



Transferencia de Metodos Analiticos

Margareth R. C. Marques, M.Sc., Ph.D.
Principal scientific liasion



Anvisa RDC 166 (24/07/2017)

USP Capitulo geral <1224> Transfer of analytical
Procedures

Transferencia de Metodologia



- ▶ Processo **documentado** que qualifica um laboratório (unidade receptora) para o uso de um método analítico proveniente de outro laboratório (unidade de transferência) assegurando que a unidade receptora possui conhecimento e esta apta para executar o método analítico de acordo com a finalidade pretendida.

Transferencia de Metodologia



- ▶ Diferenças significativas entre resultados de diferentes laboratórios devido a:
 - Diferentes equipamentos
 - Diferentes analistas
 - Diferenças no método

Transferencia de Metodologia



▶ Problemas

- Metodos nao foram adequadamente desenvolvidos ou documentados.
- Metodos nao foram validados de maneira apropriada
- Metodos nao sao robustos
- Procedimentos/protocolos de transferencia inadequados
- Planejamento inadequado

Opcoes de Transferencia de Metodologia



- ▶ Teste comparativo
- ▶ Covalidacao
- ▶ Validacao completa ou parcial ou revalidacao do metodo
- ▶ Treinamento
- ▶ Omissao de transferencia formal

Anvisa RDC 166



- ▶ Validacao parcial nas dependencias do laboratorio receptor
- ▶ Avaliacao de reprodutibilidade
- ▶ Outras opcoes com justificativa
- ▶ Teste comparativo – uso de ferramentna estatistica apropriada

- ▶ Qual estrategia usar depende de:
 - Estagio de desenvolvimento do produto
 - Estagios iniciais (antes de Fase 3) ou estagios posteriores
 - Tipo de metodo
 - Simples ou complexo, dificil preparacao da amostra .
 - Experiencia e condicoes do laboratorio recebedor

Metodos Farmacopeicos



- ▶ RDC 166
 - Uso pretendido nas condicoes do laboratorio
 - Validacao parcial – minimo precisao, exatidao e seletividade
 - Exclui metodos basicos – pH, perda por secagem, cinzas sulfatadas, etc.

- ▶ <1226> Verification of Compendial Procedures

Metodos Farmacopeicos



- ▶ Impurezas e produtos de degradacao
- ▶ Solventes Residuais
- ▶ Estado de hidratacao
- ▶ Polimorfos
- ▶ Testes adicionais dependendo do uso e formulacao

Teste Comparativo



- ▶ Mais comun
- ▶ Uso em estagios finais de desenvolvimento do produto e para metodos complexos
- ▶ Protocolo pre aprovado
 - 2 ou 3 lotes analisados pelos dois laboratorios
- ▶ Criterio de aprovacao
- ▶ Resultados sao comparados com os criterios de aprovacao predeterminados

Covalidacao



- ▶ Laboratorio recebedor do metodo participa da validacao do metodo que sera transferido.
- ▶ Identificacao dos parametros de validacao que serao gerados ou desafiados pelos laboratorios emissor e recebedor
- ▶ Reprodutibilidade

Validacao e/ou revalidacao do metodo



- ▶ O laboratorio recebedor ira repetir alguns ou todos os experimentos de validacao.
- ▶ A escolha do parametro de validacao que sera avaliado depende do tipo de metodo que esta sendo transferido.

Treinamento



- ▶ O laboratório emissor treina o laboratório receptor na execução do método.
- ▶ Qualificação do laboratório receptor para executar o procedimento analítico.

Omissao de Transferencia Formal



- ▶ O laboratorio recebedor usa o metodo analitico sem gerar resultados analiticos interlaboratoriais
- ▶ As razoes pelas quais esta opcao foi adotada devem ser documentadas

Omissao de Transferencia Formal



▶ Exemplos de razoes

- O laboratorio recebedor ja esta testando o produto e esta familiarizado com o metodo analitico.
- A nova forma farmaceutica tem composicao similar a um produto ja existente
- O metodo analitico e o mesmo ou muito similar a metodo ja em uso
- Analistas que desenvolveram o metodo sao transferidos de um lab para o outro
- O novo metodo contem modificacoes que nao alteram substancialmente a habilidade em executar o metodo (preparacao da amostra, formulas de calculos, etc.)

Requisitos necesarios



- ▶ Plano pre aprovado, POP ou protocolo
- ▶ Descriçao dos metodos/procedimentos analiticos
- ▶ Justificativa para os testes
- ▶ Criterio de aprovacao
- ▶ Documentacao dos resultados

Plano pre aprovado, POP ou Protocolo



- ▶ Documento aprovado
- ▶ Descrição do processo de transferência e critérios de aprovação específicos
- ▶ Definição clara das responsabilidades dos laboratórios emissor e receptor
- ▶ Lista de métodos a serem transferidos
- ▶ Justificativa para omissão formal, se for o caso
- ▶ Descrição dos materiais e amostras com identificação apropriada
- ▶ Certificado de análises
- ▶ Descrição dos equipamentos e parâmetros associados

Descricao dos metodos e procedimentos



- ▶ Relatorio de validacao
- ▶ Peculiaridades do metodo
- ▶ Instrucoes passo a passo
- ▶ Normas de seguranca
- ▶ Equacoes e formulas para calculos bem claras e definidas

Descricao dos requisitos dos testes



- ▶ Numero de lotes, replicatas, injecoes, etc
- ▶ Numero de unidades de formas farmaceuticas a serem testadas

Justificativa dos procedimentos



- ▶ Justificativa para os parametros escolhidos
- ▶ Efeito dos parametros no sucesso da transferencia
- ▶ Parametros de verificacao do sistema estabelecidos

Critérios de Aprovação



- ▶ Critérios de aprovação relevantes para os testes e formas farmacêuticas específicas

- ▶ Caso a caso

Documentacao dos resultados



- ▶ Relatorio com todos os experimentos e resultados
- ▶ Atencao ao detalhe
- ▶ Tabela em branco pre formatada
- ▶ Procedimento para gerenciar falhas e consequencias da transferencia

Avaliacao estatistica



- ▶ Teste T
- ▶ Hipotese de Intervalo – testa se uma diferenca na media entre dois laboratorios esta dentro de um intervalo definido ao inves de verificar se as medias sao estatisticamente diferentes
- ▶ Avaliacao como estudo colaborativo

Hipotese de Intervalo



- ▶ Calculo da media e variancia dos resultados do laboratorio emissor e do laboratorio recebedor
- ▶ Calculo da variancia combinada
- ▶ Calculo do intervalo de confianca da diferenca das medias entre laboratorio emissor e laboratorio recebedor
- ▶ Calculo dos limites de equivalencia superior e inferior
- ▶ Sobreposicao dos intervalos de confianca da diferenca da media nos limites de equivalencia

Referencias



- ▶ Scypinski, S., Roberts, D., Oates, M., Etse, J. – PhRMA acceptable analytical practice for analytical method transfer. *Pharm. Technol.*, March 2002, 84 – 88.
- ▶ Chambers, D., Kelly, G., Limentani, G., Lister, A., Lung, K. R., Warner, E. – Analytical method equivalency. An acceptable analytical practice. *Pharm Technol.*, September 2005, 64 - 80

Referencias



- ▶ Etse, J. – Utility of HPLC as a tool in the transfer of analytical technology. *Am. Pharmaceutical Review*.
- ▶ Vial, J., Jardy, A., Anger, P., Brun, A., Menet, J. M. – Methodology for transfer of liquid chromatography methods based on statistical considerations. *J. Chrom. A*, 815: 173 – 182.

Referencias



- ▶ ISPE Technical document – Technology Transfer Guide, 2002.
- ▶ Miller, J. M., Crowther, J. B. – Analytical chemistry in a GMP environment. John Wiley, 2000.

Web sites



- ▶ www.fda.gov/cder/guidance/index.htm
- ▶ www.pharmtech.com
- ▶ www.americanpharmaceuticalreview.com
- ▶ www.chromatographyonline.com
- ▶ www.NCBI.NLM.NIH.GOV (acesso gratuito)