



TEVA

Vizsgálati módszerek
kidolgozása és validálása a
gyógyszeranalitikában

Kruspérné
Hám Judit

TEVA Vizsgálati módszerek kidolgozása és validálása a gyógyszeranalitikában

- Generikus gyógyszer
- Analitikai vizsgálati módszerek
 - típusai
 - követelményei és kihívásai
- Analitikai vizsgálati módszerkidolgozás
 - Alapja
 - Kromatográfias paraméterek
 - Mintaelőkészítés
- Analitikai vizsgálati módszer validálása
 - Definíció
 - Analitikai módszerek típusai
 - Validálási irányelv
 - Validálási paraméterek
 - Validálási dokumentumok
 - Validált módszer életciklusa

2

TEVA Generikus gyógyszer

- ugyanazokat az aktív hatóanyagokat és ugyanolyan mennyiségben tartalmazza, mint egy már engedélyezett gyógyszer (originális),
- az eredeti gyógyszer szabadalmának lejárta után jelennek meg a piacon,
- terápiás hatásukat tekintve megegyeznek az eredeti, referencia gyógyszerrel, áruk azonban jóval alacsonyabb.

3

A generikus gyógyszerfejlesztés lépései

Fejlesztési stratégia, ütemterv, költségterv meghatározása
 Preformuláció

- Irodalmazás, szabadalomkutatás
- Hatóanyag beszállító felkutatása és kiválasztása
- Formulációs kísérletek
- **Vizsgálati módszerek kidolgozása és validálása**

Középzemelt / törzskönyvi sarzok legyártása és minősítése
 Stabilitásvizsgálat
 Bioekvivalencia vizsgálat
 Törzskönyvi dosszié összeállítás, benyújtása
 Engedélyeztetés
 Léptéknövelés / üzemesítés
 Téma átadás a rutin területekre

4

Analitikai módszerek

Milyen módszerek szükségesek?

- Küllem
- Gyógyszerforma vizsgálatok: tömeg, méret, törési szilárdság,
- Mit tartalmaz: azonosság
- Mennyit tartalmaz: hatóanyag-tartalom, dózisegységesség
- Hasznosulás: kioldódás
- Mit ne tartalmazzon: szennyező és bomlástermékek

Stabilitásvizsgálatok
 Lejáratit idő, tárolási utasítás meghatározása
 Csomagolóanyag kiválasztása

5

Analitikai módszerek típusai

Azonosság vizsgálat

- Hatóanyag
- Színezék
- Tartósítószer

Tartalmi vizsgálat

- Hatóanyag-tartalom
- Egyedi hatóanyag-tartalom
- Kioldódott hatóanyag-tartalom

Szennyező vizsgálat

- Szennyező és bomlástermék-tartalom
- Oldószermaradék
- Elemi/fém szennyezők

Kihívás

- csökkenő hatóanyag-tartalom, 2-3 hatóanyag 1 készítményben,
- szabályozott környezetben, szigorodó hatósági követelményeknek megfelelni.

6

Analitikai módszerek követelményei

- **Analitikai**
 - Megfelelő technika kiválasztása
 - Specifikus
 - Érzékeny
 - Torzítatlan
 - Pontos
 - Robusztus
 - Stabilitásjelző
- **Egészség és környezetvédelem**
 - Nem toxikus oldószerek használata
 - Hulladékok megsemmisítése
 - Oldószerek/vegyszerek tárolása
- **Gazdasági**
 - Gyors
 - Olcsó
 - Egyszerűen kivitelezhető, kevés manuális erő

7

Mérőmódszerek

Titrlás
Fotometria
Követelmények:
Tartalmi módszerek: hatóanyag váljon el minden szennyezőtől
Szennyező –tartalom módszerek: hatóanyag és szennyezők mindegyike elváljon egymástól

Kromatográfia
A kromatográfias elválasztás során a komponensek mozgása két ellentétes erőhatás, a mozgófázis (eluens) hajtóereje és az állófázis visszatartó ereje eredőjeként jön létre. Ez a két kölcsönhatás azonban az egyes komponensek esetében különböző mértékű: azok a komponensek, amelyek kisebb affinitással rendelkeznek az állófázis iránt, gyorsabban haladnak, míg az állófázis iránt nagyobb affinitást mutató anyagok adott idő alatt kisebb távolságot tesznek meg. Így jön létre az elválasztás.

8

Módszerkidolgozás alap adatai

Molekula (hatóanyag és szennyezők) fizikai-kémiai tulajdonságai feltérképezése:

- Molekulaszerkezet, polaritás
- pK érték, log P
- Oldhatóság, telítési koncentráció 37°C-on, különböző pH-n
- abszorpciós tulajdonságok: UV spektrum különböző pH-n maximumok
- Fényérzékenység
- Hőérzékenység
- Higroszkóposság
- Szennyező és bomlástermékei, bomlási utak feltérképezése
- Hatóanyag előállítás, szintézis útvonal

Adatgyűjtés: Irodalom
Gyártói dokumentáció

9

Módszerkidolgozás

Kiindulás
 Gyógyszerkönyvi módszer: EU, USA
 Irányelvek
 Gyártói módszer
 Irodalom
 Fejlesztést támogató software
 Tudásbázis, tapasztalat

Cél: LC módszer esetén a módszerek azonos kolonnán, azonos eluenssel működjenek,
 De: Hatóanyag-tartalom, Egyedi hatóanyag-tartalom és a
 Kiolódás egy rövid, azonos összetételű rendszerben

Kromatográfiai módszerkidolgozás típusai

- Kromatográfiai körülmények
- Mintaelőkészítés

10

Kromatográfiai paraméterek

Kolonna: típus, méret, szemcseméret, összetétel

Eluens: szerves oldószer minőségének kiválasztása, puffer minőségének kiválasztása

- Puffer: koncentráció, pH,
- ionpárképző koncentráció: szükséges, de elégséges mennyiség meghatározása,
- gázalanítás

Rendszer: izokratikus
 gradiens

Detektálás: UV, DAD detektor és RI, törésmutató
 hatóanyag és szennyezők azonosítása Rt és spektrum alapján

11

Kromatográfiai paraméterek

Kolonatér hőmérséklete
Mintatér hőmérséklete
 Standard és minta oldat stabilitása

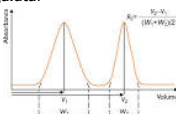
Linearitás: mérési tartomány

Injektált mennyiség
Túmosó

Kromatográfiai hatékonyságjellemzők vizsgálata:

- szimmetria,
- elméleti tányérszám,
- felbontás

a rendszer jóságának igazolására



12

Mintaelőkészítés paraméterei

Plecobo

Minta oldása:

- Oldószer minősége : szerves oldószer, víz, puffer, eluens, pH
- Oldószer mennyisége : oldás és kromatográfás szempontok
- Oldószer hozzáadás sorrendje : bevonat leoldása, tablettá szétejtése

Extrakció: rázatás vagy ultrahangozás, ideje

Koncentráció:

- térfogat : hígítás: egy vagy több lépésben

Szűrő hatása

- Minőség
- Elvetési térfogat

Tabletta: egészben vagy porítva

13

Mintaelőkészítés paraméterei

Minta oldat:

- Különböző hatáserősségek esetén egy adott koncentráció szint
pl hatáserősség: 50 mg, 100 mg, oldatkoncentráció: 0,2 mg/ml
- Egy közös törzsoldat a különböző módszerekhez: hatóanyag, szennyező

Standard oldat:

- közös bemérés, törzsoldat koncentráció a különböző módszerekhez

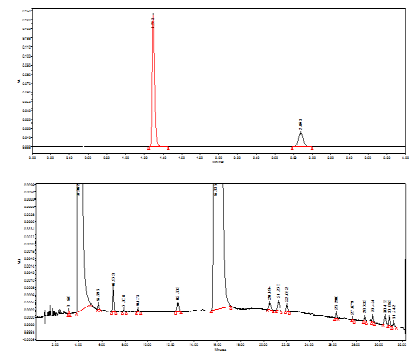
Standard és minta oldat hígítása:

- ugyanazon oldószerekkel történjen,
- a lehető legközelebbi oldószeraránnyal

Ok: kromatográfias: azonos molekuláris állapot, szimmetria oldás

14

Hatóanyag-tartalom és szennyező módszer



15

Validálás

- A validálás fogalma
- Analitikai módszerek típusai
- Validálási paraméterek
- Az analitikai módszerek csoportosítása
- Validálási irányelv
- Validálási paraméterek
- Validálási dokumentumok
- Validált módszer életciklusa

16

Validálás - definíció

- „A validálás annak megerősítése (megvizsgálás és objektív igazolás útján), hogy a konkrét szándék szerinti felhasználás sajátos követelményei teljesültek” (MSZ EN ISO/IEC 17025)
- „Bizonyítási eljárás, amelynek segítségével igazolható, hogy az adott folyamat, művelet, berendezés, anyag, tevékenység vagy rendszer valóban eleget tesz az előírt kívánalmaknak” (GMP-törvény)
- „Annak dokumentált bizonyítékok alapján nyújtott nagyfokú biztosítéka, hogy a módszer olyan eredményeket produkál, amelyek a vizsgált termék minőségi jellemzőit pontosan tükrözik” (FDA, 1996)
- „A validálás a vizsgálati (analitikai) módszerek érvényesítése. Olyan tevékenységek összessége, amelyek a módszer teljesítményjellemzőinek a meghatározását célozzák és ezáltal lehetővé teszik annak eldöntését, hogy az analitikai módszer (kidolgozott, átvett, módosított, felújított) és eszközrendszere alkalmas-e az adott feladat elvégzésére” (NAT)

17

Validálás

A validálás során azt bizonyítjuk, hogy a módszer alkalmas arra a feladatra, amelyre használni kívánjuk

A validálás alapja:
a módszer teljesítményjellemzőinek egy előre definiált követelményrendszer szerinti meghatározása és/vagy igazolása

Az alkalmasság kiterjed:

- az analitikai rendszerre
- az analitikai módszerre, valamint
- a vizsgáló laboratóriumra és személyzetére

18

Validálás

Minősített környezet:

- IQ, OQ, ellenőrzött és/vagy kalibrált-hiteles készülékek, megelőző karbantartás

Analitikai előírat és a készülékre vonatkozó utasítások: kezelés, karbantartás, tisztítás, ellenőrzés, kalibráció

Képzés, felhatalmazott és tapasztalt személyzet

Validált számítógépes környezet

Fejlesztési jelentés, optimált módszer

19

Analitikai módszerek csoportosítása

I. Azonosság vizsgálatok

II. Szennyező vizsgálatok

- a, Kvantitatív mérések: pontosan mennyi szennyező van jelen
- b, Határérték mérések: adott limithez képest kevesebb vagy több szennyező van jelen

III. Tartalmi mérések

IV. Egyéb vizsgálati módszerek pl. szemcseméret elemzés

20

Validálás - irányelv

ICH Q2 (R1) Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures. Text and Methodology

Analitikai hatékonysági paraméter	Kategóriák				
	I	II Kvantitatív	III Limit	IV	V
Torzatlanság	-	+	-	+	+
Pontosság	-	+	-	+	+
Ismételtetés	-	+	-	+	+
Közberső pontosság	-	-	-	-	-
Reprodukálhatóság	-	-	-	-	-
Specifikusság	+	+	+	+	+
Detekálási határ	-	+	+	-	-
Mérési határ	-	+	-	-	-
Linearitás	-	+	-	+	-
Oldhatóság	-	+	-	+	-
Robosztusság	-	+	+	+	+
Tartomány	-	+	-	+	-

21

Validálási paraméterek

- Specifikusság
- Linearitás
- Torzítatlanság
- Pontosság
- Detektálási, mérési határ
- Robusztusság
- Oldatstabilitás

22

Specifikusság (specificity)

Egy adott vegyület jelenlétének egyértelmű igazolása a többi jelenlévő komponens mellett.
Specifikus az analitikai módszer, ha a keverék egy összetevőjének, vagy azok egy csoportjának meghatározására, jellemzésére alkalmas

Hatóanyag-tartalom
A fő csúcs váljon el a placebo és szennyező csúcsoktól

Szennyező/bomlástermék-tartalom vizsgálat
A fő csúcs és minden ismert és ismeretlen szennyező csúcs váljon el

23

Specifikusság (specificity)

Kísérleti megvalósítás

Injektálás

- Standard: hatóanyag és szennyezők
- Placebo
- Placebo+standard
- Minta
- Minta+standard

24

TEVA Specifikusság - bomlástermékek

Stressz körülmények
bomlástermékek keletkezéséhez

- Napfény vagy UV-fény
- Oxidáció
- Sav, bázis hidrolízis
- Hőhatás
- Nedvesség

25

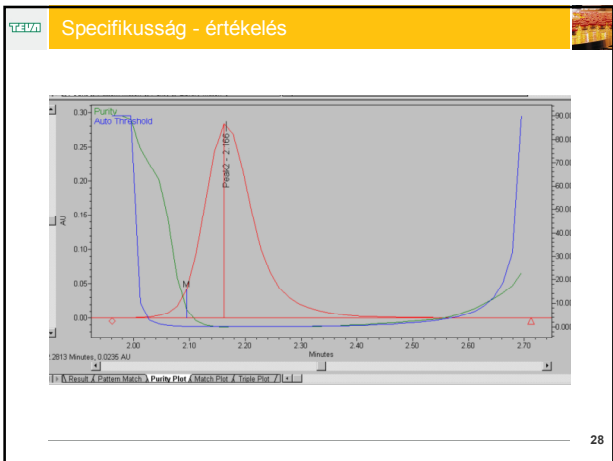
TEVA Specifikusság

26

TEVA Specifikusság - értékelés

- Főcsúcs
 - Csúcs tisztaság „Peak purity”
 - Csúcs azonosság „Match purity”

27



TEVA Linearitás (linearity)

Linearitás:

A módszer azon képességét jelöli, amikor a mért jel a mintában lévő vizsgált anyag koncentrációjával egyenes arányban áll.

Igazolni kell, hogy egy adott – a tényleges analitikai feladatnak megfelelő – mérési tartományban módszerünk lineáris.

Ha a vizsgáló módszer természetéből adódóan nem lineáris, meg kell adni az analitikai válaszjel és a vizsgált anyag koncentrációja közötti matematikai összefüggést.

29

TEVA Linearitás (linearity)

Hatóanyag tartalom

Legalább 5 standard oldat a mérési koncentráció legalább 70 – 130 % tartományában két különböző bemérésből hígítva
Injektálás: 1

Követelmény

A lineáris regresszió négyzetes korrelációs koefficiense $\geq 0,997$
 $z \leq 3,0\%$ ($z = y * 100 / b$)

Szennyező tartalom

Mérési határtól vagy értékelési határtól a specifikáció legalább 1,2-szereséig
Injektálás: 3

Követelmény

A lineáris regresszió négyzetes korrelációs koefficiense $\geq 0,990$
 $z \leq ?$ ($z = y * 100 / b$)

30

TEVA Linearitás (linearity) – hatóanyag-tartalom

Concentration (mg/ml)	Peak area
0.00513	412292
0.00617	481929
0.00770	608928
0.00925	736472
0.01026	802946
0.01234	968959
0.01542	1249008
0.02053	1605572
R ²	0.99988
Slope	78746296
Y-intercept	5866
□ Y intercept / response at 100 % work. conc. □ x 100	0.5

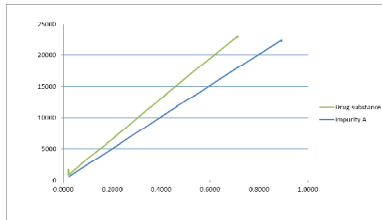
TEVA Linearitás (linearity) – szennyező-tartalom

Drug substance			
Concentration (µg/ml)	Peak areas		
0.0212	1679	1058	873
0.0713	2426	2416	2402
0.1059	3601	3609	3606
0.1782	5790	5814	5885
0.2119	6864	6957	6984
0.3565	11211	11652	11638
0.4238	13922	14010	13953
0.7129	25945	25925	22758
R ²	0.99934		
Slope	31759		
Y-intercept	304		

Impurity A			
Concentration (µg/ml)	Peak areas		
0.0232	584	589	592
0.0892	2215	2194	2259
0.1161	2904	2872	2868
0.2231	5561	5574	5628
0.2322	5792	5858	5853
0.4461	11312	11296	11284
0.4644	11768	11893	11847
0.8922	22336	22291	22106
R ²	0.99978		
Slope	25034		
Y-intercept	30		

TEVA Relatív válaszfaktor

A szennyező és a hatóanyag regressziós egyenes meredekségének hányadosa



Impurities	RT (min)	RRT	RRF	1/RRF
Drug substance	4.5			
Impurity A	4.9	1.4	0.8	1.3

Torzítatlanság (accuracy)

Torzítatlanság:

Az analitikai módszer azon jellemzője, amely megmutatja, hogy a mért érték mennyire tér el a valós értéktől.

Ez az érték a rendszeres hibára jellemző.

Meghatározása

- Más, független, bizonyítottan torzítatlan módszerrel
- Placebóhoz hozzáadott standard anyag elemzésével
- A mintához hozzáadott standard anyag elemzésével, ha placebo nem áll rendelkezésre

34

Torzítatlanság (accuracy)

Hatóanyag tartalom

A mérési koncentráció 70, 100 és 130%-os szintjén 3-3 beméréssel végezzük el

Követelmény: 97,0 – 103,0% legyen

Szennyező tartalom

A mintában megmérjük a szennyező tartalmat

A mintára az ismert szennyezők rámérése úgy, hogy a specifikáció 80, 100 és 120 %-át érjük el

3 – 3 beméréssel végezzük el

Specifikáció szint	Visszanyerés (%)
< 0,05	80 – 120
0,06 – 0,050	85 – 115
0,51 – 2,0	90 - 110

35

Torzítatlanság (accuracy)

ASSAY

Level (%)	Recovery (%)	Average recovery (%)
70%/1	99.2	100.1
70%/2	100.7	
70%/3	100.5	
100%/1	102.1	101.9
100%/2	101.4	
100%/3	102.1	100.9
130%/1	100.8	
130%/2	100.7	
130%/3	101.1	

IMPURITY

Level (%)	Theoretical (µg/ml)	Actual (µg/ml)	Recovery (%)	Average recovery (%)
80 %	0.776	0.751	96.8	96.6
	0.776	0.749	96.5	
	0.776	0.750	96.6	
100 %	0.970	0.937	96.6	96.1
	0.970	0.931	96.0	
	0.970	0.929	95.8	
120 %	1.164	1.124	96.6	96.5
	1.164	1.121	96.3	
	1.164	1.125	96.6	

36

Pontosság (precision)

Ismételhetőség (repeatability)
 Egy rövid időtartamban azonos mérési körülmények közötti pontosságot fejezi ki.
 A módszer véletlenszerű hibáját vizsgáljuk.

Laboratóriumon belüli pontosság (intermediate precision)
 Ugyanazt a mintát vizsgáljuk úgy, hogy bizonyos paraméterek különböznek (pl. az analitikus személye, a mérés napja, a készülék).
 A módszer véletlenszerű és módszeres hibáját vizsgáljuk.

Reprodukálhatóság (reproducibility)
 A különböző laboratóriumok közötti pontosságot jelenti.
 A módszer véletlenszerű és módszeres hibáját vizsgáljuk.

37

Ismételhetőség (repeatability)

Hatóanyag-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel

Követelmény
 A mérési eredményekre RSD ≤ 3,0 % legyen

Szennyező/bomlástermék-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel

Követelmény:

Koncentráció szint (%)	RSD (%)
≤ 0,50 %	≤ 20 %
0,51 – 2,0 %	≤ 15 %

38

Ismételhetőség (repeatability)

Sample No.	Assay (%)
1	100.2
2	99.3
3	100.4
4	99.1
5	99.7
6	100.8
Average	99.9
RSD (%)	0.7

Sample No.	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
1	0.23	0.07	0.11	0.16
2	0.23	0.07	0.10	0.15
3	0.22	0.07	0.10	0.15
4	0.23	0.06	0.11	0.15
5	0.23	0.07	0.11	0.15
6	0.23	0.07	0.11	0.15
Average	0.23	0.07	0.11	0.15
RSD	1.8	6.0	4.8	2.7

39

TEVA Laboratóriumon belüli pontosság (Intermediate precision)

Hatóanyag-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel
 Követelmény
 A mérések átlageredményei közötti eltérés $\leq 4,0\%$ legyen (az átlageredmény %-ban kifejezve)

Szennyező-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel
 Követelmény:

Koncentráció szint (%)	Eltérés (%)
QL - 0,10 %	$\leq 60,0\%$
0,11 – 0,25 %	$\leq 40,0\%$
0,26 – 1,0 %	$\leq 25,0\%$
1,1 – 10,0 %	$\leq 15,0\%$

40

TEVA Laboratóriumon belüli pontosság (Intermediate precision)

Sample No.	Assay (%)
1	99.5
2	99.2
3	99.4
4	99.2
5	99.1
6	99.2
Average	99.3
RSD (%)	0.2

Sample No.	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
1	0.26	0.05	0.10	0.14
2	0.26	0.04	0.10	0.15
3	0.26	0.05	0.10	0.15
4	0.26	0.05	0.10	0.14
5	0.27	0.05	0.10	0.15
6	0.25	0.05	0.10	0.14
Average	0.26	0.05	0.10	0.15
RSD	2.4	8.4	0.0	3.8

Eltérés az átlageredmények között: 0.6%

Eltérés az átlageredmények között:
 Impurity A: 12.0%
 Impurity B: 33.3%
 Impurity C: 9.1%
 Impurity D: 0%

41

TEVA Reprodukálhatóság (Reproducibility)

Hatóanyag-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel
 Követelmény
 A mérések átlageredményei közötti eltérés $\leq 4,0\%$ legyen (az átlageredményt %-ban kifejezve)

Szennyező-tartalom
 A mérési koncentráció 100 %-án végezzük 6 független mintaelőkészítéssel
 Követelmény:

Koncentráció szint (%)	Eltérés (%)
QL - 0,10 %	$\leq 60,0\%$
0,11 – 0,25 %	$\leq 40,0\%$
0,26 – 1,0 %	$\leq 25,0\%$
1,1 – 10,0 %	$\leq 15,0\%$

42

Megbízhatóság (reliability)

Magában foglalja a torzítatlanságot és a pontosságot

Inaccurate & imprecise Inaccurate but precise Accurate but imprecise

Accurate AND Precise

43

Tartomány (Range)

A tartomány a vizsgált anyag koncentrációjának azon két szintje közötti intervallum, melyeken belül az adott anyag a validálás eredményei által dokumentált pontossággal, torzítatlansággal és linearitással kerül megállapításra.

A módszer tartományát a linearitás, pontosság és torzítatlanság adatok ismeretében kell megadni.

44

Kimutatási és mérési határ

Kimutatási határ (detection limit, LOD, DL)

Mennyiségi meghatározás alsó határa (quantitation limit, LOQ, QL)

Szennyezésvizsgálatra használt módszerek nagyon fontos jellemzői
Az analitikai válaszjel és a háttérzaj arányát jellemzi

45

Kimutatási és mérési határ – meghatározási módszer

Jel/zaj alapján: az Európai Gyógyszerkönyv szerint:

LOD (DL): jel/zaj (2S/N) háromszoros

LOQ (QL): jel/zaj (2S/N) tízszeres

Számolás alapján:

$$LOD = \frac{3,3\sigma}{S} \quad LOQ = \frac{10\sigma}{S}$$

σ standard deviáció

- megfelelő számú vak minta analízise során kapott válaszjel standard deviációja
- LOD, LOQ nagyságrendben felvett kalibrációs egyenes tengelymetszetének standard deviációja

S a kalibrációs egyenes meredeksége: a vizsgált komponens kalibrációs görbéjéből határozható meg

46

Kimutatási és mérési határ – mérése

Meghatározás: jel / zaj arány alapján

Placebo oldat kromatogramján a mérendő komponens retenció idejének megfelelő helyen meghatározzuk a zajt

A mérendő komponens ismert, csökkenő koncentrációjú oldatait injektáljuk

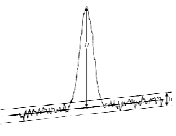
Ellenőrzés

Placebo és a mérendő komponens ismert koncentrációjú oldatait injektáljuk hatszor

Követelmény

LOD : Jel/zaj = 2:1 illetve 3:1

LOQ : Jel/zaj = 10:1



47

Mérési határ - torzítatlanság

Torzítatlanság

Ellenőrzés

A placebo-t és a mérendő komponens ismert koncentrációban tartalmazó 6 független bemérésből készített oldatokat injektáljuk és számoljuk a visszanyerést

Követelmény

RSD ≤ 20 %

Visszanyerés: 80 – 120%

48



Drug substance amount: 0.005% S/N is approx. 14

Theoretical (µg/ml)	Actual (µg/ml)	Recovery (%)
0.0101	0.0101	100.0
0.0101	0.0107	105.9
0.0101	0.0096	95.0
0.0101	0.0113	111.9
0.0101	0.0101	100.0
0.0101	0.0096	95.0
Average (%)		101.3
RSD (%)		6.5

Impurities	DL (%)	QL (%)
Drug substance	0.001	0.005
Impurity A	0.003	0.01
Impurity B	0.002	0.005
Impurity C	0.003	0.01



Egy analitikai módszer akkor tekinthető robusztusnak, ha nem érzékeny az olyan kisebb változásokra, amelyek a laboratóriumi gyakorlatban előfordulnak

Kromatográfiai paraméterek

- Mobilfázis összetétel :
 - szervesoldószer-tartalom,
 - pH,
 - ionerősség
- Gradiens meredeksége
- Áramlási sebesség
- Kolonnatér hőmérséklet
- Kolonnák hatása:
 - azonos gyártó különböző gyártási tételle,
 - különböző gyártó azonos típus



Mintaelőkészítési paraméterek

- Extrakciós idő vizsgálata:
 - rázatás,
 - ultrahangozás,
- Szűrés hatékonyságának vizsgálata:
 - Különböző kémiai összetételű szűrők,
 - Azonos kémiai összetételű, különböző gyártók,

A robusztussági vizsgálatok hozzásegítenek a releváns rendszeralkalmassági követelmények megállapításához.

Standard és minta oldatstabilitás

Mérés:
Adott hőmérsékleten a mintatérben és hűtőszekrényben tároljuk az oldatot, adott időközönként injektáljuk

Értékelés:

- Standard oldat: a csúcsterület változását vizsgáljuk a kiindulási értékhez viszonyítva
- Minta oldat: a tartalom változását vizsgáljuk a kiindulási értékhez viszonyítva

Követelmény

- Hatóanyag tartalom: $\pm 2\%$
- Szennyező tartalom

Koncentráció szint (%)	Eltérés (%)
QL - 0,10 %	$\leq 60,0\%$
0,11 – 0,25 %	$\leq 40,0\%$
0,26 – 1,0 %	$\leq 25,0\%$
1,1 – 10,0 %	$\leq 15,0\%$

55

Mintaoldat stabilitás

Injection time (hours)	Assay (%)	Rel. diff.(%)
initial	101.1	-
3	101.0	0.1
16	101.0	0.1
23	101.3	0.2
32	101.6	0.5
49	100.7	0.4
73	101.3	0.2
105	101.2	0.1
122	101.0	0.1
147	101.9	0.8
172	101.2	0.1

Time (hours)	A		B		Any unidentified impurity (%) RRT=1.10	
	(%)	Rel. Diff.(%)	(%)	Rel. Diff.(%)	(%)	Rel. Diff.(%)
initial	0.21	-	0.10	-	0.05	-
3	0.21	0.0	0.10	0.0	0.05	0.0
11	0.21	0.0	0.10	0.0	0.05	0.0
16	0.21	0.0	0.10	0.0	0.05	0.0
22	0.21	0.0	0.10	0.0	0.05	0.0
51	0.21	0.0	0.10	0.0	0.05	0.0
62	0.21	0.0	0.11	10.0	0.06	20.0
71	0.21	0.0	0.11	10.0	0.06	20.0
121	0.21	0.0	0.11	10.0	0.05	0.0
173	0.20	4.8	0.11	10.0	0.05	0.0

56

Validálási terv (protokoll)

Az analitikai módszer alkalmazásával, használhatóságával szemben **követelményeket támasztunk**, melyek a módszer **elvi lehetőségeiből**, a rendelkezésre álló **eszközök adottságaiból** fakadnak, más részüket pedig minőségi követelmények, törvényi előírások, vagy éppen a megbízók szabnak meg

Validálási terv tartalmazza:

- A validálás elvét (irányelv, SOP)
- A validálás célja: a módszer részletes leírása
- A validálás felelős személyét és a mérést végző személyeket
- A validálás időtartamát
- A validálási paramétereit, a kivételzés leírását és a követelményeket
- Következtetés

57

A validálási jelentés (report)

A validálási tervben leírt **minden kérdésre** választ adunk, az összes **teljesítményjellemző** érvényesítését leírjuk, majd azokat **statisztikai elemzésekkel**, illetve adatelemzési, adatmegjelenítési technikákkal igazoljuk, megjegyzéseket fűzünk hozzá, végül a **validáltságra vonatkozó megállapítást** tesszük meg

58

A validált állapot fenntartása a napi rutinműveletek során

Rendszeralkalmassági tesztek alkalmazása, trendanalízise
Change control (változáskövetés) alkalmazásával

Revalidálás

- Minden olyan esetben, amikor eltérés, **változás áll be** a laboratórium és az alkalmazott rendszer, vagy módszer működtetésében, (részleges, vagy teljes) **újravalidálással** kell bizonyítani, hogy valóban képes a laboratórium az adott analitikai feladat megbízható elvégzésére

59

Összegzés

Módszerfejlesztés

- Kihívás az analitikus számára:
 - Szakmai, gazdasági szempontoknak megfelelő módszerek kidolgozása
 - Adott határidőre
 - Szigorodó hatósági környezetben
- Szakmai tudás gyarapítása

Validálás
A módszer adott feladatra való alkalmasságának igazolása

Generikus készítmények minősége
Validált analitikai módszerek használata validált környezetben

60