

### Соотношение «сигнал—шум»

Для проверки, может ли в данной системе достигнут требуемый предел количественного обнаружения или обнаружения (LOQ или LOD), определяется соотношение «сигнал—шум».

### Критерии приемлемости

Евр. фарм. рекомендует использовать следующие критерии приемлемости для соотношения «сигнал—шум»:

- $C/Ш \geq 10$  (для требуемого предела количественного обнаружения);
- $C/Ш \geq 3$  (для требуемого предела обнаружения).

### Возможности применения

Если при проведении определений для методик анализа чистоты применяются методы ВЭЖХ или ТСХ, приведенные в Европейской фармакопее, то должны выполняться требования, описанные в соответствующей монографии или, если там не приведены подробные данные, то требования из гл. 2.2.46 «Хроматографические методы разделения» Европейской фармакопеи.

## 2. Передача (трансфер) аналитических методик

### 2.1. Общие положения

Передача (трансфер) аналитических методик в фармацевтическом анализе может играть важную роль в следующих случаях:

1. Постановка на производство нового продукта и/или введение новой методики анализа. При этом методики передаются из соответствующего подразделения — Отдела разработки (развития) — в соответствующее лабораторное подразделение (внутрипроизводственного контроля, отдел контроля качества, лабораторию контроля стабильности).
2. Изменение места проведения контроля. Методика передается из лаборатории 1 в лабораторию 2 (например, при передаче методики в лабораторию производителя по контракту, либо в контрактную лабораторию).
3. Процедура передачи аналитической методики обязательно проводится для всех методик, подлежащих валидации, во всех вышеописанных случаях.
4. Эффективность передачи в значительной степени зависит от того, может ли быть достоверно воспроизведена та или иная методика в лаборатории назначения при помощи имеющегося там оборудования и персонала. Для этого в лаборатории фирмы «Производитель» по разработанному плану передачи проводится ряд тестов, которые оцениваются и документируются в соответствии заранее определенными критериями приемлемости.
5. Для фармакопейных методик, выполняемых без изменений, процедура передачи аналитических методик не проводится.

### 2.2. Проведение

#### 2.2.1. Распределение ответственности

Ответственность передающей лаборатории:

- передать точно описанную аналитическую методику, включая документацию по валидации и рабочие стандартные образцы;

- при необходимости обучить сотрудников лаборатории консультировать при решении возможных возникающих проблем.

Ответственность принимающей лаборатории:

- подготовить квалифицированный персонал и оборудование;
- точно выполнить предварительно разработанный план эксперимента с максимально точным проведением описанной методики.

Совместно составляется план (протокол) передачи, а также проводится оценка результатов в отчете о передаче и внесение в методику необходимых уточнений (модификаций методики). План и отчет утверждаются обеими сторонами в порядке, установленном в плане валидации аналитических методик (См. в Приложении пример валидационного плана).

#### 2.2.2. Подготовка

##### Передача пакета документов

В принимающую лабораторию передаются следующие документы:

- методики контроля и спецификации;
- детальное описание приборов, стандартных образцов (включая сертификаты), реактивов и расходных материалов (например, фильтров), применяемых в лаборатории — разработчике методики;
- отчеты о валидации, по крайней мере в виде таблиц;
- при необходимости отчет о разработке методики, из которого видно, какие параметры следует соблюдать для правильного проведения анализа (например, время перемешивания, температуры, значения pH, концентрации, качество поверхностей лабораторных материалов и т. д.).

##### Обучение и подстройка к условиям лаборатории назначения

В случае если в принимающей лаборатории отсутствует достаточный опыт выполнения такой методики, передающая лаборатория проводит обучение на месте. От случая к случаю проверяется, достаточна ли собственная квалификация, например, путем «опробования» методики. При этом всегда назначается компетентное контактное лицо.

На этой фазе описываются возможные меры по адаптации методики, которые требуются с учетом имеющихся условий в принимающей лаборатории (например, другие приборы, колонки для рутинного анализа), чтобы исключить необходимость соответствующей валидации.

##### Составление плана передачи

Передающая и принимающая лаборатории совместно составляют план передачи для каждой методики, в котором, как правило, имеются следующие разделы:

1. Цель.
2. Область применения.
3. Применяемая методика контроля (включая тесты пригодности системы) и ее статус валидации.
4. Описание используемых образцов, приборов, рабочих стандартных образцов, реактивов и расходных материалов.

5. Описание отбора и транспортировки образца.
6. Описание эксперимента с указанием количества проводимых испытаний в каждой лаборатории (количество привлекаемых сотрудников и приборов, навесок, пробоподготовок, число калибровочных точек, количество инъекций и т. д.).
7. Вид рассчитываемых статистических характеристик / значений, при необходимости с формулами.
8. Критерии приемлемости.
9. Распределение ответственности / контактные лица.
10. Календарный план.
11. Календарный план эксперимента.

**Таблица 23.** Пример описания эксперимента (количественное определение методом ВЭЖХ)

Лаборатория /Сотрудник	Пробы	Прибор	n	I
1 / А	Однородный образец / смесь	1	6	2
2 / В	Однородный образец / смесь	2	6	2

n — количество пробоподготовок в соответствии с методикой контроля.

I — количество инъекций на одну пробоподготовку в соответствии с методикой контроля.

#### Критерии приемлемости

Критерии приемлемости для передачи аналитической методики соответствуют критериям, установленным для валидационной характеристики «промежуточная прецизионность» (см. примеры в Приложении, с. 125—128).

### 2.2.3. Проведение мероприятий, включенных в план передачи

#### Испытуемые образцы, стандартные образцы

Передающая и принимающая лаборатории получают для испытаний тщательно отобранные образцы из одной и той же однородной серии.

Рабочие стандартные образцы и, при необходимости, плацебо предоставляются передающей лабораторией.

#### Испытания

Передающая и принимающая лаборатории проводят испытания в порядке, установленном в плане передачи. При необходимости, передающая лаборатория оказывает необходимую поддержку для решения возникших вопросов.

#### Отчет о передаче

Обо всей процедуре передачи составляется отчет. Этот отчет должен содержать следующие разделы:

1. Протоколирование / подтверждение проведения действий согласно плану передачи.

2. Регистрация и обоснование отклонений от плана передачи.
3. Документация в соответствии с GMP для всех полученных результатов (включая эталонные хроматограммы, спектры и ссылки на местонахождение первичных данных, например, лабораторные журналы, файлы данных).
4. Расчеты, при необходимости, статистических значений, представляемых, как правило, на заранее подготовленных заполняемых формах.
5. Отчеты о ревалидации (при необходимости) принимающей лаборатории или ссылка на них.
6. Оценка результатов (сравнение полученных результатов с установленными критериями приемлемости).
7. Подписи ответственных лиц с датами подписи.

#### Оценка результатов

##### Вариант 1

Если все критерии приемлемости достигнуты, принимающая лаборатория считается аттестованной для использования данной аналитической методики. В случае значительных изменений (модификаций) в аналитической методике указывается требование о проведении ревалидации (см. п. 3).

##### Вариант 2

При невыполнении критериев приемлемости необходимо зафиксировать данный факт, представить объяснения и определить необходимые мероприятия (дальнейшие исследования).

Только если после окончания всех дополнительных исследований передача была оценена как эффективная, принимающая лаборатория может быть признана аттестованной для выполнения этой методики.

### 2.2.4. Архивация

Все составленные документы собираются вместе и архивируются.

## 3. Ревалидация

Степень изменений, при которых различные параметры контроля могут быть изменены без ревалидации, установлена на фирме «Производитель» в соответствии с рекомендациями Европейской фармакопеи 4.00.

Для методик ВЭЖХ допустимы, к примеру, согласно главе 2.2.46 «Установление условий хроматографирования», следующие изменения:

Состав подвижной фазы: Количества наименьшего имеющегося компонента может изменяться на  $\pm 30\%$  относительно или  $\pm 2\%$  абсолютно, во всяком случае до наибольшего значения из обоих. Никакой другой компонент не может изменяться более чем на  $10\%$  абсолютного значения.

Значение pH водного компонента подвижной фазы:  $\pm 0,2$  единицы pH, если в монографии не указано другое, или  $\pm 1,0$  единица pH, если контролируются нейтрально реагирующие вещества.

1. Концентрация соли в буферном компоненте подвижной фазы:  $\pm 10\%$ .
2. Длина волны детектора: Изменение недопустимо.