

## NEW REGULATORY REQUIREMENTS IN REVISION OF ICH Q2(R2) GUIDELINE ON THE VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES

**Marija Čarapić<sup>1\*</sup>, Ljiljana Vojvodić<sup>1</sup>, Katarina Nikolic<sup>2</sup>, Danica Agbaba<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Belgrade, Serbia

\*marija.carapic@alims.gov.rs

Guideline ICHQ2(R1) (June 1995) provides general recommendations about performing the validation of standard analytical procedures (HPLC/TLC/GC) used for testing the active substance (AS)/finished product in order to show that the method is suitable for its intended use (ensuring the quality of the medicine). The development of a new guideline *ICHQ14 Analytical procedure development* is underway, which consequently led to a revision of the guideline ICHQ2 in the R2 version (comments until July 2022). The aim of this paper is to present an overview of new regulatory elements that should be considered during the validation of the analytical procedure. In relation to R1, ICHQ2(R2) provides recommendations for performing/evaluating various validation tests taking into account the specificity of each analytical procedure. Validation principles covering the use of spectroscopic/spectrometric data (e.g. NIR/Raman/NMR/MS) are described, some of which often require multivariate statistical analyzes. Guideline-R1 referred to the most frequently tested specification/process parameters (identification, testing of impurities quantitatively/limit test, assay (1,2)). R2 describes the methodology for performing validation for testing: elemental impurities (ICP-OES/ICP-MS), genotoxic impurities (LC/MS), dissolution testing (HPLC), particle size determination, core tablet assay by NIR (e.g. in continuous manufacturing), quantitative <sup>1</sup>H-NMR for the assay of AS. The validation methodology used in specific tests for biological/biotechnological drugs for biological assay (ELISA, SPR) and impurity testing-quantitative PCR, is also described. If scientifically justified, relevant data from development studies (ICHQ14) can be used instead of validation or the validation process can be abbreviated when an already established *platform analytical procedure* is used for a new purpose.

### References

1. Pavlovic, M.; Malesevic, M.; Nikolic, K.; Agbaba, D. Development and Validation of an HPLC Method for Determination of Ziprasidone and Its Impurities in Pharmaceutical Dosage Forms. 2011, *J. AOAC Int.* 94(3), 713-722.
2. Obradović, D.; Filipić, S.; Nikolić, K.; Čarapić, M.; Agbaba, D. Optimization of TLC method for separation and determination of ziprasidone and its impurities *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2016, 39, 271-276.

## NOVI REGULATORNI ZAHTEVI U REVIZIJI ICH Q2 SMERNICE O VALIDACIJI ANALITIČKIH METODA

**Marija Čarapić<sup>1\*</sup>, Ljiljana Vojvodić<sup>1</sup>, Katarina Nikolić<sup>2</sup>, Danica Agbaba<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju, Beograd, Srbija

\*marija.carapic@alims.gov.rs

Smernica ICHQ2(R1) (jun 1995.) daje opšte preporuke o načinu izvođenja validacije standardnih analitičkih metoda (HPLC/TLC/GC) koje se koriste za ispitivanje aktivne supstance (AS) i gotovog proizvoda što ima za cilj da pokaže da je metoda pogodna za predviđenu svrhu (obezbeđenje kvaliteta leka). U toku je razvoj nove smernice ICHQ14 o razvoju analitičkih metoda što je posledično dovelo do revizije smernice ICHQ2 u verziju R2 (na javnoj raspravi do jula 2022.). Cilj ovog rada je da se prikaže pregled novih regulatornih elemenata koje treba razmatrati u toku validacije analitičke procedure. U odnosu na R1, ICHQ2(R2) daje preporuke za izvođenje i procenu različitih testova validacije uzimajući u obzir specifičnost svake analitičke procedure. Biće opisani postupci validacije koji pokrivaju upotrebu spektroskopskih/spektrometrijskih podataka (npr. NIR, Raman, NMR ili MS) od kojih neki često zahtevaju multivarijantne statističke analize. Smernica-R1 se odnosila na najčešće ispitivane specifikacijske/procesne parametre (identifikacija, ispitivanje nečistoća kvantitativno/limit test, sadržaj AS (1,2)). Verzija R2 opisuje metodologiju izvođenja validacije za ispitivanje elementarnih nečistoća (ICP-OES/ICP-MS), ispitivanje genotoksičnih nečistoća - LC/MS, ispitivanja brzine oslobađanja aktivne supstance-HPLC, određivanje veličine čestica, validacija NIR metode za ispitivanje sadržaja AS u tabletnom jezgru (npr. kod kontinuirane proizvodnje), validacija H-NMR za određivanje sadržaja AS. Opisana je i validaciona metodologija koja se primenjuje kod specifičnih testova za biološke/biotehnoške lekove za određivanje sadržaja AS (ELISA, SPR) i ispitivanje nečistoća-PCR. Ako je to naučno opravdano, odgovarajući podaci dobijeni iz razvojnih studija (ICHQ14) mogu se koristiti umesto validacije ili postupak validacije može biti skraćen kada se već utvrđena platforma analitičke procedure koristi u novu svrhu.

### Literatura

1. Pavlovic, M.; Malesevic, M.; Nikolic, K.; Agbaba, D. Development and Validation of an HPLC Method for Determination of Ziprasidone and Its Impurities in Pharmaceutical Dosage Forms. 2011, *J. AOAC Int.* 94(3), 713-722.
2. Obradović, D.; Filipić, S.; Nikolić, K.; Čarapić, M.; Agbaba, D. Optimisation of TLC method for separation and determination of ziprasidone and its impurities *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2016, 39, 271-276.