каждый сотрудник должен иметь собственный уникальный идентификатор и выбрать собственный уникальный пароль.
- Разработайте процедуры ограничения доступа к эксплуатационным функциям и данным системы.
- Убедитесь, что установленное ПО может быть использовано для реализации политик и процедур в отношении паролей в компании.
- Настройте систему для реализации политики вашей компании в отношении паролей.
- Настройте систему для реализации процедуры ограничения доступа к системам и данным, принятой в вашей компании.
- Проверьте правильность реализации политики в отношении паролей и процедур ограничения доступа к системе и данным.
- Создайте список авторизованных пользователей.

Исходные данные и копии записей

Многие документы существуют в гибридном виде, то есть одни их элементы являются электронными, а другие — бумажными. Регулируемые пользователи должны определить, какие данные следует использовать в качестве исходных. По меньшей мере все данные, на которых основываются решения о качестве, должны быть определены как исходные. Копии записей должны быть точными и полными или должны воспроизводить содержимое и смысл оригиналов.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Для каждой области применения нужно определить, что является исходными данными. Например, оригинальные электронные записи, промежуточные обработанные данные или компьютерные распечатки.
- Для спектрометрических систем в качестве исходных данных следует принять оригинальные электронные записи.
- После распечатки результатов сохраните исходные электронные данные для будущей проверки и копирования проверяющими органами.
- Свяжитесь с проверяющим органом, если возникли какие-либо сомнения в его способности выполнить проверку и копирование электронных записей.

Защита записей

Записи должны быть защищены, чтобы обеспечить их точное и своевременное извлечение в ходе всего периода хранения. Данные должны быть защищены, как физически, так и электронно, от их потери или повреждения. Сохраненные данные должны проверяться на доступность, точность и читаемость. Доступ к данным должен обеспечиваться в течение всего периода их хранения. Необходимо выполнять резервное копирование всех значимых данных. Целостность и точность резервных данных, а также возможность их восстановления должны проверяться при валидации и контролироваться через регулярные интервалы времени.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Следуйте процедуре хранения данных, принятой в вашей компании.
- Удостоверьтесь, что срок хранения ваших записей соответствует применимым требованиям GxP.
- Выполняйте перенос электронных записей при обновлении или замене систем. Запросите у поставщика процедуры преобразования файлов, прошедшие валидацию.
- Регулярно проверяйте доступность и целостность электронных записей в течение всего периода архивного хранения.
- Выполняйте резервное копирование электронных записей.
- Проведите валидацию процедуры резервного копирования и восстановления.

Генерируемые компьютером контрольные следы с временными метками

Для независимой регистрации времени и даты введения данных, а также действий по созданию, модификации или удалению критически важных электронных записей необходимо использовать защищенные, генерируемые компьютером контрольные следы с временными метками. Изменение записей не должно скрывать информацию, записанную ранее, то есть измененная запись должна сохраняться как новая версия записи. Документация с контрольным следом должна храниться хотя бы столько, сколько требуется хранить электронные записи, и должна быть доступна для проверки и копирования проверяющим органом. Документация с контрольным следом должна регулярно проверяться. Для записей с поддержкой пакетного выпуска необходимо предоставлять распечатки, в которых указано, имело ли место какое-либо изменение данных с момента первоначального их создания.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Включите электронный контрольный след в требования к спецификациям для компьютеризированных спектрометрических систем.
- Контрольный след должен включать следующие сведения: что изменено, кто изменил, когда изменил (дата и время) и причина изменения (необязательно).
- Убедитесь, что документация с контрольным следом доступна в форме, воспринимаемой человеком.
- Убедитесь, что измененные записи не заменяют и не скрывают оригинальные записи.
- Регулярно проверяйте документацию с электронным контрольным следом.
- Проверяйте правильность функционирования электронного контрольного следа.
- Сохраняйте документацию с контрольным следом в течение всего требуемого срока хранения записей.
- Используйте ПО, которое способно распознавать измененные записи на основании распечаток. Если такое ПО недоступно, внедрите ручную процедуру.

Электронные подписи

Часть 11 и Приложение 11 разрешают электронную подпись записей. В Части 11 приведены более конкретные требования к электронным подписям. Информация, связанная с электронной подписью, должна включать следующие пункты.

- Имя и фамилия подписавшего.
- Дата и время подписи.
- Назначение подписи. Например, рассмотрение, утверждение, обозначение ответственности и собственности.
- Рукописные и электронные подписи должны быть постоянно связаны с ретроспективными электронными записями.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Примите и задокументируйте решение, какой вариант подписи использовать: электронный или рукописный.
- Если планируется использовать электронные подписи, включите необходимые функции ПО в документ с требованиями к спецификациям системы.
- Если планируется использовать электронные подписи, отправьте письмо в FDA, уведомляющее, что ваша компания будет использовать электронные подписи (применимо только к регулируемым FDA компаниям США).
- Объясните персоналу значение электронных подписей и связанные с ними меры ответственности.
- Настройте систему на использование электронных подписей.
- Подтвердите правильность функционирования электронных подписей.

Периодическая оценка

Компьютеризированные системы должны периодически оцениваться для подтверждения валидности их состояния.

Ниже перечислены некоторые рекомендации.

- Разработайте и внедрите процедуры периодической проверки компьютеризированных систем.
- Установите частоту проверки два раза в год.
- Включите в процедуру оценки текущий диапазон или функциональность, записи об отклонениях, инциденты, проблемы, журнал модернизации, отчеты о надежности, безопасности и валидации, в частности — результаты регулярной эксплуатационной квалификации.

Требования к контрольно-измерительным средствам и поддержка от поставщиков

Для обеспечения соответствия применимым нормативным требованиям и рекомендациям пользователи компьютеризированных систем нуждаются в помощи поставщиков. В частности, требуются контрольно-измерительные средства и поддержка.

Контрольно-измерительные средства

Поставщики должны предоставлять приборы и системы, которые имеют все функциональные возможности, необходимые для обеспечения соответствия стандартам. Пользователи не должны полагаться только на неподтвержденное заявление поставщика о том, что ПО или системы соответствуют Части 11 или имеют сертификат FDA. Пользователи должны определить и задокументировать требования и убедиться, что ПО им соответствует. Тем не менее выбор и установка системы еще не означают, что система работает надлежащим образом. Пользователи должны определить процедуры, которые необходимо реализовать, использовать и соблюдать. Например, операторы должны пройти официальное обучение, а системы могут пройти дополнительную настройку для соответствия требованиям (в частности, может потребоваться валидация контроля доступа к системам, данным и задачам).

Ниже перечислены некоторые требования к системам.

- Доступ к системе должен быть сужен до авторизованных пользователей. Должны быть применены политики компании в отношении паролей (например, срок действия пароля и автоматический выход из системы после определенного количества неудачных входов в систему).
- Следует реализовать проверку полномочий, которая будет регулировать права доступа к данным, приложениям и задачам в соответствии с процедурами, принятыми в компании.
- Запись и архивирование исходных и обработанных данных должны выполняться в соответствии с правилами компании.
- Должны вестись запись и архивирование параметров оборудования и методов.
- Должно быть реализовано надежное резервное копирование данных в соответствии с политиками и процедурами резервного копирования, принятыми в компании.
- Авторизованные пользователи должны быть связаны с записями, которые они создали.
- Должен вестись электронный контрольный след, включающий информацию о том, что, кем и когда (с отметкой о дате и времени) было изменено.
- Также желательно, но необязательно записывать в контрольный след причину изменения.
- Изменение таблиц контрольного следа должно быть недоступно пользователям.
- Функция контрольного следа должна регистрировать изменения исходных и обработанных данных, а также параметров оборудования и методов.
- Ранее записанная информация не должна скрываться.
- Измененные записи должны распознаваться на основе распечаток (например, они должны включать номер версии).
- Таблицы контрольного следа должны быть доступны для проверки.
- Таблицы контрольного следа должны быть доступны для печати.
- Данные должны быть защищены от случайного или ошибочного удаления.
- Должна проводиться верификация точности файлов в ходе хранения и при передаче (например, верификация может включать проверку контрольных сумм).

- Если используются электронные подписи, ПО должно в момент подписания отображать имя пользователя печатными буквами. Кроме того, в этот момент ПО должно запрашивать повторный ввод идентификатора и (или) пароля пользователя. Пользователь должен иметь возможность ввести причину подписания (например, проверка или утверждение).
- Рукописные и электронные подписи должны быть связаны с записями, для которых они предназначены.

Поддержка

Ниже перечислены некоторые требования, касающиеся поддержки компаний со стороны поставщиков.

- Поставщик должен представить документальные свидетельства того, что система была разработана в соответствии с надлежащей системой управления качеством. Сюда входят доказательства того, что ПО разрабатывается, поставляется и поддерживается квалифицированным персоналом. Это также означает, что поставщик использует эффективную систему управления версиями и ревизиями своего ПО и документации.
- По запросу пользователя поставщик должен согласиться на аудит, проводимый пользователем.
- По запросу пользователя поставщик должен составить официальное соглашение с пользователем о поставке и поддержке системы. В соглашении должны быть четко изложены обязанности сторон.
- Поставщик должен обеспечить актуальную документацию к системе.
- Поставщик должен оповещать пользователей в случае обнаружения дефектов и ошибок ПО, оказывающих значительное влияние на точность и целостность данных.
- Поставщик должен обеспечить поддержку системы по телефону или на местах.
- Поставщик должен предоставить пользователю список функций ПО или системы.
- Поставщик должен провести обучение персонала пользователя работе с системой.
- Поставщик должен предоставить услуги по установке.
- Поставщик должен предоставлять услуги по инсталляционной квалификации, функциональной квалификации, эксплуатационной квалификации и повторной квалификации.

6. Анализ элементных примесей в соответствии с USP <232>, <233> и <2232>

Измерение элементных примесей (ранее называемых тяжелыми металлами) в фармацевтических материалах имеет долгую историю. В этом разделе описано, как новая методология, основанная на современном оборудовании, заменит традиционную процедуру. В нем также описано, как были выбраны элементы и пределы обнаружения, и приводится обсуждение двух фармакопейных процедур, процессов их верификации и валидации альтернативных процедур

Разработка новых глав USP, касающихся элементных примесей

История и ограничения главы USP <231>

Контроль содержания элементных примесей в материалах окружающей среды, продуктах питания и лекарственных средствах осуществляется в течение многих десятилетий. Несмотря на то что требования устанавливаются и исполняются национальными органами здравоохранения, методология анализа разрабатывается Фармакопеями. Например, Фармакопеи США, Европы и Японии включают главы, посвященные анализу элементных примесей в лекарствах и лекарственных субстанциях. Элементы, определенные в действующих фармакопейных методах, включают следующие: мышьяк (As), кадмий (Cd), медь (Cu), олово (Sn), сурьма (Sb), свинец (Pb), висмут (Bi), серебро (Ag), ртуть (Hg) и молибден (Mo). Как и многие другие методы Фармакопеи, этот метод основывается на осаждении сульфидов металлов из слабокислой среды. Интенсивность окрашивания черного или коричневого осадка, образованного в ходе тестирования, сравнивается с эталонным стандартом сульфида свинца с содержанием 10 ppm. В США данный метод опубликован в виде общей главы USP <231>: Heavy Metals Analysis (Анализ содержания тяжелых металлов) [28]. Этот метод применяется уже более 100 лет. Несмотря на значительные ограничения, метод имеет некоторые преимущества, которые обеспечили ему такой долгий срок применения. Этот метод не требует крупных инвестиций в аппаратуру и наличия высококвалифицированного персонала.

За последние 20 лет существенные недостатки колориметрического метода сделали очевидной необходимость разработки новых методов. Ниже перечислены основные недостатки традиционного метода.

- Метод основан на субъективном визуальном исследовании образцов в сравнении с эталонным свинцовым стандартом.
- Метод может использоваться только для элементов, которые формируют цветные сульфидные осадки.
- Метод не селективен, то есть он не позволяет разделить элементы низкой и высокой токсичности.
- Метод требует использования больших количеств образцов для низких уровней обнаружения (например, минимум 2 г образца для предела обнаружения, равного 10 ppm).
- Метод время- и трудозатратен.
- Метод требует подготовки твердых образцов с озолением при температуре 600 °C, что приводит к потере летучих элементов.
- Степень потери летучих элементов различается для каждого из них, а это означает также, что процедура не обеспечивает действительных количественных результатов. Например, ртуть вообще не выделяется из твердых образцов.

Разработка улучшенных методов

Еще в 1995 г. Блейк (Blake) [1] отметил важную проблему существующей процедуры — потерю металлов. «Из-за потери металлов во время сжигания валидность результатов тестирования, полученных с использованием существующих процедур USP, JP и EP, является сомнительной».

Ван (Wang) и др. развили эту мысль в публикации 2000 г. [2]: «Несмотря на широкое распространение в фармацевтической промышленности, методы, основанные на интенсивности окрашивания сульфидного осадка, являются неспецифичными, нечувствительными, время- и трудозатратными. Во многих случаях они приводят к низкому выделению примеси или вообще не обеспечивают его». В этой же публикации авторы представили метод, основанный на ИСП-МС, который не имел описанных ограничений.

Люэн (Lewen) и др. [3] разработали и оптимизировали метод ИСП-МС для 10 элементов, перечисленных в USP <231>, а также для палладия, платины, селена и рутения. Авторы показали, что ИСП-МС и соответствующий метод подготовки образцов с кислотным расщеплением в закрытом сосуде «обеспечивают хорошую чувствительность и минимальную элементную интерференцию, требуют минимального количества образца и позволяют проводить быстрый и автоматизированный многоэлементный анализ». Они также отметили, что пределы обнаружения на уровне ниже нескольких частей на миллиард (ppb) позволяют аналитику использовать менее концентрированные растворы образцов. Это устраняет необходимость в использовании больших объемов образцов и минимизирует потенциальное влияние компонентов образца на результат. Они использовали образец с массой в 40 раз меньше, чем в фармакопейном методе (0,025 вместо 1 г), а также растворы, содержащие всего 1 мг/мл компонентов образца.

Люэн и др. также сравнили результаты выделения, полученные в ходе колориметрического теста и ИСП-МС. Они обнаружили, что при колориметрическом методе степень выделения селена, олова, сурьмы, рутения и ртути значительно ниже 10% и что ртуть при этом не выделяется совсем из-за ее высокой летучести. Серебро оказалось единственным элементом, для которого степень выделения превысила 50%.

Кроме того, в этой публикации было показано, что степени выделения зависят не только от типа элемента, но и от компонентов образца, что делает этот метод весьма трудоемким для оператора. Все это делает недостижимым сколько-нибудь надежное количественное определение.

Планирование новых глав

Вскоре после публикации упомянутых ранее экспериментов USP сформировала Специальную экспертную группу по тяжелым металлам и металлическим примесям, состоящую из представителей USP, FDA и отрасли. Перед группой была поставлена задача предложить новую общую главу с методом, который:

- использует современное оборудование (например, спектрометр с индуктивно связанной плазмой или атомно-абсорбционный спектрометр);
- является достаточно избирательным, чувствительным и надежным;
- поддерживает реальные токсикологические пределы и показывает индивидуальные, а не суммарные результаты для всех тестируемых металлов;
- годится для применения в отношении лекарственных средств, активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), продуктов питания и пищевых добавок;
- является относительно недорогим.

Кроме того, экспертная группа должна сотрудничать с другими Фармакопеями и с конференцией ICH с целью разработки метода, который потенциально будет принят во всем мире.

Экспертная группа по металлическим примесям представила следующие рекомендации.

- Тестирование токсических элементов мышьяка, кадмия, свинца и ртути в АФИ и наполнителях является обязательным.
- Кроме того, в тестирование должны быть включены 11 элементов, используемых в качестве катализаторов и перечисленных в документе EMA Metal Catalysts Guidance (Инструкция EMA по металлическим катализаторам), исключая железо и цинк.
- Необходимо применять несколько способов расчета пределов в соответствии с моделью USP <467> для летучих органических растворителей.
- Сначала следует разработать три новые общие главы и обновить общие замечания USP со стратегией применения.
- Дата принятия новых глав должна совпасть с датой публикации документа EMA Metal Catalysts Guidance (Инструкция EMA по металлическим катализаторам).

Поддерживается главами

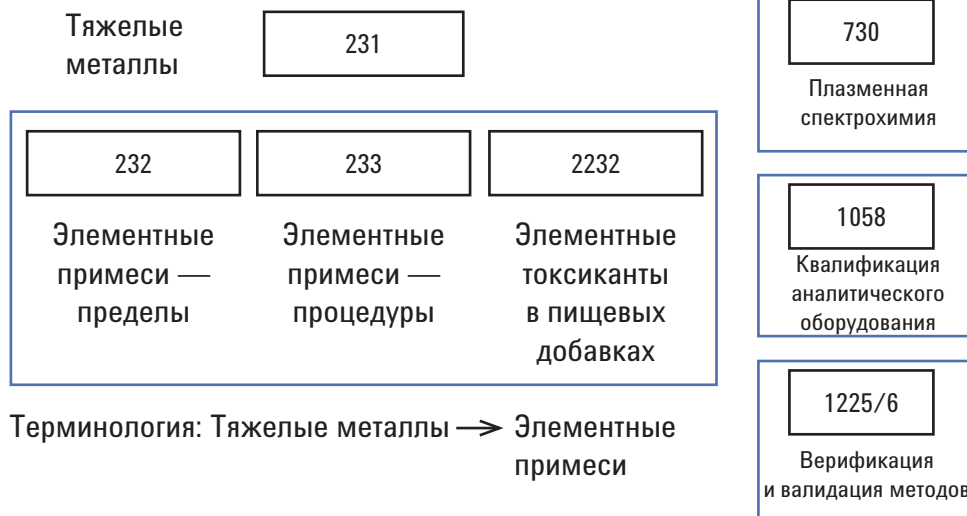


Рис. 6. Обзор глав USP, относящихся к анализу элементных примесей

После нескольких предварительных публикаций и конференций первое предложение для новых глав было представлено в выпуске журнала *Pharmaceutical Forum* (PF) в январе 2010 г. В мае 2011 г. в него были внесены незначительные изменения. В июне 2012 г. опубликовано Второе дополнение [29, 30] с дальнейшими изменениями, которые, как ожидается, будут включены в окончательные методы. Фармакопея USP предложила экспертам (представителям отрасли и научных учреждений) прокомментировать черновые варианты глав. Она также подключила к процессу пересмотра FDA (во избежание разногласий в интерпретации между FDA и представителями отрасли).

Согласно рекомендациям экспертного совета, USP планирует задокументировать переход от главы <231> к новым главам в разделе общих замечаний Фармакопеи. В настоящее время существует около 1000 монографий USP, которые требуют анализа элементных примесей согласно главе USP <231>. После предложенной даты внедрения новых глав эти монографии должны будут им следовать. Вместо изменения каждой отдельной главы USP опубликует заявление в разделе «Общие замечания» в апреле 2014 г. Методология <231> будет заменена методологией <233>, и, если в монографии не будет указано иное, будут применяться элементы и пределы главы <232>.

Обзор глав

Экспертная группа предложила заменить главу <231> тремя главами — <232>, <233> и <2232> — с возможным добавлением через несколько лет четвертой главы. Новые главы поддерживаются уже существующими главами <730> (Плазменная спектрохимия) и <1058> (Квалификация аналитических приборов), а также главами <1225> и <1226>, посвященными валидации аналитических методов (см. рис. 6).

В главе <232> определены элементы и предельные содержания элементных примесей в лекарственных средствах.

Глава <233> содержит описание оборудования, подготовки образцов и аналитических методов для двух фармакопейных тестовых процедур, а также их верификацию в лабораториях пользователей. Кроме того, в ней описаны процедуры валидации для альтернативных методов и тестов и критерии приемки для тестирования пригодности систем.

Планируется, что глава <2232> будет посвящена анализу элементных токсикантов в пищевых добавках. Эта глава была обновлена в мае 2012 г. [31].

Выбор элементов и пределов

Элементы и пределы, определенные в USP <232>, были выбраны на основании токсичности, а не на возможностях метода. Были включены только 6 из 10 металлов, требуемых главой <231>: Cd, Pb, As, Hg, Cu и Mo. В список были добавлены шесть элементов платиновой группы (ЭПГ), обычно используемых в качестве катализаторов (Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt), а также три дополнительных элемента (Cr, Ni и V). ДеСтефано (DeStefano) и Заиди (Zaidi) [6] достаточно подробно описали токсикологическое и нормативное обоснование предельных содержаний элементных примесей. При выборе в USP использовались референтные дозы, опубликованные Агентством США по защите окружающей среды (EPA) [35], а также данные из документа EMA Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents (Инструкция EMA по спецификациям предельных концентраций примесей металлических катализаторов и реагентов) [19].

Основными критериями при выборе элементов стали:

- токсичность для человека, связанная с воздействием металла;
- вероятность наличия металла в тестируемом материале;
- другие источники контакта с металлом;
- суммарная токсичность различных металлов;
- особые группы населения с повышенным риском токсической подверженности.

По аналогии с требованиями главы USP <467> и стандарта ICH Q3C (R4) в отношении пределов остаточных концентраций для расчета предельных концентраций, определенных в главе <232>, используется так называемое допустимое суточное воздействие (ДСВ). Это также соответствует руководству ЕМА по примесям металлических катализаторов. ДСВ определяется как «максимальное фармацевтически допустимое постоянное воздействие металла с малой вероятностью негативных последствий для здоровья».

Пределы ДСВ согласуются с первоначальными выводами экспертной группы ICH Q3D [20]. Если рекомендации ICH, связанные с выбором и предельными концентрациями элементов, изменятся после публикации окончательной версии руководства Q3D, то USP внесет соответствующие изменения в эти главы, используя существующий процесс пересмотра данных в USP.

В таблице 2 приведены пределы допустимого суточного воздействия (ДСВ) для 15 элементов, указанные в главе USP <232> [29] (июнь 2012 г.). Аналиты, вошедшие в группы I и II в первом черновом варианте главы, были объединены в одну таблицу в редакции от мая 2011 г. Более токсичные элементы — As, Cd, Hg и Pb, иногда называемые «большой четверкой», — контролируются при более низких уровнях концентрации, чем другие аналиты. Их концентрация должна измеряться во всех образцах. Предел ДСВ для As был еще раз снижен (до 1,5 мкг/сут) в редакции от июня 2012 г., что отражает озабоченность экспертов этими четырьмя высокотоксичными и широко распространенными элементами. Необходимость измерения концентрации других 11 элементов (Mn был включен в редакцию от мая 2011 г., однако был исключен из последней черновой редакции) должна основываться на документированной и обоснованной оценке рисков. Критерий вероятности наличия примесей основывается на производственном процессе (например, элемент может использоваться в качестве катализатора), а также на отчетах поставщиков лекарственных компонентов.

Если лекарственные средства вводятся парентерально и их общий объем превышает 100 мл/сут, то предел устанавливается на основе абсолютного уровня возможного присутствия любого из компонентов в растворе. Этот предел называется пределом для парентеральных препаратов большого объема (ППБО). Эти пределы также приведены в таблице 2.

Токсичность элементной примеси зависит как от степени воздействия этой примеси на пациента, так и от лекарственной формы средства. В главе USP <232> определены три различных предела, основанных на способах введения, т. е. на путях попадания лекарственных средств в организм пациента. Факторы воздействия различаются для лекарственных средств, вводимых парентерально (например, инъекционных и имплантируемых) и ингаляционно (например, аэрозолей, ингаляторов и газов). Для всех других способов введения, включая пероральный прием в твердом и жидком виде, местное нанесение и нанесение на слизистые оболочки, установлен одинаковый (более высокий) предел. Причина состоит в том, что в случае инъекции и ингаляции ожидаемая абсорбция выше, чем в случае перорального приема в твердом и жидком виде. Это означает, что предельная концентрация для парентерального и ингаляционного введения должна быть ниже, чем для перорального.

Таблица 2. Предельные концентрации элементных примесей для пероральных лекарственных средств (пределы для парентеральных и ингаляционных средств, как правило, намного ниже; см. источник [29]) и ППБО.

ДСВ = допустимое суточное воздействие на человека весом 50 кг. ППБО = парентеральные препараты большого объема (суточная доза более 100 мл).

* Сг не представляет опасности в фармацевтических продуктах, и предельная суточная доза в 25 мкг/сут применяется только к средствам для ингаляции.

Элемент	ДСВ пероральной дозы (мкг/сут)	Предел компонента ППБО (мкг/г)
Кадмий	25	0,25
Свинец	5	0,5
Неорганический мышьяк	1,5	0,15
Неорганическая ртуть	15	0,15
Иридий	100	1,0
Осмий	100	1,0
Палладий	100	1,0
Платина	100	1,0
Родий	100	1,0
Рутений	100	1,0
Хром	— *	— *
Молибден	100	1,0
Никель	500	5,0
Ванадий	100	1,0
Медь	1000	25

В новой главе <232> перечислены пределы для лекарственных компонентов с разными путями введения (см. таблицу 3). Эти пределы не имеют юридической силы, а являются рекомендуемыми значениями по умолчанию, которые следует использовать в обсуждении между поставщиками материалов и производителями лекарственных средств. Что касается лекарственных средств, рекомендуемые пределы приведены для трех разных форм введения: пероральных (включая наносимые местно и на слизистые оболочки), парентеральных и ингаляционных.

В главе USP <232> описаны различные варианты оценки того, находится ли результат теста выше или ниже установленного предела: вариант оценки отдельного лекарственного средства, вариант суммарной оценки и вариант оценки ППБО (для парентеральных средств с суточной дозой более 100 мл).

При оценке отдельного лекарственного средства выполняется измерение количества каждого элемента в лекарственном средстве и сравнение скорректированных с учетом максимальной суточной дозы результатов с модифицированными пределами ДСВ, приведенными в таблице 2. Измеренное количество каждой элементной примеси, скорректированное по суточной дозе, не должно превышать указанные пределы ДСВ.

Вариант суммарной оценки предполагает изучение состава примесей в компонентах лекарственных средств (исходных материалах, наполнителях и АФИ), а также расчет количества примесей в лекарственных средствах на основе количества каждого из них в компонентах и процентного содержания каждого компонента в лекарственном средстве.

Таблица 3. Рекомендуемые пределы по умолчанию для компонентов лекарственных средств.

Пределы концентраций по умолчанию для АФИ и наполнителей, используемых при изготовлении лекарственных средств, с максимальной суточной дозой ≤ 10 г/сут.

* Сг не представляет опасности в фармацевтических продуктах, и предельная суточная доза в 25 мкг/сут применяется только к средствам для ингаляции.

Элемент	Для пероральных лекарственных средств (мкг/г)	Для парентеральных лекарственных средств (мкг/г)	Для ингаляционных лекарственных средств (мкг/г)
Кадмий	2,5	0,25	0,15
Свинец	0,5	0,5	0,5
Неорганический мышьяк	0,15	0,15	0,15
Неорганическая ртуть	1,5	0,15	0,15
Иридий	10	1,0	0,15
Осмий	10	1,0	0,15
Палладий	10	1,0	0,15
Платина	10	1,0	0,15
Родий	10	1,0	0,15
Рутений	100	10	1,5
Хром	— *	— *	2,5
Молибден	10	1,0	25
Никель	50	5,0	0,15
Ванадий	100	10	30
Медь	100	10	7

Для пероральных лекарственных средств, а также для парентеральных или ингаляционных средств с суточной дозой < 10 мл можно использовать оценку лекарственного средства либо суммарную оценку. Для парентеральных средств с суточной дозой от 10 до 100 мл можно использовать только суммарную оценку.

Для ППБО необходимо контролировать содержание примесей в отдельных компонентах, используемых при изготовлении лекарственного средства. Количество элементных примесей, представленное в каждом компоненте, должно быть меньше установленного предела для компонента ППБО в таблице 2.

В случае суммарной оценки, а также в случае оценки ППБО изготовитель должен удостовериться, что в ходе производства в лекарственное средство не вводятся никакие элементы.

Оборудование и процедуры

Глава <233> содержит описание оборудования, подготовки образцов и аналитических методов для двух фармакопейных тестовых процедур, а также их верификацию в лабораториях пользователей. В ней также определены целевые элементы, которые должны тестироваться как элементы, потенциально присутствующие в тестируемом материале. Во всех образцах целевые элементы должны включать свинец, ртуть, мышьяк и кадмий. Кроме того, должны тестироваться элементы платиновой группы (ЭПГ), которые могли быть добавлены в процессе производства АФИ или лекарственного средства. В главе USP <233> также описаны критерии и процедуры для валидации нефармакопейных процедур, служащих альтернативами для предлагаемых фармакопейных процедур.

Глава USP <233> не требует определения окисленного состояния, органических комплексов или других химических форм каждого элемента (т. е. форм существования элемента). Однако сведения о химической форме элемента могут быть важны, т. к. разные формы имеют разную токсичность. Особый интерес в этом отношении представляют мышьяк и ртуть. Токсичность их неорганических и сложных органических форм значительно различается. Предельные концентрации мышьяка, определенные в главе <232>, основаны на его неорганической форме, которая является наиболее токсичной. Концентрация мышьяка может быть измерена традиционным методом — определением общего его содержания.

В этом случае действует предположение, что если общее содержание мышьяка ниже нормативного предела, то материал должен содержать количество неорганического мышьяка ниже установленного предела даже в том случае, если весь мышьяк в материале присутствует в неорганической форме [арсенит, As(III) или арсенат, As(V)]. Если общее количество мышьяка превышает указанное ДСВ, то для количественной оценки различных форм существования требуется провести анализ форм существования элемента.

Аналогично пределы для ртути основываются на неорганическом окисленном состоянии Hg(II). Форма метилртути, которая является более токсичной, редко обнаруживается в фармацевтических продуктах, хотя до недавнего времени ртуть (в виде тимеросала или тиомерсала) добавлялась во многие вакцины в качестве антибактериального агента. Тест метилртути потребует только для материала, который может ее содержать, например для материалов, полученных из рыбы, если общее количество ртути превышает предел ДСВ. Описание процедур определения форм существования элементов в главе не приводится (глава отсылает читателя к монографиям USP и научной литературе). Например, Лоренц (Lorentz) и др. [4] описали метод, основанный на ВЭЖХ-ИСП-МС, для определения формы существования элемента и количественной оценки отдельных металлических и металлоорганических соединений в АФИ.

Оборудование

Экспертная группа USP по металлическим примесям рассмотрела различное оборудование, которое потенциально удовлетворяет всем описанным выше требованиям:

- пламенный атомно-абсорбционный спектрофотометр (ПААС)
- пламенный атомно-абсорбционный спектрофотометр (ГПААС)
- атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой (оптический эмиссионный спектрометр, ИСП-ОЭС)
- масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС)
- атомно-флуоресцентный спектрометр
- рентгенофлуоресцентный спектрометр

Эти приборы различаются по эксплуатационным характеристикам, а также по стоимости (включая начальные инвестиции и эксплуатационные расходы). Как правило, более дорогие приборы обладают более широкими функциональными возможностями и повышенной производительностью.

Ниже приведены рекомендуемые характеристики и критерии производительности.

- Большое количество анализируемых элементов.
- Низкий уровень помех или наложения (вклада) от других элементов (специфичность).
- Небольшое время, требуемое для анализа нескольких элементов.
- Широкие возможности автоматизации.
- Высокая линейность и широкий динамический диапазон.
- Высокая устойчивость к различным компонентам образцов.
- Небольшое количество образца, необходимое для соответствия требованиям USP <232>.
- Наличие удобного интерфейса для других инструментальных методов, например ВЭЖХ для анализа форм существования элементов.

ИСП-ОЭС и ИСП-МС являются единственными инструментальными методами, которые могут определить все из указанных элементов в рамках одного многоэлементного измерения. ИСП-МС, несомненно, обладает лучшими показателями линейности и чувствительности.

После рассмотрения преимуществ и недостатков различных инструментальных методов экспертная группа USP предложила ИСП-ОЭС и ИСП-МС в качестве предпочтительных. В главе USP <233> для фармакопейных процедур используются оба метода в сочетании с процедурой микроволнового расщепления в закрытом сосуде при подготовке образца. Альтернативные методы могут быть использованы в качестве предельных и количественных процедур, если они полностью отвечают критериям, изложенным в главе <232>. Это соответствие должно быть продемонстрировано путем тщательной валидации экспериментов, как описано в главе <233>.

Если позволяет бюджет лаборатории, настоятельно рекомендуется использовать один из фармакопейных методов: ИСП-МС или ИСП-ОЭС. Оба метода имеют превосходные характеристики и сопоставимую или более высокую производительность во всех категориях. Не следует также недооценивать тот факт, что эти методы являются фармакопейными. Если образцы отправляются в FDA для случайного подтверждающего анализа, FDA будет использовать фармакопейные процедуры, ожидая, что результаты будут аналогичны результатам, представленным изготовителем лекарственных средств. В случае любого отклонения правильным обычно считается результат фармакопейной процедуры.

Ниже приведены другие аргументы в пользу использования инструментальных методов с быстрым многоэлементным анализом.

- Существует тенденция приобретать АФИ и наполнители в различных странах, при этом поставщики предоставляют мало данных, которые к тому же не всегда достоверны. Если наличие и состав примесей неизвестны, требуется более широкий скрининг. Это не в последнюю очередь обусловлено тем, что глава USP <233> требует от производителей продемонстрировать «однозначную» идентификацию аналитов, когда их содержание измеряется в присутствии других элементов и компонентов образцов. Очевидно, что для обеспечения соответствия этому требованию производитель должен иметь возможность определить весь элементный состав образца (например, с помощью скринингового анализа с использованием ИСП-МС), чтобы исключить возможность неидентифицированных или неожиданных помех.
- Различные поставщики могут использовать различные производственные процессы, в которых создаются различные и неизвестные профили примесей.

Наиболее очевидным отличием ИСП-ОЭС от ИСП-МС является то, что ИСП-МС имеет гораздо более широкий линейный диапазон и намного более низкие пределы обнаружения и количественной оценки.

В то время как требуемые пределы ДСВ, определенные в главе USP <232>, могут быть измерены путем прямого анализа с помощью любого из двух инструментальных методов, указанных в главе USP <233> (ИСП-ОЭС или ИСП-МС), многие новые лекарственные средства включают чрезвычайно сложные и дорогостоящие АФИ, доступные лишь в небольших количествах. При подготовке таких образцов массой в несколько миллиграммов их приходится сильно разбавлять, поэтому необходимо использовать приборы с наиболее низким пределом обнаружения. Низкие пределы обнаружения и линейная калибровка в более широком динамическом диапазоне (9 последовательностей в случае серии приборов Agilent 7700) являются ценными характеристиками ИСП-МС. Низкие пределы обнаружения особенно важны для некоторых потенциально токсичных микроэлементов, концентрации которых должны контролироваться на самых низких уровнях согласно требованиям главы USP <232> (в частности, Cd, Hg и Pb).

Следует также принять во внимание, что пределы ДСВ, определенные в главе USP <232> (таблица 2), должны быть скорректированы с учетом типа фармацевтического продукта и пути введения. Например, лекарственные средства для парентерального введения должны соответствовать модифицированным пределам ДСВ, которые обычно в 10 раз ниже, чем пределы для пероральных препаратов. Парентеральные препараты большого объема (ППБО, препараты с суточной дозой более 100 мл) должны соответствовать пределам, которые обычно в 100 раз ниже, чем пределы ДСВ для пероральных препаратов.

Кроме того, следует помнить, что пределы ДСВ должны быть скорректированы по коэффициенту разбавления, используемому в ходе подготовки образца. Например, индивидуальный предел компонента для Cd составляет 2,5 мкг/г (ppm) для пероральных твердых лекарственных средств и наполнителей. С учетом коэффициента разбавления, равного 250, при расщеплении образца (например, 0,2 г расщепляются и разбавляются до окончательного объема в 50 мл) для Cd используется предел ДСВ, равный 10 нг/мл (ppb). Точное выделение должно быть продемонстрировано на половине значения целевого предела — 0,5*J (5 нг/мл). Если предположить, что требуемый предел обнаружения по крайней мере в 10 раз ниже этого предела (0,5 нг/мл), то концентрацию можно легко измерить с помощью ИСП-МС, как показано в таблице 6. Пределы для парентеральных или ингаляционных компонентов лекарственных средств и наполнителей минимум в 10 раз ниже этих значений. Предполагаемый предел, равный 0,05 нг/мл, по-прежнему с легкостью покрывается диапазоном ИСП-МС.

Подготовка образцов

Главы USP <232> и <233> предполагают широкий спектр возможных анализируемых образцов. По этой причине инструментальный метод не должен включать подробные индивидуальные процедуры подготовки для всех типов образцов. Некоторые фармацевтические образцы могут быть проанализированы напрямую (без разбавления), в то время как другие могут быть подготовлены путем простого разбавления или солюбилизации в водном растворителе (таким как вода или разбавленная кислота) или в подходящем органическом растворителе (таким как 2-бутоксизтанол:вода, ДМСО или ДГМЭ). Методы, которые используют простое разбавление или солюбилизацию в водном или органическом растворителе, должны учитывать химическую стабильность, а в случае органических растворителей — переменную летучесть соединений, присутствующих в образце. Для многих АФИ разбавление в органическом растворителе является предпочтительным.

В этом случае могут потребоваться некоторые меры стабилизации аналитов. Это поможет избежать вариабельности выделения, связанной с присутствием более или менее летучих форм элементов (по сравнению с калибровочным стандартом).

Многие исходные материалы, наполнители, АФИ, промежуточные и окончательные продукты не растворяются ни в одном из широко используемых водных или органических растворителей. Для таких веществ требуется кислотное расщепление. В главе USP <233> допускается использование «сильных кислот» для расщепления таких нерастворимых образцов. Лаборатории должны самостоятельно разработать кислотный состав и метод расщепления, которые обеспечат допустимое выделение и стабильность образцов, а также провести их валидацию. Тем не менее существуют некоторые общие правила, которые будут применяться к большинству типов образцов, требующих расщепления.

Список элементов в главе USP <232> включает Hg и ЭПГ. Эти элементы являются химически неустойчивыми при низких концентрациях в образцах с окисленными компонентами, например с азотной кислотой (HNO_3) или смесью азотной кислоты и пероксида водорода ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$). Они могут быть стабилизированы и надежно измерены в течение длительного периода, только если расщепляющий раствор включает комплексообразующий агент, например HCl. В главе USP <233> не заявлено специально, что образцы для анализа Hg с помощью ИСП-МС должны включать соответствующий стабилизатор. Тем не менее известно, что этому элементу требуется комплексообразующий агент, такой как HCl, для обеспечения химической стабильности (Hg является требуемым аналитом во всех образцах, измеряемых в соответствии с пересмотренными общими главами).

Фармацевтические продукты могут представлять собой сложное сочетание АФИ, наполнителей, связующих веществ, красителей и оболочек. В качестве оболочек могут использоваться органические полимеры, устойчивые к действию соляной кислоты в желудке (для обеспечения высвобождения лекарственных средств в тонком кишечнике). Учитывая диапазон типов образцов, а также высокую вариабельность и сложный состав их компонентов, наиболее предпочтительными методами расщепления фармацевтических образцов, в соответствии с требованиями главы USP <233> для твердых образцов, являются микроволновое расщепление и микроволновое расщепление в закрытом сосуде. Кроме того, микроволновое расщепление в закрытом сосуде предотвращает потерю летучих элементов, таких как Hg (эта проблема описана в главе USP <231>, см. выше).

Пример микроволнового расщепления в закрытом сосуде показан в таблице 4.

Таблица 4. Пример метода микроволнового расщепления фармацевтических образцов в закрытом сосуде.

Условия расщепления	
Изготовитель и модель микроволновой печи	Milestone Ethos
Тип ротора	Высокое давление, кварцевые вставки
Емкость ротора	10 виал с объемом образца, равным ~20 мл
Расщепление	
Вес образца	0,2 г
HNO ₃	1 мл
HCl	0,25 мл
H ₂ O ₂	0,5 мл
Деионизованная вода	3,5 мл
Программа печи	
Подготовка к расщеплению (комнатная температура)	15 мин.
Нагревание (до 1200 Вт, 150 °C)	15 мин.
Задержка (1200 Вт, 150 °C)	10 мин.
Остывание	15 мин.
Окончательное разбавление	
Деионизованная вода	До 50 мл
Общий коэффициент разбавления	250x

Фармакопейные (инструментальные) процедуры

В главе <233> описаны две упомянутые процедуры количественного анализа, которые подходят для одновременного количественного определения элементных примесей. Процедура 1 основана на атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-ОЭС). Процедура 2 основана на масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС).

Эта глава включает пошаговые инструкции по выполнению метода. При подготовке и анализе образцов следует придерживаться принципов GxP, а также правил контроля и обеспечения качеств, изложенных в разделе 3 настоящего справочника. В частности, следует соблюдать следующие правила.

- Перед первым использованием прибора для процедуры 1 или 2 он должен быть квалифицирован для демонстрации соответствия требуемым и задокументированным спецификациям в данной области применения. Мы рекомендуем следовать процессу, определенному в главе USP <1058> и описанному в разделе 4 настоящего справочника. Этот процесс также включает валидацию компьютерной системы.
- Перед первым использованием прибора для конкретного образца необходимо убедиться в целесообразности проведения процедуры на данном приборе (т. е. должны быть выполнены требования к валидации альтернативных процедур, определенные в главе <233>).
- Удостоверьтесь, что материалы (такие как реагенты, используемые для приготовления стандартного раствора) имеют надлежащее качество. В частности, растворы не должны содержать элементные примеси (в соответствии с главой USP <730>).
- Удостоверьтесь, что (сертифицированный) референтный материал, используемый для приготовления стандартного раствора, имеет надлежащее качество. Задокументируйте этот факт.
- Удостоверьтесь, что операторы надлежащим образом обучены работать с прибором и проводить данную процедуру, а также что эти обучающие мероприятия задокументированы.
- Настройте параметры прибора согласно рекомендациям производителя.

Рекомендуемые шаги выполнения метода одинаковы для обеих процедур.

1. Подготовьте стандартный раствор 1: 2*J целевых элементов с подходящими компонентами. Концентрация кислоты должна быть аналогична концентрации в растворе образца.

(J — концентрация [весовое соотношение] элементов, представляющих интерес в целевом диапазоне; требуется надлежащее разбавление, соответствующее рабочему диапазону прибора.)

2. Подготовьте стандартный раствор 2: 0,5*J целевых элементов с подходящими компонентами.
 3. Приготовьте маточный раствор образца (для ртути рекомендуется добавить стабилизатор, например HCl, как обсуждалось выше).
 4. Приготовьте раствор образца путем разбавления до конечной концентрации, не превышающей 2*J.
 5. Приготовьте чистый раствор (с соответствующими компонентами образца).
 6. Настройте параметры ИСП-МС или ИСП-ОЭС согласно рекомендациям производителя.
 7. Выполните обработку стандартных растворов 1 и 2, а также чистого раствора для калибровки.
 8. Обработайте надлежащим образом разбавленный раствор образца и получите количественную оценку.
 9. Обработайте стандартный раствор 1 еще раз, чтобы измерить отклонение.
- Результаты пригодности системы рассчитываются по результатам шагов 7–9.
- Требования к пригодности
10. Отклонение: сравните результаты для стандартного раствора 1 (2*J) до и после анализа растворов образца.
 11. Критерии пригодности: отклонение от каждого целевого значения не более чем на 20%.

Верификация производительности для фармакопейного метода ИСП-МС

Примеры наборов данных, полученных в ходе верификации производительности ИСП-МС для количественных процедур, описаны в следующем разделе (на основе редакции глав USP <232>/<233> от мая-июня 2011 г.). Следует отметить, что для требований к верификации производительности предельных процедур применяются те же пределы и процесс. Данные верификации производительности, основанные на редакции глав USP <232>/<233> от мая-июня 2011 г., в полном объеме представлены в публикации [10].

Использован прибор Agilent 7700x ИСП-МС. Эксплуатационные условия для этого прибора показаны в таблице 5.

Таблица 5. Эксплуатационные условия ИСП-МС для фармацевтических образцов.

Эксплуатационные условия ИСП-МС	
Прибор	Agilent 7700x
Плазменный режим	Нормальный, надежный
Мощность прямой радиоволны (Вт)	1550
Глубина забора образца (мм)	8
Скорость потока газа-носителя (л/мин)	0,95
Скорость потока разбавляющего газа (л/мин)	0,15
Температура оросительной камеры (°C)	2
Экстракционная линза 1 (В)	0
Дискриминация по кинетическим энергиям (В)	4
Скорость потока газа в гелиевой ячейке (мл/мин)	4

Список анализов, регулируемых в рамках нового проекта общих глав USP <232>/<233>, включает ряд элементов, которые не являются химически стабильными при низких концентрациях в образце на основе HNO₃ (такие образцы традиционно рекомендуются для анализа с помощью ИСП-МС). Альтернативные кислоты (HCl и H₂SO₄), которые могли бы быть использованы для стабилизации нерастворимых в HNO₃ элементов, нежелательны в анализе ИСП-МС, т. к. они вносят в спектр фоновые помехи, связанные с Cl и S.

Современные приборы ИСП-МС, такие как 7700x, оснащены коллизионно-реакционной ячейкой (КРЯ), которая способна уменьшать эти помехи до незначительного уровня. Благодаря этому при подготовке образцов для ИСП-МС теперь широко используется 0,5%-й раствор HCl. Добавление HCl гарантирует, что большинство элементов останутся стабильными в течение продолжительного времени. В случае элементов, определенных в главе USP <232>, наиболее важным является ртуть (Hg). Кроме того, добавление HCl необходимо для всех ПГЭ для обеспечения химической стабильности при низких концентрациях.

Использование режима гелиевой ячейки (He) обеспечивает исключительную простоту разработки метода (одни и те же эксплуатационные условия могут быть использованы для всех аналитов).

Калибровочные данные на рис. 7 показывают приготовление раствора (2% HNO_3 /0,5% HCl) образцов As, Cd, Hg, Pb, Pd и Pt. Данные получены в гелиевом режиме на приборе 7700х. Эти калибровочные данные демонстрируют пределы обнаружения 1 нг/л и ниже, хорошую чувствительность и линейность для элементов (Hg, Pd и Pt), которые требуют стабилизации в присутствии HCl .

Пределы обнаружения ИСП-МС также приведены в таблице 6 (данные отражают производительность метода для прибора Agilent 7700х). Пределы обнаружения метода, указанные в этой таблице, были рассчитаны при использовании 3σ реплицированных немеченых расщепленных образцов GelCar ($n = 10$ внешних реплик). Фактические значения контрольных пределов 1^*J основаны на разбавлении 250х (например, 0,2 г в 50 мл). Обратите внимание, что данные, представленные в таблице 6, включают для большинства элементов показатели более чем одного изотопа: первичного (или предпочтительного) изотопа и вторичного (или квалифицирующего) изотопа.

Использование квалифицирующего иона распространено в масс-спектрометрии органических соединений. Это полезный способ, который позволяет аналитикам обеспечивать соответствие требованиям главы USP <233> относительно однозначности определения целевых аналитов. Более подробную информацию можно найти в публикации [10].

В главе USP <233> определена «проверка пригодности системы», в соответствии с которой выбранный аналитический метод должен демонстрировать отклонение не более 20% в сравнении со стандартом с концентрацией 2^*J (измерения должны быть проведены до и после обработки партии образцов). В таблице 7 показано, что стабильность прибора 7700х была значительно выше требуемой (в среднем отклонение составляло 2 или 3% в большинстве анализов).

Точное выделение пиков (в пределах 70 и 150% от истинного значения) должно быть продемонстрировано на нескольких уровнях при целевой концентрации от $0,5^*x$ до $1,5^*x$ (между $0,5^*J$ и $1,5^*J$). В таблице 8 приведены результаты для прибора 7700х, демонстрирующие точное выделение пиков (в пределах 70 и 150%), а также высокую прецизионность в низком диапазоне (в соответствии с требуемыми аттестационными условиями относительно стандартного отклонения [OCO] не более 20% на уровнях пиков при концентрации $0,5^*J$ и $1,5^*J$).

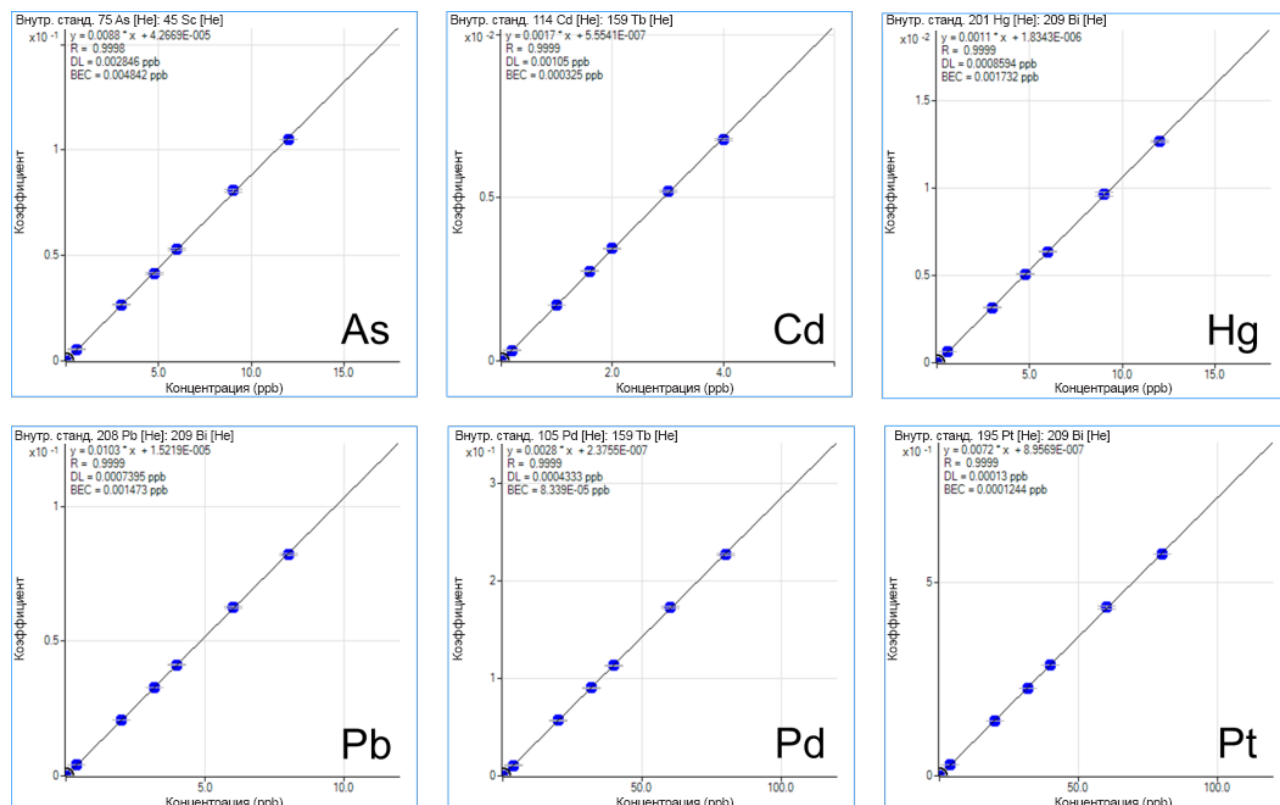


Рис. 7. Пример калибровки ИСП-МС для аналитов, регулируемых главами USP <232>/<233>

Таблица 6. Пределы обнаружения ИСП-МС в сравнении с требованиями к методу (на основе редакции от мая-июня 2011 г.).
Значения J предполагают коэффициент разбавления 250х.

* Предел обнаружения метода (ПОМ) рассчитан по результатам измерений 10 немеченых образцов GelCap.

Масса	Элемент	Режим ячейки	Внутренний стандарт	Время интеграции (с)	ДСВ суточной дозы (мкг/сут)	Пределы компонентов (мкг/г)	Фактические значения 1J (нг/мл)	ПОМ* (нг/мл)
51	V	He	Sc	0,5	250	25	100	0,162
52	Cr	He	Sc	0,5	250	25	100	0,176
53	Cr	He	Sc	0,1	250	25	100	0,261
55	Mn	He	Sc	0,5	2500	250	1000	1,694
60	Ni	He	Sc	0,5	250	25	100	0,359
62	Ni	He	Sc	0,5	250	25	100	0,339
63	Cu	He	Sc	0,5	2500	250	1000	1,333
65	Cu	He	Sc	0,5	2500	250	1000	1,114
75	As	He	Sc	1	15	1,5	6	0,015
95	Mo	He	Tb	0,5	250	25	100	0,180
97	Mo	He	Tb	0,5	250	25	100	0,183
101	Ru	He	Tb	0,5	100	10	40	0,063
103	Rh	He	Tb	0,5	100	10	40	0,070
105	Pd	He	Tb	0,5	100	10	40	0,063
111	Cd	He	Tb	0,75	5	0,5	2	0,005
114	Cd	He	Tb	0,75	5	0,5	2	0,004
188	Os	He	Bi	0,5	100	10	40	0,274
189	Os	He	Bi	0,5	100	10	40	0,270
191	Ir	He	Bi	0,5	100	10	40	0,065
193	Ir	He	Bi	0,5	100	10	40	0,062
194	Pt	He	Bi	0,5	100	10	40	0,064
195	Pt	He	Bi	0,5	100	10	40	0,066
200	Hg	He	Bi	2	15	1,5	6	0,059
201	Hg	He	Bi	2	15	1,5	6	0,060
202	Hg	He	Bi	2	15	1,5	6	0,061
206	Pb	He	Bi	0,5	10	1	4	0,013
207	Pb	He	Bi	0,5	10	1	4	0,014
208	Pb	He	Bi	0,5	10	1	4	0,011

Количественные процедуры должны также демонстрировать приемлемую производительность в тесте на воспроизводимость, который не является обязательным для предельных процедур. По этой причине тесты повторяемости должны проводиться в разные дни, на разных приборах или разными аналитиками. Данные, полученные с помощью Agilent 7700х ИСП-МС (данные для образцов GelCar, меченых при концентрации 0,5*J [худший сценарий], полностью приведены в публикации [10]) с запасом соответствуют поставленным требованиям — различие между двумя наборами образцов не более 25%. Для большинства элементов продемонстрировано различие в пределах 5% и менее. Для всех элементов продемонстрировано различие менее 10%.

В целом в ходе верификации производительности системы ИСП-МС получены данные, которые отвечают требованиям к точности, стабильности и выделению пиков в методе. Пределы обнаружения оказались на несколько порядков ниже уровней, на которых проводится обнаружение следовых количеств элементов. Это дает гарантию, что прибор 7700х способен удовлетворять нормативным требованиям для фармацевтических материалов, которые регулируются методами USP, даже если требуемые контрольные пределы будут в будущем снижены.

Дополнительным преимуществом простого режима гелиевой ячейки, используемой в качестве стандарта в приборе 7700х, является то, что она поддерживает требования USP <233> к однозначности идентификации и количественной оценки аналитов. Гелиевый режим устраняет потенциальные помехи для всех изотопов аналитов. Для подтверждения результата первичного изотопа используются «квалифицирующие» или «подтверждающие» изотопы.

Современные системы ИСП-МС, такие как 7700х, также обеспечивают возможности полного масс-спектрального скрининга. Они устойчивы к воздействию распространенных органических растворителей и могут быть подключены к хроматографической системе, что обеспечивает интегрированное разделение и анализ различных форм или видов As и Hg согласно требованиям USP <232>, если общие уровни этих элементов превышают установленные пределы. Эти дополнительные возможности описаны в разделе 7.

Таблица 7. Пригодность (дрейф) характеристик системы ИСП-МС до и после обработки партии образцов GelCar

Мас-са	Эле-мент	Фактические значения 2J	Измеренное среднее (n = 6)	ОСО, %	Отклонение (%)	Предел
51	V	200	202,3	0,6	-0,3	20%
52	Cr	200	202,0	0,6	-0,5	20%
53	Cr	200	202,9	0,9	-0,5	20%
55	Mn	2000	2025,8	1,2	2,6	20%
60	Ni	200	202,3	0,7	-0,9	20%
62	Ni	200	201,9	0,8	-1,5	20%
63	Cu	2000	2105,4	2,8	7,0	20%
65	Cu	2000	2112,4	3,1	7,5	20%
75	As	12	12,2	0,8	-1,7	20%
95	Mo	200	202,2	0,5	-0,5	20%
97	Mo	200	202,2	0,6	-0,5	20%
101	Ru	80	80,6	0,9	2,1	20%
103	Rh	80	80,3	0,9	2,1	20%
105	Pd	80	80,3	0,8	1,5	20%
111	Cd	4	3,9	0,8	-0,1	20%
114	Cd	4	4,0	0,6	0,0	20%
188	Os	80	78,3	1,3	-2,9	20%
189	Os	80	78,4	1,2	-2,6	20%
191	Ir	80	81,6	1,5	3,6	20%
193	Ir	80	81,7	1,4	3,2	20%
194	Pt	80	82,0	1,6	3,7	20%
195	Pt	80	82,1	1,6	4,0	20%
200	Hg	12	12,2	1,3	3,1	20%
201	Hg	12	12,2	1,6	3,6	20%
202	Hg	12	12,2	1,5	3,2	20%
206	Pb	8	8,0	0,6	0,9	20%
207	Pb	8	8,0	0,6	1,1	20%
208	Pb	8	8,0	0,6	1,2	20%

Таблица 8. Степень выделения ИСП-МС при 0,5*J и 1,5*J в образцах GeICar. Предел — 20% ОСО при уровнях пиков 0,5*J и 1,5*J.

Мас-са	Элемент	Образец при 0,5*J		Выделение		Образец при 1,5*J		Выделение	
		Фак-тич.	Средн.	%	ОСО, %	Фак-тич.	Средн.	%	ОСО, %
51	V	50	52,84	106	1,6	150	157,4	105	1,6
52	Cr	50	52,63	105	2,3	150	155,9	104	1,4
53	Cr	50	52,74	106	2,2	150	157,2	105	1,6
55	Mn	500	524,0	105	1,7	1500	1696	113	1,1
60	Ni	50	52,96	106	1,9	150	155,9	104	1,5
62	Ni	50	52,72	105	1,9	150	156,1	104	1,5
63	Cu	500	523,9	105	1,7	1500	1733	116	1,4
65	Cu	500	524,0	105	1,2	1500	1727	115	1,4
75	As	3	3,21	107	3,9	9	9,53	106	3,2
95	Mo	50	52,61	105	1,8	150	157,5	105	1,5
97	Mo	50	52,65	105	1,6	150	157,1	105	1,4
101	Ru	20	20,75	104	2,0	60	62,64	104	1,2
103	Rh	20	20,91	105	2,0	60	62,57	104	1,2
105	Pd	20	20,77	104	2,2	60	62,19	104	1,2
111	Cd	1	1,03	103	2,7	3	3,04	101	1,2
114	Cd	1	1,04	104	2,5	3	3,08	103	1,3
188	Os	20	17,15	86	1,8	60	52,51	88	1,3
189	Os	20	17,17	86	1,6	60	52,63	88	1,2
191	Ir	20	20,56	103	1,6	60	63,33	106	1,2
193	Ir	20	20,63	103	1,9	60	63,42	106	1,1
194	Pt	20	20,63	103	1,8	60	63,77	106	1,2
195	Pt	20	20,64	103	1,6	60	63,87	107	1,1
200	Hg	3	3,09	103	2,0	9	9,51	106	1,3
201	Hg	3	3,09	103	2,3	9	9,47	105	1,0
202	Hg	3	3,08	103	1,9	9	9,47	105	1,3
206	Pb	2	2,08	104	1,9	6	6,21	104	1,5
207	Pb	2	2,08	104	1,9	6	6,22	104	1,4
208	Pb	2	2,08	103	2,1	6	6,20	103	1,1

Валидация альтернативных процедур

USP позволяет использовать альтернативные процедуры (см. раздел «Общие замечания» Фармакопеи). Это также зафиксировано для элементных примесей в главе <233>: «Альтернативная процедура, которая прошла валидацию и соответствует аттестационным условиям, признается эквивалентной фармакопейной процедуре в целях настоящего теста». Кроме того, пригодность метода для системы также должна быть верифицирована путем тестирования пригодности системы, как описано на предыдущих страницах. В главе <233> представлено два типа процедур валидации.

Предельные процедуры

Процедуры определения пределов концентрации должны быть протестированы на способность к обнаружению, краткосрочную прецизионность (повторяемость) и специфичность. Параметры, методология тестирования и критерии приемки приведены в таблице 9. Подробные сведения можно найти в главе USP <233> [30].

Таблица 9. Валидация предельных процедур для альтернативных (неинструментальных) методов.

Параметр	Тест	Критерии приемки
Способность к обнаружению (1)	Сравнение отклика меченого образца со стандартом.	Отклик меченого образца выше отклика стандарта.
Способность к обнаружению (2)	Отклик меченого образца при 80% целевого уровня.	Отклик меньше, чем у меченого образца при 100% предельного значения.
Специфичность	Измерение отклика других компонентов, которые могут присутствовать.	Процедура должна однозначно оценивать каждый целевой элемент в присутствии компонентов, наличие которых в образце ожидается.

Количественные процедуры

Количественные процедуры должны быть протестированы на точность, краткосрочную прецизионность (повторяемость), воспроизводимость (промежуточную прецизионность) и специфичность. Параметры, методология тестирования и критерии приемки приведены в таблице 10. Предел количественного определения, диапазон и линейность демонстрируются непрямым способом при соблюдении требований к точности для всех заданных количеств.

Таблица 10. Валидация количественных процедур для альтернативных (неинструментальных) методов.

Параметр	Тест	Критерии приемки
Точность	Сравнение меченого образца со стандартами при концентрации между 0,5*J и 1,5*J.	Выделение 70–150%
Прецизионность (повторяемость)	Анализ шести индивидуальных растворов сравнения, меченых при 1,0*J.	ОСО < 20% (n = 6)
Прецизионность (промежуточная)	Тест повторяемости выполняется другим аналитиком, на другой системе, в два разных дня (требуется только одно такое испытание).	ОСО < 25% (n = 12)
Специфичность	Измерение отклика других компонентов, которые могут присутствовать.	Процедура должна однозначно оценивать каждый целевой элемент в присутствии компонентов, наличие которых в образце ожидается.
Предел количественного определения (ПКО), диапазон, линейность	Нет	Требования к точности выполнены.

7. Расширение областей применения в фармацевтических лабораториях

Анализ органических растворителей

Многие АФИ растворяются только в органических растворителях, таких как ДМСО, ДГМЭ или 2-бутоксиэтанол в воде. Таким образом, рутинный анализ органических растворителей является обязательным для многих фармацевтических лабораторий. Ввиду ограничений ИСП-ОЭС при низкоуровневом анализе органических растворителей некоторые лаборатории делают выбор в пользу ИСП-МС.

Agilent 7700x ИСП-МС позволяет проводить простой рутинный анализ большинства органических растворителей, в том числе таких, которые широко используются в фармацевтических лабораториях.

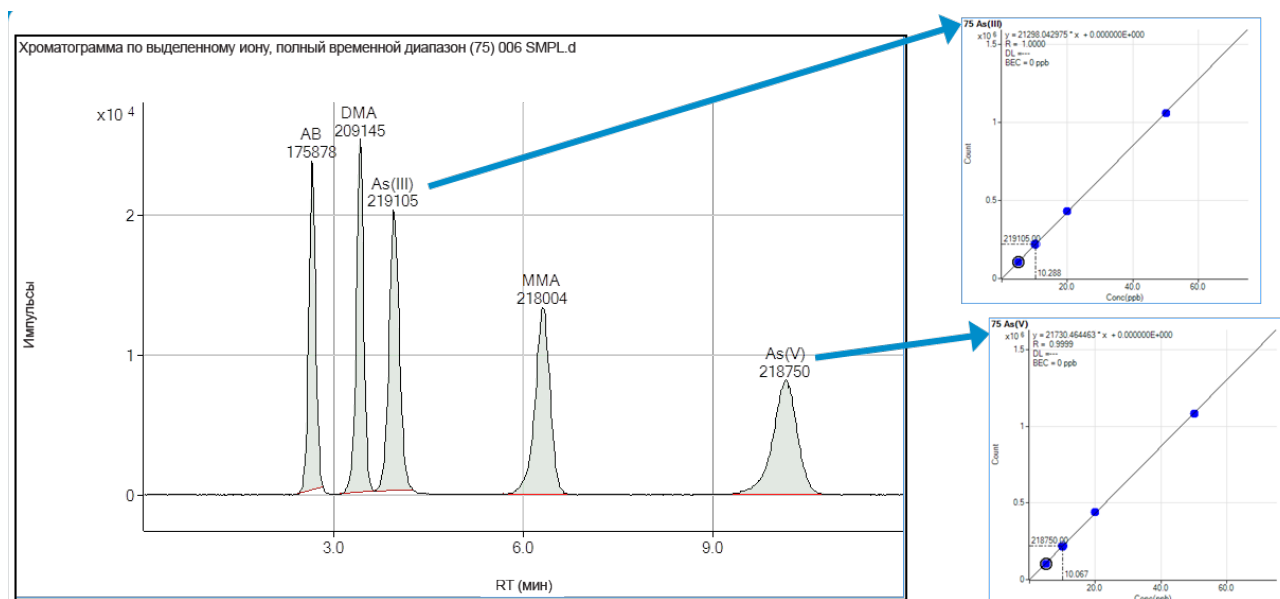
Новая органическая горелка с внутренним диаметром 1,5 мм, недавно разработанная для приборов серии 7700, обеспечивает более высокую чувствительность, чем горелка с диаметром 1 мм, которая использовалась ранее. При этом сохраняется устойчивость летучих растворителей к плазме.

Наряду с новой конструкцией горелки в приборе используется новая версия программного обеспечения ICP-MS MassHunter, а также модифицированная микропрограмма. В результате оптимизируется скорость потоков и временных интервалов для газа-носителя и вспомогательного газа, а также другие параметры газов во время последовательности зажигания. Благодаря этому значительно повышается устойчивость растворителей к плазме и обеспечивается надежное зажигание плазмы в присутствии высоколетучих органических растворителей.

Измерение форм и видов элементов

USP <232> содержит раздел, касающийся форм (видов) существования элементов. Отмечена особая важность As и Hg, поскольку некоторые формы этих элементов значительно токсичнее других. Пределы ДСВ для As основываются на его неорганических формах. Если общая концентрация As превышает допустимый предел, образец необходимо заново проанализировать с помощью процедуры, которая позволяет разделить и количественно оценить отдельные формы As.

Это необходимо потому, что токсичность неорганических соединений As намного выше, чем у распространенных органических соединений (таких как арсенобетаин). Разделение форм As необходимо для подтверждения того, что уровень неорганического As (сумма арсенита [As(III)] и арсената [As(V)] ниже установленного предела. Прибор Agilent 7700 ICP-MS легко интегрируется с системой ВЭЖХ. Это позволяет проводить рутинное разделение форм мышьяка согласно требованиям главы USP <232>, как показано на рис. 8.



Хроматограмма и графики калибровки для As(III) и As(V), выполненные путем ЛА-ИСП-МС с помощью приборов Agilent 1260 LC и Agilent 7700х ICP-MS, демонстрируют быстрое (менее 12 минут) и полное разделение As(III) и As(V) и органических соединений мышьяка.

Полномассовый скрининг или полуколичественный анализ

Кроме низкоуровневого и надежного (свободного от помех) анализа всех 16 элементов, регулируемых новой главой USP <232>, прибор 7700х также обеспечивает уникальные возможности скрининга в сочетании с режимом гелиевой (He) ячейки. Гелиевый режим удаляет многоатомные помехи из всех аналитов, независимо от компонентов образца. Скрининг в гелиевом режиме предоставляет простой, легко интерпретируемый спектр, который описывает максимально широкий элементный состав после одного быстрого сканирования (см. рис. 9).

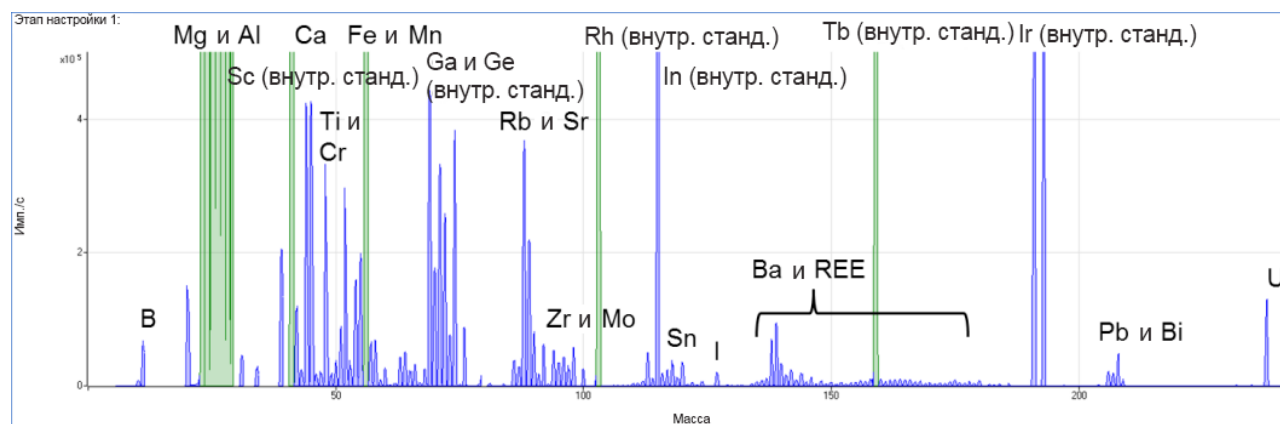


Рис. 9. Пример скрининга с полным массовым диапазоном (полуколичественное измерение природного растительного материала с помощью ИСП-МС)

Литература

1. Blake, K. B. (1995). Harmonization of the USP, EP, and JP heavy metals testing procedure. *Pharm. Forum*, 21(6), 1632–1637.
2. Wang, T., Wu, J., Hartman, R., Jia, X. & Egan, R. S. (2000). A multi-element ICP-MS survey method as an alternative to the heavy metals limit test for pharmaceutical materials. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23, 867–890.
3. Lewen, N., Mathew, S., Schenkenberger, M. & Raglione, T. (2004). A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35, 739–752.
4. Lorenz, M. A., Wang, D. D. & Angus, P. D. A. (2006). Analysis of residual metals and organometallics by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS). *American Pharmaceutical Review*, July/August, 49–53.
5. Lira, S., Brush, P., Senak, L., Wu, C. & Malawer, E. (2008). The use of inductively coupled plasma–optical emission spectroscopy in the determination of heavy metals in crospovidone and povidone as a replacement for the concomitant visual comparison test. *Pharm. Forum*, 34(6), 1613–1618.
6. DeStefano, A. J., Zaidia, K., Cecil, T. L. & Giancaspro, G. I. (2010). Elemental impurities — Information. *Pharm. Forum*, 36(1), 1-9.
7. Fliszar, K. A., Walker, D & Allain, L. (2006). Profiling of metal ions leached from pharmaceutical packaging, PDA. *J. Pharm. Sci. and Tech.*, 60, 337–342.
8. Li, Y-X., Huang, W-F., & Yuan, K. (2011). Determination of trace elements and heavy metal in different parts of *Rabdosia rubescens*. *J. Chem. Soc. Pak.*, 33(3).
9. Xia, B., Lu, Z., Wang, X-M., Wang, K. & Ji, S. (2007). Fast determination of five toxic elements in traditional Chinese medicine (TCM). Agilent application note, publication number 5989-7590EN.
10. Hussain, S., Liba, A. & McCurdy, E. (2011). Validating the Agilent 7700x ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>. Agilent application note, publication number 5990-9365EN.
11. Agilent Technologies (2009). Analytical Instrument Qualification and System Validation. Primer, publication number 5990-3288EN.
12. Agilent Technologies (2010). Validation of Analytical Methods. Primer, publication number 5990-5140EN.
13. Agilent Technologies (2005). ICP-MS: Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry. Primer, publication number 5989-3526EN.
14. Huber, L. (1998). Validation and Qualification in Analytical Laboratories. Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA. Second revision 2007.
15. GAMP, Good Automated Manufacturing Practice, A Risk-Based Approach for Compliant GxP Computerized Systems. Version 5, 2008.
16. U.S. FDA (2006). Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.
17. U.S. FDA (2003). Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Applications.

18. Commission of the European Communities. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practices, Medicinal Products for Human and Veterinary Use.
19. EMA (2002). Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents.
20. ICH (2009). ICH Q3D: Impurities — Guideline for Metal Impurities. Final Concept Paper, Endorsed by the Steering Committee.
21. ICH (2009). ICH Q3D: Impurities — Guideline for Metal Impurities. Business Plan.
22. ICH (2005). ICH Q2(R1), Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology. Geneva, in 2005 incorporated in Q2(R1).
23. PICS (2005). Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories.
24. USP Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification. Rockville, USA, 2008.
25. USP Chapter <1224>, Transfer of Analytical Procedures. Rockville, USA, 2012.
26. USP Chapter <1225>, Validation of Compendial Methods. Rockville, USA, 2012.
27. USP Chapter <1226>, Verification of Compendial Methods. Rockville, USA, 2012.
28. USP Chapter <231>, Heavy Metal Analysis. Rockville, USA, 2012.
29. USP Chapter <232>, Elemental Impurities — Limits, Second Supplement to USP 35 - NF 30, June 2012.
30. USP Chapter <233>, Elemental Impurities — Procedures, Second Supplement to USP 35 - NF 30, June 2012.
31. Elemental Contaminants in Dietary Supplements (<2232>). *Pharmacopeial Forum*, 36(1) Jan/Feb 2010, update *PF 37(3)*, May/June 2012.
32. U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 11 “Electronic Records; Electronic Signatures”.
33. EU GMP, Chapter 4, Documentation. 2011 update.
34. Computerized Systems, Annex 11 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice. 2011 update.
35. EPA, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment (1996). Integrated Risk Information System (IRIS). Cincinnati, Ohio.

Глоссарий

АФИ	Активный фармацевтический ингредиент	JP	Японская Фармакопея
CFR	(США) Свод федеральных постановлений	ППБО	Парентеральные препараты большого объема
cGMP	Действующая надлежащая производственная практика	NOEL	Максимальная доза, не приводящая к наблюдаемым эффектам
DQ	Квалификация проекта	OOS	Не удовлетворяющий спецификациям
EMA	Европейское агентство по лекарственным средствам (ранее EMEA)	OQ	Квалификация функционирования
EP	Европейская Фармакопея	ДСВ	Допустимое суточное воздействие
EU	Европейский союз	PF	Фармакопейный форум
FDA	Федеральное агентство США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами	ЭПГ	Элементы платиновой группы (Pt, Pd, Ru, Rh, Os, Ir)
GAMP	Надлежащая автоматизированная производственная практика	МПГ	Металлы платиновой группы (Pt, Pd, Ru, Rh, Os, Ir)
GCP	Надлежащая клиническая практика	PIC/S	Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов
GLP	Надлежащая лабораторная практика	PQ	Квалификация эксплуатации
GMP	Надлежащая производственная практика	QA	Обеспечение качества
GxP	Надлежащая практика х означает «клиническая», «лабораторная» или «производственная»	QC	Контроль качества
ICH	Международная конференция по гармонизации	СОП	Стандартные операционные процедуры
ИСП-МС	Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой	SST	Тест пригодности системы
ИСП-ОЭС	Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой	USP	Фармакопея США
IQ	Инсталляционная квалификация		

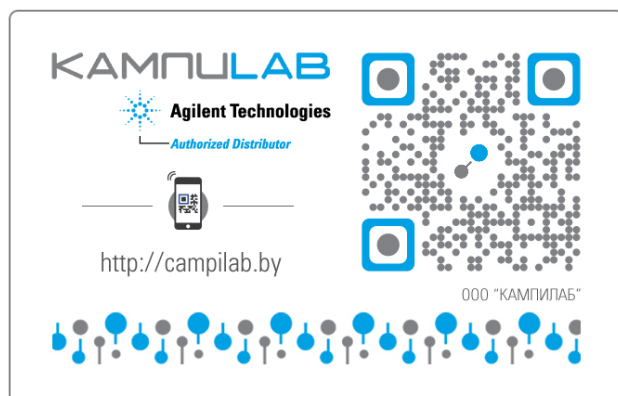
Дополнительная информация

Узнайте больше:
www.agilent.com

Россия
+7 495 797-39-00
agilentRU@agilent.com

Информация может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2012 г.
Напечатано в США 15 июля 2013 г.
5991-0436RU



Agilent Technologies