



# Застосування концепції невизначеності ДФУ для оцінки ризиків впливу чинників варіювання на результати аналізу: практичний приклад

---

**Василь Петрус<sup>1\*</sup>**

Дмитро Леонтєв<sup>2</sup>

Олександр Гризодуб<sup>2</sup>

Наталя Воловик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> LLC Sopharma Ukraine

<sup>2</sup> ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

[\\*petrus.vasyl@gmail.com](mailto:*petrus.vasyl@gmail.com)

# Зміст

## 1. Впровадження Analytical QbD та концепції Life Cycle в рутину практику

- Необхідність впровадження AQbD
- Аналіз ризиків, як ключовий принцип концепції AQbD
- Теперішня проблема оцінки ризику чинників варіювання в рутинній практиці
- Метрологічний підхід ДФУ як потенційний інструмент об'єктивної оцінки значимості ризику
- Цілі та задачі роботи
- Призначення методики
- Вимоги до метрологічних характеристик

## 2. Результати

- Цільовий профіль аналітичної методики – призначення методи та вимоги до метрологічних характеристик
- Застосування концепції невизначеності ДФУ для оцінки ризиків чинників
- Розробка попереднього дизайну в форматі підходу AQbD и Life Cycle
- Ідентифікація і кваліфікація чинників варіювання
- Оцінка та класифікація ризиків
- Розробка стратегія контролю за ризиками

## 3. Висновки

# Необхідність впровадження Analytical QbD

1990 – Розробка концепції Quality by Design в науковій спільноті.

2002 – FDA впроваджує ризик-орієнтований підхід. Проголошується принцип – якість повинна бути впроваджена в розробку.

2004 – 2012 – ICH розроблює гармонізовані керівництва по впровадженню QbD (Q8; Q9; Q10; Q11)

2011 – FDA & EMA запускають пілотний проект по впровадженню QbD.

2017 – Створення наукової робочої групи по розробці Analytical QbD. Публікація серії наукових статей.

2020 – USP розробляє монографію 1220 Життєвий цикл аналітичної методики.

2021 – MHRA & BP впроваджують концепцію Analytical QbD.

2018 – по сьогодні ICH розробляє гармонізоване керівництво по впровадженню AQbD.

**Наступний етап? Впровадження принципів AQbD FDA & EMA**

# Аналіз ризиків як ключовий принцип концепції AQbD

Якість ЛЗ не може бути надійно підтверджена експериментально для **кожної одиниці ЛЗ** – це можливо лише, якщо якість є **вбудованою в розробку методики (концепція AQbD)**.

Важливий результат застосування AQbD – результат аналізу повинен прагнути до істинного значення вмісту (на практиці – незначуще відрізнитися від нього).

## Підхід Analytical Quality by Design:

- Ідентифікувати чинники варіювання для результату аналізу, який порівнюється з специфікацією на показники якості.
- Оцінити ризик впливу чинників варіювання на відхилення результату аналізу.
- Оцінити ризик прийняття некоректного рішення о якості.
- Мінімізувати рівень впливу чинника варіювання (за необхідності).

# Як оцінити ризик впливу чинника варіювання

## Що таке ризик, обумовлений чинником варіювання?

Це (1) оцінене нами (2) максимально можливе в рутинному аналізі відхилення результату аналізу від істинного значення – тобто невизначеність результатів аналізу, яка може оцінюватися як комбінація правильності та прецизійності.

## Оцінка ризику

$$\text{РИЗИК} = (\text{ВІРОГІДНІСТЬ впливу}) \times (\text{ЗНАЧИМІСТЬ впливу})$$

Вірогідність впливу – потенційна частота впливу чинника варіювання на аналітичну методику протягом її життєвого циклу.

Значимість впливу – потенційне (максимальне) погіршення прецизійності або правильності результату аналізу, обумовлене даними чинником варіювання.

# Теперішня проблема оцінки ризику від чинника варіювання в концепції AQbD

Оцінка ризиків повинна бути пов'язаною з розумінням методики і її цільовим призначенням

Оцінка вірогідності та значимості є не **об'єктивною**:

- Критерії значимості (низка; середня; висока або 1; 2; 3) – **не пов'язані** з невизначеністю результатів аналізу, і як наслідок – з ризиком прийняття некоректного рішення про якість.
- Критерії вірогідності (постійний; непостійний вплив) **не пов'язані** з розумінням методики і природи чинників варіювання.
- Не враховується «нормальна аналітична практика» – допустиме погіршення метрологічних характеристик при відтворенні методики в іншій лабораторії.

**На практиці:**

Критерії значимості та вірогідності встановлюються довільно – виходячи із суб'єктивного рішення аналітика чи групи аналітиків.

# Метрологічний підхід ДФУ як потенційний інструмент об'єктивної оцінки значимості ризику

## Важливі моменти метрологічного підходу ДФУ

1. Формулює науково обґрунтовані вимоги до максимальної невизначеності результату аналізу і її компонентам (правильність/прецизійність).
2. Враховує ширину специфікації для кількісного визначення.
3. Забезпечує ризик прийняття некоректного рішення о якості на рівні 5 %.

## Теперішні сфери застосування метрологічного підходу ДФУ:

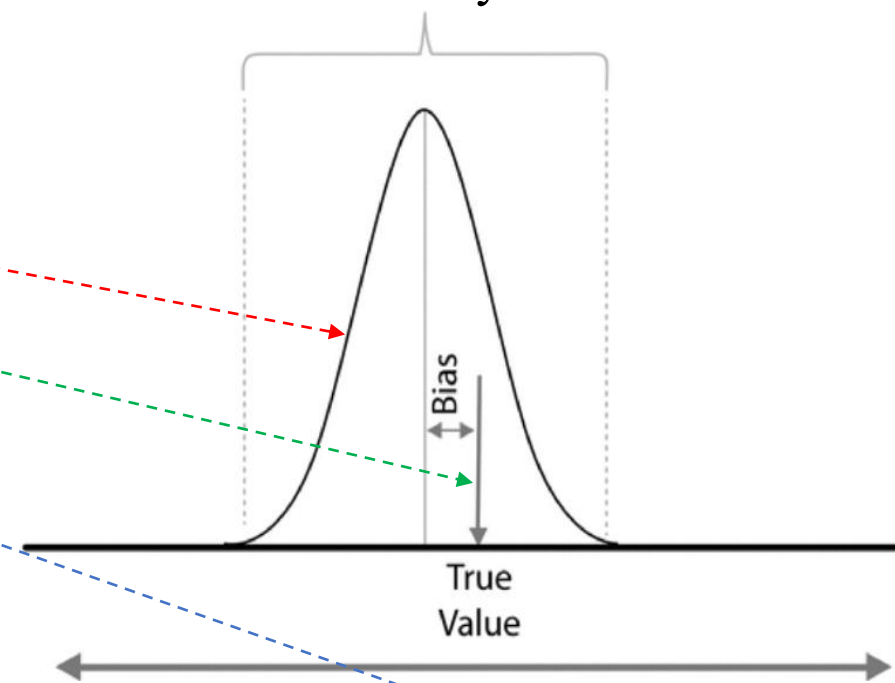
1. Визначає цільовий профіль аналітичної методики — вимоги до методики, виходячи з її призначення, який є ключовим елементом AQB<sub>D</sub>, і використовується в усіх випадках застосування AQB<sub>D</sub>.
2. Детально описано застосування для етапу Валідації аналітичної методики, але не для етапу розробки методики.

**Важливо:** Для всіх валідаційних параметрів запропоновані науково обґрунтовані критерії, які спираються на максимально-допустиму невизначеність результату аналізу та/або на її компоненти.

## Потенційні сфери застосування підходу ДФУ:

Етап розробки методики, зокрема — оцінка значущості ризику.

Невизначеність результату аналізу



Ширина специфікації

# Ціль і задачі роботи

## Ціль роботи:

Розробка *стандартизованої процедури розробки методики*, яка об'єднує системні підходи до забезпечення якості концепції AqBd і метрологічну концепцію ДФУ як практичну частину реалізації задач AqBd.

## Задачі роботи:

1. Застосувати підхід ДФУ для обґрунтування критеріїв оцінки значимості ризику від чинників варіювання, які ґрунтуються на призначенні методики, і пов'язані з нею максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу та ризиком прийняття некоректного рішення о якості ЛЗ.
2. Реалізувати підхід розробки методики в форматі AqBd, із застосування принципів ДФУ – розуміння чинників варіювання (нормальна аналітична практика) і метрологічні критерії придатності.
3. Застосувати запропонований підхід до розробки методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках.



# Етапи розробки аналітичної методики в форматі AQBД і Life Cycle

## 1. Розробка Цільового профілю аналітичної методики

## 2. Розробка попереднього дизайну аналітичної методики

- Вибір параметрів дизайну (*тип розчинника; довжина хвилі детектування; цільова концентрація*)
- Вибір параметрів специфічності і правильності (*параметри розчинення; параметри фільтрації*)
- Вибір параметрів розведення (*прогноз цільової невизначеності*)

## 3. Розуміння аналітичної методики

- Ідентифікація чинників варіювання (*попередні знання; моніторинг за чинниками*)
- Класифікація чинників варіювання (*контролюємі; шумові; експериментальні*)

## 4. Оцінка чинників варіювання

- Оцінка вірогідності
- Оцінка значимості
- Класифікація ризиків
- Розробка стратегії контролю

# Цільовий профіль методики – призначення

## *Призначення методики:*

Аналітична методика повинна визначати кількісний вміст АФІ в таблетках.

## *Зразок, в якому визначають аналіт:*

Дезлоратадин в таблетках, вкритих плівковою оболонкою

## *Діапазон вмісту аналізу в продукті (специфікація):*

по 5 мг с межами вмісту специфікації  $\pm 5 \%$ .

## *Матриця, в якій визначають аналіт:*

- Компоненти плацебо (кальція гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль, тальк, гіпромелоза, діоксид титану) – номінальний вміст указано в специфікації на таблетки, и
- Супровідні домішки (технологічні домішки та продукти деградації АФІ) – максимально допустимий вміст у відповідності з монографією Ph.Eur. на субстанцію дезлоратадину.

# Цільовий профіль – вимоги до метрологічних характеристик (підхід ДФУ)

*Прийнятний рівень ризику прийняття хибного рішення:*

5 %

*Максимально допустима невизначеність результатів аналізу:*

$$\max\Delta_{As} = \frac{\text{Specification Upper Limit} - \text{Specification Lower Limit}}{2} \times 0,32 = 1,6\%$$

*Прецизійність результатів аналізу (max precis):*

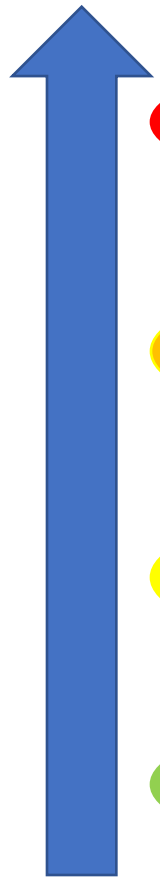
$$\max\text{ precis} = \max\Delta_{As}$$

*Правильність результатів аналізу (max bias)*

$$\max\_bias = \max\Delta_{As} \times 0,32 = 0,51\%$$

# Застосування принципу незначущостіДФУ для оцінки ризику значимості впливу чинників варіювання

Відхилення результату



Більше, ніж  $\max\Delta_{As}$

Вплив чинника варіювання є неприйнятним. Ризик необхідно мінімізувати.

Менше  $\max\Delta_{As}$ , но більше ніж  $0,64 \times \max\Delta_{As}$

Вплив чинника варіювання незначуще відрізняється від неприйнятного. Ризик ще є прийнятним, проте чинник необхідно контролювати.

Менше  $0,64 \times \max\Delta_{As}$ , но більше ніж  $0,32 \times \max\Delta_{As}$

Вплив чинника варіювання є прийнятним. Необхідно тільки зафіксувати наявність такого чинника (для розслідування OOS).

Менше  $0,32 \times \max\Delta_{As}$

Вплив чинника варіювання незначуще відрізняється від відсутності впливу. ВСЕ ОК.

ІСТИННЕ ЗНАЧЕННЯ

# Застосування розуміння методики для оцінки вірогідності впливу чинників варіювання

## Надійно стандартизовані чинники варіювання

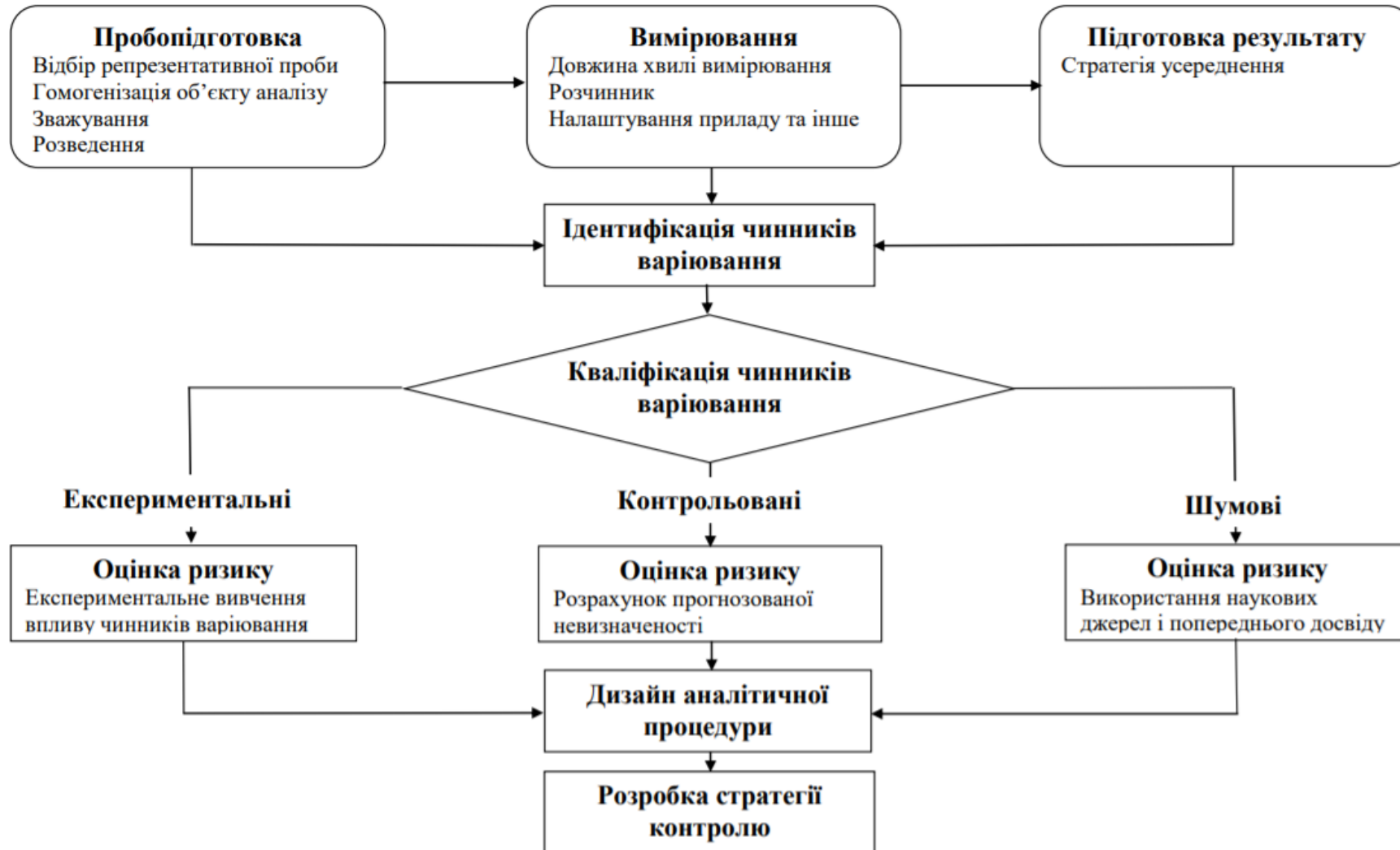
1. Якщо чинник варіювання є надійно стандартизованим, його вплив на аналітичну методику є **непостійним**. Наприклад:
  - Вплив невідповідності невизначеності мірного посуду – непостійне (виключається верифікацією посуду).
  - Відхилення від коректності експлуатації обладнання – непостійне (виключається кваліфікацією обладнання).
  - Вплив рН розчину – непостійне (виключається стандартизацією умов приготування).
  - Вплив стабільності розчинів – непостійне (виключається стандартизацією часу придатності).
  - Відхилення від умов зовнішнього середовища (температура; вологість) – непостійне (контролюється в лабораторії).
  - Невідповідність кваліфікації постачальника – непостійне (виключається кваліфікацією постачальника \ стратегією контролю).

Однак, для будь-якого джерела, що стандартизується – можливий «крах» аналітичної системи, що і створює ризик

## Чинники варіювання, які неможливо стандартизувати

2. Якщо чинник варіювання неможливо надійно стандартизувати, або стандартизація є суб'єктивною, його вплив на аналітичну методику є **постійним**. Наприклад (суб'єктивний вплив):
  - Варіювання умов розтирання таблеток аналітиком (сила та час; візуальна оцінка) – постійний.
  - Відхилення від правильності роботи з мірним посудом (фізичний стан аналітика) – постійний.

# Алгоритм оцінки ризику чинників варіювання



# Розробка попереднього дизайну

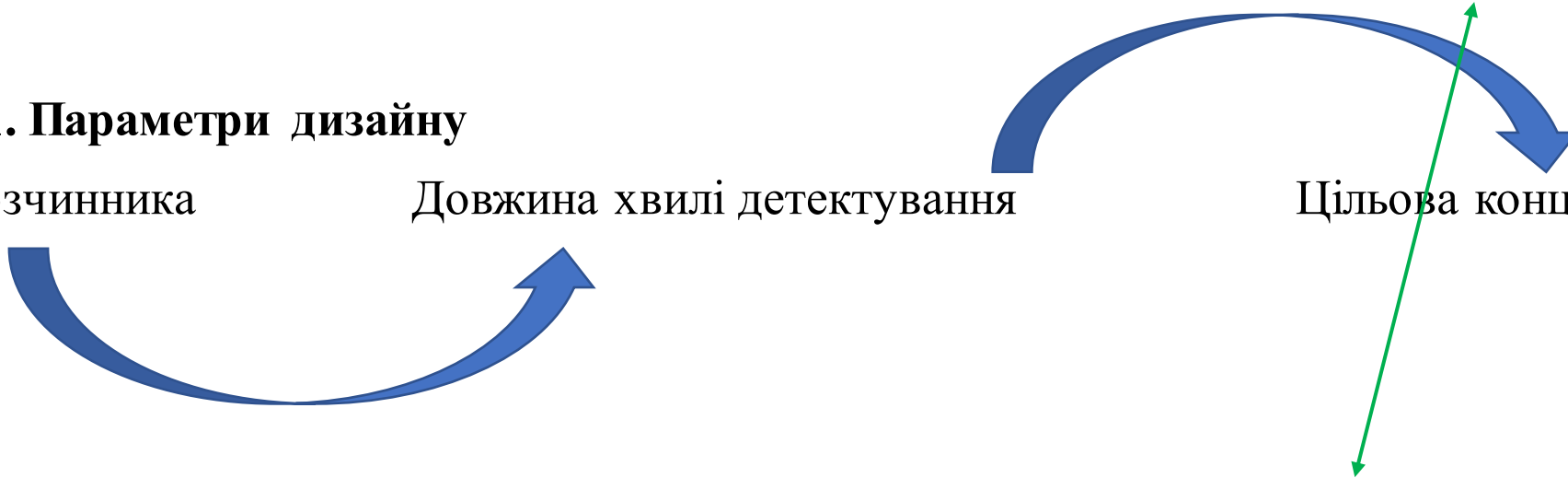
Попередній дизайн необхідно розробляти у відповідності з цільовим профілем.

## Етап 1. Параметри дизайну

Тип розчинника

Довжина хвилі детектування

Цільова концентрація



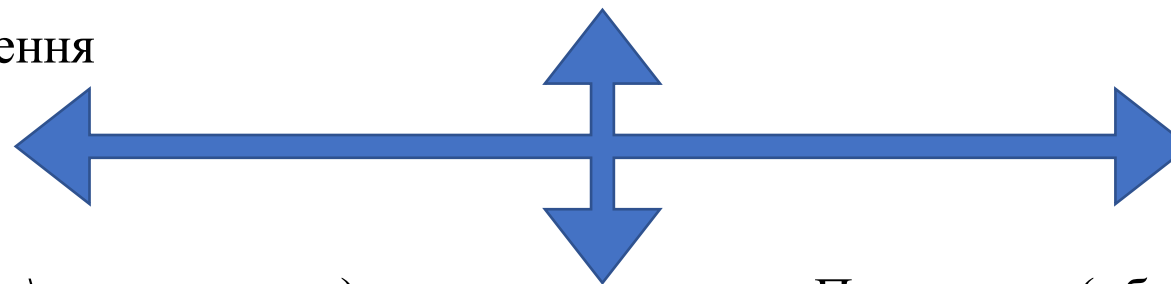
## Етап 2. Параметри специфічності і правильності - **відповідність по параметру *max bias***.

Спосіб розчинення

Спосіб фільтрування

Параметри (час \ температура)

Параметри (оберти \ мертвий об'єм)



# Розробка попереднього дизайну.

## Етап 1

### Етап 1. Параметри дизайну

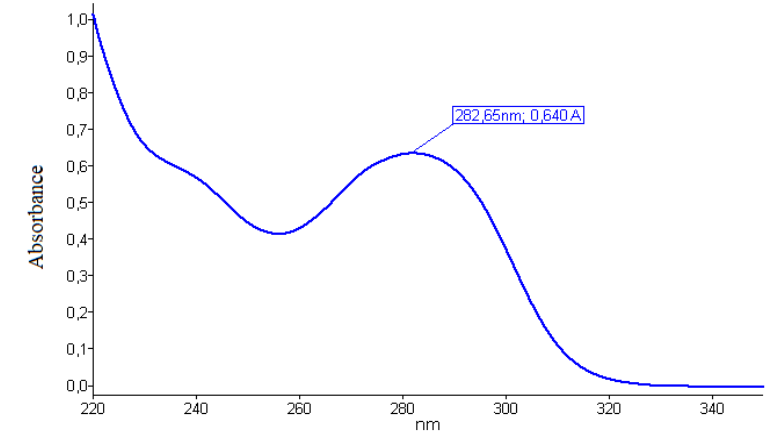
**Розчинники:** монографії EP; USP; розчинність;

переваги & недоліки (економічність \ доступність \ токсичність).

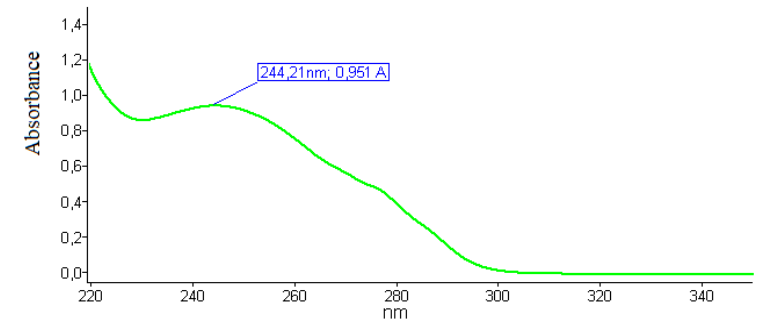
**Цільова концентрація:** оптична густина від 0,5 до 0,7

Розчинник	Метанол P	Етанол 96 % P	0,1 M розчин кислоти соляної
Цільова концентрація дезлоратадину, мкг/мл	15	15	20

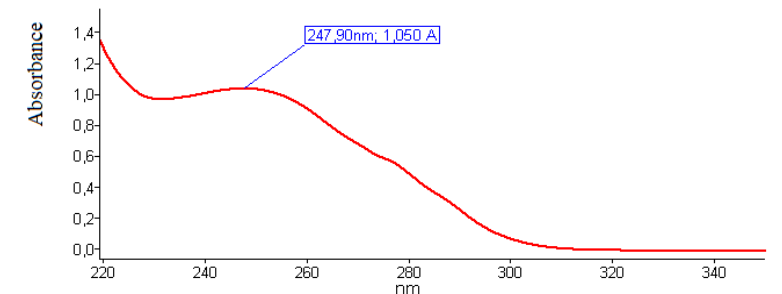
А - Спектр розчину дезлоратадину в 0,1 M розчині кислоти хлористоводневої P з концентрацією 19,85 мкг/мл



В - Спектр розчину дезлоратадину в Метанолі P з концентрацією 22,37 мкг/мл



С - Спектр розчину дезлоратадину в Етанолі 96 % P з концентрацією 24,69 мкг/мл





# Розробка попереднього дизайну. Етап 2.

## Етап 2. Параметри специфічність і правильність

Способ растворения и его параметры

Процедура розчинення АФІ	Шейкер (45 хв)	Водяна баня (50 °С; 30 хв)	УЗ баня (15 хв)
$A_{20 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}$	0,6382	0,6438	0,6447
Різниця, %	1,01	0,14	—

Час обробки	3 хв	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв
$A_{20 \frac{\text{мкг}}{\text{мл}}}$	0,6102	0,6204	0,6431	0,6447	0,6442
Різниця, %	5,28	3,69	0,17	0,08	—

# Розробка попереднього дизайну. Етап 2.

## Етап 2. Параметри специфічність і правильність

Спосіб фільтрування і його параметри

Кількість відкинутих, мл	3	5	10	15
$A_{20}^{\frac{мкг}{мл}}$	0,6435	0,6436	0,6435	0,6438
Разниця, %	0,04	0,03	0,04	0

	Метанол Р	Етанол 96 % Р	0,1 М розчин соляної кислоти Р
Центрифуга Minispin 13 000 об/мин.	0,0146 ± 0,0033	0,0138 ± 0,0040	0,0089 ± 0,0022
Мембранний фільтр No 1	0,0104 ± 0,0022	0,0095 ± 0,0019	0,0048 ± 0,0020
Мембранний фільтр No 2	0,0059 ± 0,0017	0,0067 ± 0,0019	0,0023 ± 0,0008
Мембранний фільтр No 3	0,0095 ± 0,0026	0,0080 ± 0,0035	0,0049 ± 0,0018
Мембранний фільтр No 4	0,0050 ± 0,0011	0,0053 ± 0,0014	0,0023 ± 0,0005
Розчин порівняння %*	0,8502	0,8491	0,6447
Критичне значення	≤ 0,0043	≤ 0,0043	≤ 0,0033

# Розробка попереднього дизайну. Етап 3.

## Етап 3. Параметри розведення.

- Цільова концентрація  $20 \text{ мкг/мл}$
- Вміст в продукті  $5 \text{ мг/таблетка}$

### Розчин порівняння

40 мг



100 мл



5 мл



100 мл



20 мкг/мл

### Тестовий розчин

Усреднення



105 мг



250 мл



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

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

Відповідність  $\max \Delta_{As} = 1.6\%$

# Ідентифікація і класифікація чинників варіювання



# Як класифікувати ризики?

РИЗИК = ВІРОГІДНІСТЬ впливу X ЗНАЧИМІСТЬ впливу

Вірогідність	Значимість			
	Низька	Середня	Висока	Неприйнятна
Низька	1	2	3	≥ 10
Середня	2	4	6	
Висока	3	6	9	

Зелений – ризик відсутній; Жовтий – ризик прийнятний, проте потребує контролю;

Червоний – ризик неприйнятний, потребує мінімізації.

# Оцінка вірогідності впливу чинників варіювання

**Вплив постійний - 3**  
Суб'єктивна стандартизація

**Вплив постійний - 3**  
Суб'єктивна стандартизація  
або порушення аналітичної системи

## Експериментальні

1. Вплив рН розчинів
2. Стабільність розчинів
3. Вплив супровідних домішок
4. Гомогенізація зразку

## Шумові

- Прецизійність методики:
1. Невизначеність від операцій аналітика поза нормальною аналітичною практикою
  2. Невизначеність від параметрів методики (Ефективність фільтрування)
  3. Невизначеність від параметрів оточуючого середовища

**Вплив непостійний – 1**  
Надійно стандартизовані чинники

## Джерела варіювання

## Контрольовані

1. Невизначеність мірних колб
2. Невизначеність мірних піпеток
3. Невизначеність аналітичних ваг
4. Невизначеність спектрофотометру
5. Невизначеність стандартного зразку
6. Невизначеність від роботи аналітика в стандартизованих операціях «нормальної аналітичної практики»

**Вплив непостійний – 1**  
Надійно стандартизовані чинники

# Систематичне застосування принципу незначущості ДФУ для розробки критеріїв оцінки значимості ризику

Систематичне застосування принципу незначущості ДФУ дозволяє зробити оцінку впливу чинника варіювання об'єктивною

Оцінений вплив чинника варіювання на параметри <b>прецизійності</b> та <b>правильності</b> методики	Значення значимості впливу
Менше $0,32 \times \max \Delta_{As}$ або $0,32 \times \max bias$	Низька значимість
Менше $0,64 \times \max \Delta_{As}$ або $0,64 \times \max bias$ , но більше ніж $0,32 \times \max \Delta_{As}$ або $0,32 \times \max bias$	Середня значимість
Менше $\max \Delta_{As}$ або $\max bias$ , но більше ніж $0,64 \times \max \Delta_{As}$ або $0,64 \times \max bias$	Висока значимість
Більше ніж $\max \Delta_{As}$ або $\max bias$	Неприйнятна значимість

Посилання об'єктивності

Значення  $\max \Delta_{As}$  і  $\max bias$  зазначені в цільовому профілі аналітичної методики

$$\max \Delta_{As} = 1,6 \% \quad \max bias = 0,5\%$$

# Оцінка значимості (сили) впливу від КОНТРОЛЮЄМИХ чинників варіювання

## Розробка попереднього дизайну. Етап 3.

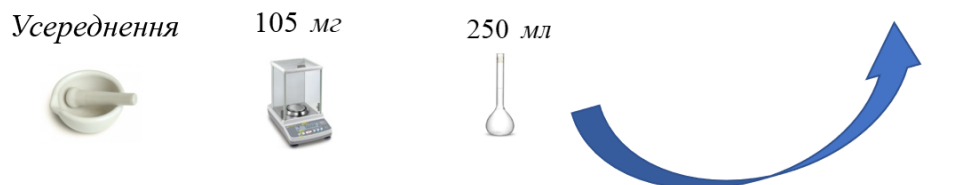
### Етап 3. Параметри розведення.

- Цільова концентрація концентрація 20 мкг\мл
- Вміст в продукті 5 мг\таблетка

#### Розчин порівняння



#### Тестовий розчин



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

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

Відповідність  $\max \Delta_{As} = 1,6\%$



19

Значимість впливу =  $0,97/1,6 = 0,6$  (менше 0,64 – середня значимість – 2).



# Оцінка значимості (сили) впливу від експериментальних чинників варіювання.

## Стабільність розчинів

1. Оптимізація пробопідготовки до незначущого рівня менше 0,16% - сліпа зона. Важливо досягти мінімального значення.
2. Приготування розчинів порівняння та тестового + приготування нового розчину порівняння на кожну точку (проти якого вимірюється оптична густина).
3. Оцінка зміни густини поглинання.

Розчин	Параметр	Час, год			
		0	5	24	48
Розчин порівняння	Z, %	100	100,09	99,91	100,11
	100%-Z	-	-0,09	0,09	-0,11
Тестовий розчин	Z, %	100	100,14	99,99	100,16
	100%-Z	-	-0,14	0,009	-0,16

Значимість впливу =  $0,16/0,51 = 0,31$  (менше 0,32 – низька значимість – 1).

# Результат класифікації ризиків

Чинник варіювання	Ризик впливу (Вірогідність x Значимість)
Контрольовані чинники варіювання	
<i>Невизначеність мірного посуду</i>	Непостійна (1) x Середня (2) = 2
<i>Невизначеність аналітичного обладнання</i>	
Експериментальні чинники варіювання	
<i>Вплив рН розчинів</i>	Непостійна (1) x Низька (1) = 1
<i>Стабільність розчинів</i>	Непостійна (1) x Низька (1) = 1
<i>Вплив супровідних домішок</i>	Непостійна (1) x Середня (2) = 2
<i>Гомогенізація розтирання</i>	Постійна (3) x Неприйнятна (10) $\geq 10$
Шумові чинники варіювання	
<i>Ефективність фільтрування</i>	Непостійна (1) x Неприйнятна (10) $\geq 10$
<i>Невизначеність аналітика</i>	Постійна (3) x Середня (2) = 6

Зелений – ризик відсутній; Жовтий – ризик прийнятний, проте, потребує контролю;

Червоний – ризик неприйнятний, потребує мінімізації.

# Стратегія контролю за ризиками

**Відсутні ризики – зелені** (проте, до запровадження стратегії контролю були «прийнятними» жовтими, так як вірогідність була постійна).

- *Невизначеність мірного посуду*
- *Невизначеність аналітичного інструменту*

Стратегія контролю

- Верифікація мірного посуду.
- Кваліфікація обладнання.

**Прийнятні ризики – жовті:**

- *Невизначеність аналітика*

Стратегія контролю

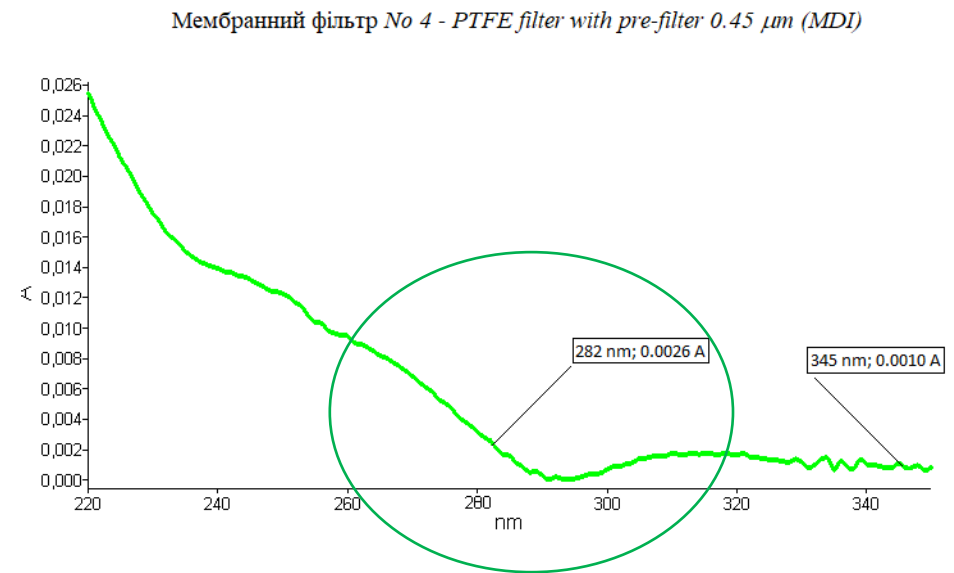
- Кваліфікація аналітика.

**Неприйнятні ризики – червоні**

- *Ефективність фільтрування*
- *Гомогенізація розтирання*

Стратегія контролю

- Мінімізація ризику – шляхом кваліфікації певного типу фільтру.
- Оптимізація умов методики (збільшення наважки)



# Висновки

1. На основі підходу ДФУ запропоновані науково обґрунтовані критерії оцінки значущості ризику від чинників варіювання, які ґрунтуються на призначенні методики і пов'язані з нею максимально-допустимою невизначеністю результатів аналізу і ризиком прийняття некоректного рішення о якості ЛЗ.
2. На основі підходу AQbD розуміння аналітичної методики запропонований підхід кваліфікації вірогідності впливу чинників варіювання.
3. Об'єднання підходів AQbD (системні принципи забезпечення якості) і ДФУ (науково-обґрунтовані метрологічні критерії) дозволило розробити стандартизовану процедуру розробки методики. Яка планується до впровадження в ДФУ.
4. З використанням запропонованої процедури була проведена розробка методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках з дозуванням 5 мг.