

Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ

Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ МЕТОДЫК ВЫПРАБАВАННЯЎ

Издание официальное

БЗ 1-2004



Госстандарт
Минск

УДК 615.014

МКС 11.120.01

Ключевые слова: средство лекарственное, обеспечение качества, методика испытаний, валидация, характеристики аналитические, правильность, прецизионность, повторяемость, прецизионность промежуточная, воспроизводимость, избирательность, устойчивость, чувствительность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, диапазон применения

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Научно-производственным республиканским унитарным предприятием «ЛОТИОС» (УП «ЛОТИОС») концерна «Белбиофарм», республиканским унитарным предприятием «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», республиканским унитарным предприятием «БелГИМ»

СОГЛАСОВАН с Министерством здравоохранения Республики Беларусь

ВНЕСЕН Белорусским государственным концерном по производству и реализации фармацевтической и микробиологической продукции (концерн «Белбиофарм»)

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Госстандарта Республики Беларусь от 20 января 2004 г. № 2

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий стандарт не может быть тиражирован и распространен без разрешения Госстандарта Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

Введение	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Определения.....	2
4 Общие положения	4
5 Специфика и классификация методики испытаний	5
6 Порядок проведения валидации методики испытаний	7
Приложение А Основные требования и некоторые рекомендации по определению аналитических характеристик.....	12
Приложение Б Форма плана валидации	19
Приложение В Библиография	22

Введение

Одним из основных условий производства и реализации лекарственных средств является обеспечение качества в первую очередь за счет выполнения принципов и правил Надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice – GMP).

Государственная программа перехода фармацевтической промышленности Республики Беларусь на принципы GMP подчеркивает особую актуальность обеспечения качества лекарственных средств на современном этапе развития фармацевтической промышленности республики.

Специфика лекарственных средств как объекта исследования накладывает особые требования к методикам испытаний, предназначенным для контроля качества и чистоты лекарственных средств на всех этапах производства, хранения и потребления.

Валидация является одним из основополагающих принципов правил GMP. В рамках правил GMP различают следующие основные виды валидации: инженерных систем, технологических процессов, вспомогательных процессов и методик испытаний. С другой стороны, валидация методик испытаний имеет прямое отношение к процессу регистрации лекарственных средств.

Валидация методик испытаний – документированное подтверждение обоснованности выбора метода испытания для определения показателей и норм качества лекарственных средств, гарантия получения ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели.

Валидация методик испытаний – одно из основных направлений научного обеспечения перехода отечественной фармацевтической промышленности на принципы GMP, обеспечивающего как защиту внутреннего рынка от некачественных лекарственных средств, так и повышение конкурентоспособности и экспортного потенциала республики.

С другой стороны, следует отметить, что важнейшим понятием валидации методик испытаний являются аналитические характеристики, терминология в отношении которых в основных документах по валидации не всегда совпадает.

Целью настоящего стандарта является устранение существующих разночтений, обеспечение гармонизации и установление общих положений и требований к проведению валидации методик испытаний, предназначенных для контроля качества лекарственных средств.

Настоящий стандарт входит составной частью в систему стандартов Республики Беларусь в области производства и контроля качества лекарственных средств, разработка которых предусмотрена Государственной программой перехода фармацевтической промышленности Республики Беларусь на принципы GMP.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ****Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ МЕТОДЫК ВЫПРАБАВАННЯЎ****Manufacture of medicinal products
VALIDATION OF TESTING PROCEDURES**

Дата введения 2004-07-01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к валидации методик испытаний (далее – МИ), предназначенных для контроля качества лекарственных средств на всех стадиях их производства, хранения и применения в течение всего срока годности.

Настоящий стандарт может быть также распространен на некоторые МИ, применяемые при валидации процессов в производстве лекарственных средств согласно СТБ 1435.

Положения стандарта обязательны для применения расположенными на территории Республики Беларусь предприятиями (объединениями), в том числе с иностранными инвестициями, независимо от форм собственности и подчиненности, фармацевтической промышленности, учреждениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь, контрольно-аналитическими лабораториями лекарственных средств.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие нормативные документы (НД):

СТБ 1155-99 Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования и утверждения

СТБ 1434-2004 Производство лекарственных средств. Контрольно-аналитические и микробиологические испытательные лаборатории. Требования к оценке технической компетентности

СТБ 1435-2004 Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика (GMP)

СТБ ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения

СТБ ИСО 5725-2-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-3-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-4-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-5-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-6-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

СТБ ИСО/МЭК 17025-2001 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий

ГОСТ 8.010-99 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения

3 Определения

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 Аттестация установленного лабораторного оборудования – документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, соответствуют требованиям нормативной и технической документации.

3.2 Аттестация функционирующего лабораторного оборудования – документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом на всем протяжении заданных рабочих диапазонов.

3.3 Валидация методики испытаний – документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытаний, гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели [1].

3.4 Внутрилабораторная прецизионность (intermediate precision) – прецизионность в условиях внутрилабораторной воспроизводимости.

3.5 Воспроизводимость (reproducibility); *межлабораторная воспроизводимость* – прецизионность в условиях воспроизводимости (СТБ ИСО 5725-1).

3.6 Временная фармакопейная статья; ВФС – фармакопейная статья, утверждаемая на ограниченный срок (СТБ 1155).

3.7 Диапазон применения методик испытаний (range of testing procedure) – это интервал между наибольшим и наименьшим содержаниями (количествами) определяемого компонента в анализируемом образце (пробе) (включая данные содержания), для которого данная методика испытаний имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности.

3.8 Избирательность методики испытаний; специфичность (specificity) – способность однозначно оценивать определяемый компонент выбранным методом независимо от других присутствующих веществ (примеси, продукты распада и т. д.) в анализируемом образце (пробе) в пределах заданного диапазона применения [2].

3.9 Испытание – определение одного или нескольких показателей согласно установленной процедуре.

Примечание – Применительно к производству лекарственных средств показатель может быть качественным или количественным.

3.10 Испытание на подлинность – подтверждение присутствия определяемого компонента в анализируемом образце (пробе).

3.11 Испытание на чистоту (purity tests) – экспериментальное определение содержания примесей в анализируемом образце (пробе) [2].

3.12 Калибровка (calibration) – ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения и соответствующим принятым эталонным значением во всем диапазоне измерений.

3.13 Качественный анализ (qualitative analysis) – анализ, целью которого является подтверждение наличия или отсутствия в анализируемом образце (пробе) определяемого компонента [2].

3.14 Количественный анализ (quantitative analysis) – экспериментальное определение количества (содержания или активности) определяемого компонента в анализируемом образце (пробе) [2].

3.15 Контрольный опыт – проведение всей процедуры определения без добавления анализируемого объекта или с использованием модельного образца (холостой пробы), имеющего состав аналогичный испытываемому образцу (пробе), но не содержащего определяемого компонента (для лекарственных средств используют, при наличии, препарат плацебо).

3.16 Критерии приемлемости (acceptance criteria) – количественные предельные значения, интервалы или другие подходящие критерии соответствия результатов испытаний установленным требованиям [1].

3.17 Лекарственное средство (medicinal product); ЛС – вещество или сочетание нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающее специфической фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний людей, предотвращения беременности, реабилитации больных или для изменения состояния и функций организма путем внутреннего или внешнего применения.

3.18 Линейность методики испытаний (linearity of testing procedure) – это пропорциональная зависимость между измеряемым содержанием определяемого компонента и аналитическим сигналом средства измерения выбранного метода испытаний, в пределах диапазона применения, установленного методикой испытаний.

3.19 Методика испытаний (testing procedure); МИ – документированная процедура, включающая совокупность операций и требований, выполнение которых обеспечивает определение количественных или качественных показателей объекта испытаний.

3.20 Модельный препарат (simulated product) – вещество, у которого физические и, желательны, химические свойства (например, вязкость, размер частиц, рН и т. д.) близки к свойствам объекта испытаний [3].

Примечание – Во многих случаях этим требованиям соответствует серия препарата плацебо.

3.21 «Наихудший случай» (worst case) – условие или ряд условий, которые включают наибольшие и наименьшие содержания определяемого компонента в диапазоне применения МИ, а также обстоятельства в рамках стандартных операционных процедур, которые обуславливают наибольшую вероятность сбоя в процессе или приводят к сомнительным результатам по сравнению с оптимальными условиями.

Примечание – Такие условия необязательно должны приводить к сбою в процессе или к сомнительным результатам. Например, уменьшение содержания определяемого компонента и увеличение содержания посторонних компонентов в анализируемом образце приводит к ухудшению результатов измерений и снижению работоспособности МИ, характеризующейся, соответственно, чувствительностью и избирательностью. Ошибка оператора, недостаточный контроль условий эксперимента в ходе повторного определения, случайное загрязнение проб или используемой химической посуды – примеры факторов, влияющих на прецизионность результата измерений.

3.22 Независимые результаты испытаний – результаты, полученные при отсутствии влияния предыдущих результатов испытания на том же самом или аналогичном объекте испытаний [2].

3.23 Плацебо (placebo) – лекарственная форма, имитирующая лекарственное средство, содержащая вспомогательные вещества, но не содержащая фармацевтической субстанции.

Примечание – Предназначается для клинических испытаний. В фармацевтической промышленности используется также для испытания оборудования и в качестве раствора сравнения при проведении испытаний.

3.24 Повторяемость; сходимост (repeatability) – прецизионность в условиях повторяемости (СТБ ИСО 5725-1).

3.25 Правильность (trueness) – близость среднего значения, полученного на основании большой серии результатов испытаний, к принятому эталонному значению величины (СТБ ИСО 5725-1).

Примечание – Показателем правильности обычно является значение систематической погрешности.

3.26 Предел количественного определения методики испытаний (quantitation limit of testing procedure) – минимальное количество определяемого компонента в анализируемом образце (пробе), которое может быть количественно определено выбранным методом с приемлемыми прецизионностью и правильностью [2].

Примечание – Предел количественного определения устанавливаются при достижении нижней границы диапазона применения методики испытаний.

3.27 Предел обнаружения методики испытаний (detection limit of testing procedure) – количество определяемого компонента в анализируемом образце (пробе), которое может быть обнаружено выбранным методом, но не обязательно определено количественно как точное значение [2].

Предел обнаружения характеризует методику испытаний с точки зрения возможностей качественного определения.

3.28 Прецизионность (precision) – близость между независимыми результатами испытаний, полученными при определенных принятых условиях (СТБ ИСО 5725-1).

3.29 Пригодность системы (system suitability) – оборудование, электронная система, анализируемые образцы (пробы) и выполняемые аналитические операции составляют единую целостную систему, являющуюся частью МИ и обеспечивающую применимость данной МИ во всех случаях ее использования [4].

3.30 Примесь (impurity) – любой компонент, входящий в промежуточную продукцию или лекарственную субстанцию, наличие которого является нежелательным [1].

3.31 Принятое эталонное значение (accepted reference value) – значение, которое служит в качестве согласованного эталона для сравнения и которые представляются как:

- a) теоретическое или установленное значение, основанное на научных принципах;
- b) приписанное или сертифицированное значение, основанное на экспериментальных данных некоторых национальных или международных организаций;
- c) согласованное (на основе консенсуса) или аттестованное значение, основанное на совместной экспериментальной работе, проводимой научным или инженерным коллективом;
- d) математическое ожидание измеряемой величины, т. е. среднее арифметическое значение определенной совокупности результатов измерений, когда значения по перечислениям a), b) и c) не подходят (СТБ ИСО 5725-1).

3.32 Процедура – установленный способ осуществления деятельности или процесса.

3.33 Смещение (bias) – разность между математическим ожиданием результатов испытаний и принятым эталонным значением (СТБ ИСО 5725-1).

Примечание – Принятое эталонное значение – по 3.31, перечисления a), b) и c). Смещение характеризуется общей (одной или несколькими компонентами) систематической погрешностью.

3.34 Стабильность анализируемого образца – сохранение качественных и количественных показателей фармацевтической субстанции или лекарственного средства в течение процесса испытания под влиянием различных факторов окружающей среды, таких, как температура, влажность, свет.

3.35 Стрессовые испытания (stress testing) – испытания, имеющие целью вызвать принудительное разложение фармацевтической субстанции или лекарственного средства под воздействием искусственно созданных неблагоприятных условий (высокие температуры и влажность, свет).

3.36 Точность (accuracy) – близость результата испытаний к принятому эталонному значению величины (СТБ ИСО 5725-1).

Примечание – Термин «точность», когда его относят к серии результатов испытаний (измерений), включает комбинацию случайной и систематической погрешностей и определяется расчетным путем (погрешность МИ).

3.37 Условия внутрилабораторной воспроизводимости – условия, при которых результаты испытаний получены одним методом на идентичных образцах испытаний в одной лаборатории при различных вариациях следующих четырех факторов: время, калибровка, оператор, оборудование.

3.38 Условия межлабораторной воспроизводимости (reproducibility conditions) – условия, при которых результаты испытаний получены одним методом на идентичных образцах испытаний в различных лабораториях, разными операторами с использованием различного оборудования (СТБ ИСО 5725-1).

3.39 Условия повторяемости (repeatability conditions) – условия, при которых независимые результаты получены одним методом на идентичных образцах испытаний в одной лаборатории одним оператором с использованием одного оборудования и за короткий интервал времени (СТБ ИСО 5725-1).

3.40 Устойчивость методики испытаний (robustness of testing procedure); *робастность* – способность методики испытаний давать результаты анализа с приемлемой прецизионностью и правильностью при небольших, но умышленных изменениях параметров методики испытаний по А.4 [2].

3.41 Фармакопейная статья; ФС – нормативный документ, устанавливающий требования к лекарственным средствам (СТБ 1155).

3.42 Фармацевтическая субстанция (drug substance) – вещество природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающее биологической активностью и изменяющее состояние и функции организма, и используемое для производства готовых лекарственных средств.

3.43 Чувствительность методики испытаний (sensitivity of testing procedure) – способность средства измерения выбранного метода испытаний фиксировать изменения выходного сигнала при небольших изменениях содержания определяемого компонента в пределах диапазона применения, установленного методикой испытаний.

4 Общие положения

4.1 Главными критериями, определяющими целесообразность проведения валидации МИ, являются гарантия эффективности и безопасности применения лекарственных средств на протяжении всего срока годности, удовлетворение требований заказчика и возможность экспорта лекарственных средств.

4.2 Главной целью валидации МИ является документированное подтверждение правильности данной методики для конкретного применения по назначению.

МИ, прошедшая валидацию, должна обеспечивать воспроизводимые и достоверные результаты, адекватные предназначению фармацевтической субстанции и лекарственного средства на всех стадиях его производства, срока годности, хранения и применения.

4.3 Существуют следующие виды валидации МИ:

– перспективная валидация (осуществляется при разработке новой продукции до начала серийного производства лекарственных средств);

– сопутствующая валидация (осуществляется во время серийного производства лекарственных средств, если перспективная валидация при определенных обстоятельствах не была завершена или при незначительных изменениях в процессе производства, например изменение в дозировке препарата, производство таблеток другой формы);

– ревалидация (осуществляется во время серийного производства лекарственных средств при модификации оборудования, изменении в синтезе или составе сырья и упаковочных материалов, изменении окружающей среды процесса).

4.4 Если используемые на практике МИ не включены в действующие нормативные документы (фармакопею, ФС, ВФС, НД), то они обязательно должны пройти валидацию в полном объеме с последующей аттестацией.

4.5 Если используемые на практике МИ включены в действующие нормативные документы (фармакопею, ФС, ВФС), их пригодность предназначенной цели следует проверять в реальных условиях применения и документировать.

Объем работ по валидации в данном случае определяется пользователем по результатам проверки пригодности МИ поставленной цели.

4.6 Аттестация валидированной МИ осуществляется в установленном порядке по ГОСТ 8.010 при стандартизации разработанной МИ, предназначенной для контроля качества новых фармацевтических субстанций и лекарственных средств, и при разработке альтернативной МИ.

4.7 Данный стандарт устанавливает основные требования и некоторые рекомендации по определению соответствующих аналитических характеристик при валидации всех классов МИ, предназначенных для контроля качества лекарственных средств (фармацевтических субстанций).

5 Специфика и классификация методики испытаний

5.1 Подход к валидации МИ определяется спецификой производства и хранения, эффективностью и безопасностью применения лекарственных средств.

Валидация должна охватывать МИ на всех операциях, которые определены как критические для качества и чистоты лекарственных средств. МИ должны обеспечивать контроль общей пригодности фармацевтической субстанции для применения по назначению и на контроль примесей.

Примечание – Критический – производственная стадия, условия технологического процесса, требования к проведению испытаний или любой другой соответствующий параметр или характеристика, которые следует контролировать в рамках предварительно установленных критериев для гарантии того, что лекарственное средство (фармацевтическая субстанция) будет соответствовать своему назначению.

5.2 Согласно официально принятой классификации фармацевтические субстанции подразделяются на:

- а) новые фармацевтические субстанции;
- б) существующие фармацевтические субстанции, не описанные в фармакопее;
- в) фармацевтические субстанции, описанные в фармакопее.

Существуют следующие виды фармацевтических субстанций:

- а) неорганические субстанции;
- б) растительные субстанции и препараты растительных субстанций;
- в) субстанции, получаемые с помощью биотехнологии;
- г) органические субстанции (экстрагированные из материала животного или человеческого происхождения);
- д) органические синтетические или полусинтетические субстанции (произведенные или экстрагированные).

5.3 Примеси в фармацевтических субстанциях могут быть отнесены к следующим категориям:

а) органические примеси (сопутствующие примеси и примеси, обусловленные производственным процессом);

б) неорганические примеси;

в) остаточные растворители.

Органические примеси могут появляться в ходе производственного процесса и/или хранения субстанции. Они могут быть идентифицируемыми и неидентифицируемыми, летучими и нелетучими и включать:

а) исходные вещества;

б) побочные продукты;

в) промежуточные продукты;

г) продукты разложения;

д) реактивы, лиганды и катализаторы.

Примечание – Лиганды – система-комплексообразователь, содержащая в одном из агрегатных состояний группу ионов или молекул, в определенном порядке размещенных (координированных) вокруг атома (иона) – комплексообразователя.

Неорганические примеси могут быть обусловлены производственным процессом. Они обычно известны и идентифицируемы и включают:

а) реактивы, лиганды и катализаторы;

б) тяжелые металлы;

в) неорганические соли;

г) другие материалы (например, средства для фильтрования, сорбенты и т. д.).

Растворители представляют собой органические или неорганические жидкости, используемые в ходе производственного процесса. Обычно они обладают известной токсичностью, и выбор соответствующего метода испытаний легко осуществим.

5.4 МИ устанавливают методы качественного и количественного анализа и могут быть в общем случае классифицированы следующим образом [2], [4], [5]:

Класс А: испытания на подлинность – доказательство наличия определяемого компонента (компонентов) как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве.

Класс В: испытания на пределы значений определяемого компонента – доказательство того, что данная МИ предназначена правильно установить наличие примесей в анализируемом образце (пробе) (как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве).

Класс С: количественное определение – обеспечение точного результата, который позволяет правильно установить содержание или активность определяемого компонента(ов) в анализируемом образце (пробе) (как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве).

Класс D: количественное определение – обеспечение точного результата, который позволяет правильно установить содержание примеси(ей) в анализируемом образце (пробе) (как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве).

Класс E: методы, используемые для определения показателей готовых лекарственных средств (растворимость, распадаемость, однородность дозирования).

5.5 Согласно данной классификации следует осуществить выбор аналитических характеристик, которые должны быть установлены для конкретной валидируемой МИ. Ниже перечислены аналитические характеристики, которые следует учитывать при валидации различных классов МИ:

– правильность;

– прецизионность:

– повторяемость (сходимость);

– внутрилабораторная прецизионность;

– воспроизводимость (межлабораторная воспроизводимость);

– избирательность;

– устойчивость;

– чувствительность;

– предел обнаружения;

– предел количественного определения;

– линейность;

– диапазон применения.

Этот перечень следует рассматривать как типовой для указанных классов МИ, но иногда возможны и исключения. Например, вследствие сложного характера МИ для биологических и биотехнологических лекарственных средств подходы к их валидации могут отличаться от изложенных в данном стандарте.

5.6 Последовательность приведенных аналитических характеристик отражает процесс, по которому могут оцениваться результаты испытаний МИ.

Экспериментальную работу по валидации МИ рекомендуется планировать так, чтобы соответствующие аналитические характеристики определялись одновременно в рамках одной серии испытаний, обеспечивая тем самым правильное и полное понимание возможностей МИ.

5.7 Каждой из представленных аналитических характеристик дано определение в разделе 3. Более детальное рассмотрение вышеперечисленных характеристик приведено в приложении А, разработанном с учетом требований [4] – [8].

5.8 В качестве руководства для выбора аналитических характеристик при валидации различных классов МИ могут быть рекомендованы следующие общие правила, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

Аналитические характеристики	Классы МИ				
	МИ для качественного анализа		МИ для количественного анализа		
	А	В	С	Д	Е
Правильность	–	–	+	+	+
Прецизионность: – повторяемость; – внутрилабораторная прецизионность; – воспроизводимость	– – –	– – –	+ + ¹ + ¹	+ + ¹ + ¹	+ + ¹ + ¹
Избирательность ²	+	+	+	+	+
Устойчивость ³	+	+	+	+	+
Чувствительность ³	+	+	+	+	+
Предел обнаружения	+ ⁴	+	–	–	–
Предел количественного определения	–	–	+	+	–
Линейность	–	–	+	+	+
Диапазон применения	–	–	+	+	+
Точность ⁵	–	–	+	+	–
¹ Определяется при стандартизации МИ; при установлении воспроизводимости определение внутрилабораторной прецизионности не требуется. ² Для подтверждения избирательности одной МИ может быть использована другая МИ. ³ Определяется на соответствующих стадиях разработки МИ. ⁴ Может потребоваться в некоторых случаях. ⁵ См. примечание п. 3.36, рассчитывается при аттестации МИ.					
Примечание – Условные обозначения, принятые в таблице: – – данную характеристику обычно не оценивают; + – данную характеристику обычно оценивают.					

6 Порядок проведения валидации методики испытаний

Лаборатория, выполняющая работу по валидации МИ, должна располагать ресурсами согласно СТБ 1434, а персонал лаборатории должен иметь квалификацию, необходимую для проведения данных испытаний.

До начала работ по валидации необходимо составить и утвердить план валидации.

План валидации МИ в общем случае должен включать:

- выбор метода МИ и средств измерений;
- обоснование выбора метода МИ и средств измерений;
- описание последовательности выполнения испытаний;

- аттестация лабораторного оборудования;
- испытание пригодности системы;
- определение аналитических характеристик;
- требования к оформлению данных валидации;
- требования к оформлению валидированной МИ.

Каждая стадия выполнения валидации МИ должна быть документально оформлена и утверждена.

6.1 Выбор метода и средств измерений

Методы МИ и средства измерений выбирают в соответствии с действующими нормативными документами.

Стадия «Выбор метода и средств измерений» включает:

- идентификацию назначения и область применения (указать, для выполнения каких испытаний предназначен данный метод, наименование измеряемых величин, их регламентированные значения и диапазон применения, требуемую точность измерений, перечень факторов, влияющих на точность измерений);

- анализ и сравнение фармакопейных и нефармакопейных методов, в том числе отечественных и зарубежных аналогов, предварительную оценку их пригодности установленным требованиям (критериям приемлемости).

Объем необходимой информации определяется видом предстоящей валидации.

Выбранный метод должен удовлетворять требования заказчика и обеспечивать достоверность результатов проводимых лабораторией испытаний.

Примечание – Для решения конкретной практической задачи возможно предложение альтернативного метода измерений.

В качестве критерия отбора метода испытаний при сопоставимых чувствительности, избирательности и линейности в пределах заданного диапазона применения данных методов используют предварительную оценку показателей точности (правильности и прецизионности) по А.1 и А.2. Статистическая обработка материалов по [9].

Примечание – Сопоставление чувствительности по А.5 для принципиально разных (различающихся природой аналитического сигнала) методов невозможно. В этом случае сопоставляют предел количественного определения и предел обнаружения.

Результатом работ на данной стадии является выбор метода испытаний, соответствующего конкретному применению по назначению.

6.2 Обоснование выбора метода и средств измерений

Данная стадия должна включать подтверждение правильности (обоснованности) выбранного метода испытаний.

Подтверждение правильности (обоснованности) методов – это подтверждение посредством экспертизы и представление убедительного доказательства, что выполняются определенные требования для конкретного применения по назначению (СТБ ИСО/МЭК 17025).

Стадия «Обоснование выбора метода и средств измерений» должна включать:

- научное обоснование выбора метода и средств измерения по сравнению с другими возможными подходами;

- доказательства пригодности и адекватности метода испытаний поставленной цели;

- возможность воспроизводимости необходимых условий и аналитических операций при лабораторных испытаниях;

- при выборе альтернативного (нестандартного) метода должна быть обоснована его тождественность или преимущество по сравнению с известными методами;

- объем информации, необходимой для подтверждения обоснованности выбора нестандартного метода должен соответствовать требованиям СТБ ИСО/МЭК 17025;

- выбранный метод измерений обеспечивает стабильность во времени свойств определяемого компонента при количественном определении.

Примечание – При отсутствии стабильности определяемого компонента во время данного количественного определения необходимо одновременно осуществлять качественный и количественный контроль примесей, включая продукты разложения.

6.3 Описание последовательности выполнения испытаний

Построение и изложение документов на выполнение отдельных операций подготовки и выполнения испытаний МИ осуществляют согласно требованиям ГОСТ 8.010 (пункты В.2, В.3, В.5 – В.12, В.14) с учетом специфики лекарственных средств (фармацевтических субстанций).

Особое внимание должно быть уделено детальному описанию операций подготовки и выполнения испытаний, включающему:

- данные о рабочих условиях применения средств измерений и вспомогательных устройств, приспособлений и материалов в соответствии с нормативной документацией;
- данные о соответствии средств измерений и вспомогательных устройств диапазону применения и назначения МИ, показателям определяемого компонента, заданным требованиям к точности измерений;
- данные о наличии влияющих величин (температура, давление, механические воздействия, агрессивность среды, вибрация, магнитные и электрические поля и др.) и мероприятия по их устранению;
- перечень подготовительных работ перед проведением испытаний по 6.4, 6.5;
- рациональную последовательность проведения и описания операций измерения, обеспечивающую возможность определять соответствующие аналитические характеристики по 5.8 одновременно в рамках одной серии испытаний (например, правильность, линейность и диапазон применения; чувствительность – предел обнаружения или предел количественного определения);
- четкое и детальное описание процедур выполнения испытаний, обеспечивающее воспроизводимость условий и получение сопоставимых результатов;
- описание правил обработки результатов испытания согласно [9].

6.4 Аттестация лабораторного оборудования

Стадия «Аттестация лабораторного оборудования» осуществляется до начала работ по валидации МИ.

Лабораторное оборудование (оборудование для отбора проб, измерительное и испытательное оборудование) и перечень соответствующих учетных документов должны соответствовать требованиям СТБ 1435, пункт 5.5.

Проведение аттестации гарантирует, что оборудование и вспомогательные системы или подсистемы подготовлены к работе и все предстоящие операции будут выполнены в установленных рабочих пределах [3].

6.4.1 При валидации МИ аттестация лабораторного оборудования проводится в указанной последовательности на следующих стадиях:

- а) аттестация установленного лабораторного оборудования;
- б) аттестация функционирующего лабораторного оборудования.

6.4.2 Аттестация установленного лабораторного оборудования должна включать:

- а) идентификацию всех элементов системы, обслуживающих коммуникаций, оборудования и измерительных приборов (серийного выпуска, экспериментальных и нестандартных средств измерений и вспомогательных устройств);
- б) документированное подтверждение того, что все установленное оборудование отвечает соответствующим требованиям;
- в) документированные требования по техническому обслуживанию, очистке и эксплуатации каждого из элементов системы;
- г) документированные подтверждения о поверке, калибровке или аттестации средств измерений.

6.4.3 При аттестации функционирующего лабораторного оборудования проводится оценка работоспособности лабораторного оборудования и учет любых аспектов, которые могут прямо или косвенно повлиять на достоверность результата измерения.

Аттестация функционирующего лабораторного оборудования должна включать следующие основные элементы:

- а) перед использованием все испытательное оборудование и приборы должны быть идентифицированы и откалиброваны;

б) должны быть изучены критические переменные (параметры) работы оборудования, определены критические характеристики функционирования системы или подсистемы и установлены критерии приемлемости.

Примечание – Изучение критических переменных – исследование, включающее измерение переменных (параметров), которые являются критическими для удовлетворительной работы единицы оборудования или агрегата и для обеспечения их работы в установленных и контролируемых диапазонах, соответствующих диапазону применения и назначения МИ. Примерами переменных параметров могут быть давление, температура, скорости потока, время и т. д.;

в) изучение критических переменных должно включать условие или ряд условий, охватывающих наибольшие и наименьшие содержания определяемого компонента в диапазоне применения МИ, а также обстоятельства, которые относятся к условиям «наихудшего случая»;

г) аттестация функционирующего лабораторного оборудования может проводиться как без использования модельного препарата (имитатора препарата), так и с его использованием в целях более полного соответствия аттестации потребностям пользователя.

6.4.4 При успешном завершении аттестации функционирующего оборудования необходимо доработать стандартную операционную процедуру для операторов данного лабораторного оборудования.

6.5 Испытание пригодности системы

На стадии «Испытание пригодности системы» выполняется проверка системы с целью доказать ее применимость для проведения конкретного испытания.

Параметры проверки и приемлемые критерии пригодности системы основаны на представлении о том, что оборудование, электронная система, выполняемые аналитические операции и анализируемые образцы составляют единую систему, которую можно оценивать как целое.

Проверка пригодности системы должна гарантировать, что система функционирует должным образом независимо от условий по А.4.

Проверка пригодности системы осуществляется на рабочих растворах, приготовленных из стандартных образцов (далее – СО).

Параметры испытания пригодности системы определяют для конкретной МИ в зависимости от используемого метода испытания. Например, одним из параметров пригодности системы является удовлетворительное хроматографическое разделение. Аналитическая процедура титрования должна включать результат титрования в контрольном опыте. Более детальная информация о параметрах и критериях пригодности системы изложена в [9].

Критерии пригодности системы должны быть определены и включены в описание МИ.

6.6 Определение аналитических характеристик

Объем проводимых экспериментальных работ определяется назначением МИ и отражается в плане валидации. Валидационные данные должны служить доказательством целостности и полноты проводимых испытаний.

Валидация МИ, выполненная надлежащим образом, должна гарантировать, что при разработке новой МИ или апробации (адаптации) известной выявлены в полной мере и учтены все аспекты, которые могут в той или иной степени повлиять на достоверность результатов испытания.

6.6.1 Валидацию МИ следует проводить с учетом аналитических характеристик по 5.8 согласно классификации МИ по 5.4. Каждую аналитическую характеристику, применимую к данной МИ, необходимо обсудить и подкрепить экспериментальными данными.

Основные требования и некоторые рекомендации по определению аналитических характеристик представлены в приложении А.

6.6.2 До начала работ по определению аналитических характеристик должна быть оценена стабильность испытываемых образцов (проб) фармацевтической субстанции или лекарственного средства в лабораторных условиях и условиях окружающей среды, не влияющих на результаты испытаний.

Стабильность определяемого компонента в испытываемом образце (пробе) оценивается в течение периода времени, соответствующего продолжительности испытания выбранного метода.

Критерием стабильности испытываемого образца (пробы) является оценка результатов последовательных измерений определяемого компонента в испытываемом образце (пробе) по А.2.5. Достоверность данной оценки проверяют по критерию Стьюдента.

6.7 Требования к оформлению данных валидации

Данные валидации МИ должны быть документально оформлены.

Комплект документов по валидации должен содержать достаточный объем информации для доказательства полноты проведенных испытаний, подтверждения обоснованности выбора метода и средств измерения для определения показателей и норм качества лекарственных средств, гарантировать получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели.

Рекомендуемая форма оформления плана валидации МИ приведена в приложении Б.

В плане валидации МИ должны быть отражены только те пункты приложения Б, которые применимы к МИ в соответствии с 5.8 и разделом 6.

По данным плана валидации составляют отчет о валидации МИ.

6.8 Требования к оформлению валидированной МИ

Окончательная редакция валидированной МИ оформляется на основании документов по 6.3 и 6.5 с учетом выявленных в процессе валидации обстоятельств, особенностей и принятых корректирующих действий согласно требованиям ГОСТ 8.010 (пунктам В.2, В.3, В.5 – В.12, В.14).

Статистическая обработка и оценка результатов измерений осуществляется согласно [9].

По требованию заказчика может понадобиться оценка неопределенности измерений, т. е. подтверждение достоверности результатов измерения посредством указания меры доверия, которую можно указать вместе с результатом. Мерой доверия в данном случае будет являться неопределенность измерения, которая характеризует степень, до которой результат измерения будет совпадать с результатами других независимых испытаний.

Примечание – Оценка неопределенности измерений может потребоваться и в некоторых других случаях, например при наличии узких, регламентированных НД, диапазонов применения. В этом случае по значению неопределенности обосновывается решение о соответствии результатов измерения НД.

Валидированная МИ должна содержать пример по оценке неопределенности измерений и шаблон таблицы бюджета неопределенности [10], [11].

Аттестация валидированной МИ осуществляется в установленном порядке по ГОСТ 8.010 при стандартизации разработанной МИ, предназначенной для контроля качества новых фармацевтических субстанций (лекарственных средств) и при разработке альтернативной МИ.

В этом случае рассчитывают погрешность МИ согласно требованиям ГОСТ 8.010. Документ дополняют примером по оценке неопределенности измерений и шаблоном таблицы бюджета неопределенности [10], [11].

Стандартизация аттестованной одной или нескольких МИ осуществляется в установленном порядке по ГОСТ 8.010.

Стандартизация МИ распространяется на МИ, предназначенные для широкого применения (например, при включении в фармакопею), и на МИ ограниченного применения для выполнения наиболее ответственных измерений.

Приложение А
(обязательное)

**Основные требования и некоторые рекомендации
по определению аналитических характеристик**

А.1 Правильность

А.1.1 Правильность должна быть подтверждена для всего диапазона применения МИ.

А.1.2 Оценка правильности при количественном определении

А.1.2.1 Оценка правильности при определении содержания или активности фармацевтической субстанции

Могут быть использованы следующие варианты для оценки правильности при определении содержания или активности фармацевтической субстанции:

а) применение МИ к образцам, приготовленными из СО с известной степенью чистоты в соответствии с НД на данную фармацевтическую субстанцию (по возможности такие образцы кроме определяемого вещества должны содержать все компоненты фармацевтической субстанции);

б) сравнение результатов анализа, полученных с использованием предлагаемой МИ, и результатов, полученных с помощью другой хорошо известной методики, правильность которой определена.

Для биологических субстанций правильность можно определить не всегда по причине отсутствия чистых образцов для анализа. В этом случае результаты сравнивают с характеристиками стандартного образца (СО) (первичного или вторичного), который параллельно анализируется в рамках одного и того же испытания. Приемлемые результаты данного исследования основываются на характеристиках первичного СО или на сравнении характеристик результатов анализа испытуемого образца и СО.

Примечание – Первичный стандартный образец (СО) (международный или национальный), например международный биологический СО, разработанный и хранящийся в ВОЗ. Вторичный СО – стандартный образец, калиброванный уполномоченными лабораториями по упрощенной процедуре. Они используются вместо первичных в целях экономии последних и из соображений удобства. В случае большого расхода СО можно использовать рабочие СО, которые калибруются путем сравнения со вторичными СО.

Данный метод исследования должен обладать удовлетворительной чувствительностью и избирательностью.

Статистическая обработка результатов исследования осуществляется согласно [9];

в) заключение о правильности должно быть сделано после определения прецизионности, линейности и избирательности.

А.1.2.2 Оценка правильности при определении содержания или активности лекарственных средств

Существуют следующие варианты для оценки правильности при определении содержания или активности лекарственных средств:

а) применение МИ к искусственным смесям компонентов лекарственного средства, приготовленным в соответствии с НД на данное лекарственное средство и в количествах $\pm 10\%$ от регламентируемого НД содержания;

б) при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного средства применимо или добавление известных количеств определяемого компонента в анализируемый образец (пробу), или сравнение с результатами, полученными с помощью другой хорошо известной методики, правильность которой определена;

в) заключение о правильности должно быть сделано после определения прецизионности, линейности и избирательности.

А.1.2.3 Оценка правильности при определении содержания примесей

а) правильность МИ по определению количественного содержания примесей определяют на образцах (пробах) (фармацевтической субстанции и лекарственного средства), в которые добавлены известные количества примесей;

б) при отсутствии образцов определяемых примесей или продуктов разложения приемлемо сравнение результатов с теми, которые получены с помощью другой методики. Может использоваться фактор отклика лекарственного средства (фармацевтической субстанции).

Должен быть указан конкретный способ нормирования содержания индивидуальной примеси или суммы примесей, например, в массовых процентах, в процентах по отношению к площади пика, но во всех случаях по отношению к основному определяемому компоненту.

A.1.3 Правильность следует оценивать не менее чем для 3 концентраций, входящих в диапазон применения МИ, с использованием как минимум 3 полных испытаний для каждой концентрации.

A.2 Прецизионность

A.2.1 Валидация МИ для количественного анализа включает определение прецизионности.

A.2.2 Прецизионность следует определять, используя различные пробы одного и того же однородного подлинного образца.

A.2.3 Прецизионность МИ обычно характеризуют стандартным отклонением или относительным стандартным отклонением для серии измерений, на отдельных идентичных образцах (пробах), отобранных из одной и той же серии.

A.2.4 Прецизионность должна рассматриваться на трех уровнях: повторяемость (сходимость), внутрिलाбораторная прецизионность и воспроизводимость (межлабораторная воспроизводимость).

A.2.5 Повторяемость (сходимость)

A.2.5.1 Повторяемость (сходимость) МИ определяется оценкой результатов испытаний идентичных образцов (проб), отобранных из одной и той же серии в условиях повторяемости.

Повторяемость определяют, выполняя:

- а) не менее 9 определений концентраций, входящих в указанный диапазон применения МИ (3 концентрации/3 испытания), или
- б) не менее 6 определений концентрации, регламентированной НД.

A.2.5.2 Внутрिलाбораторная прецизионность

Внутрिलाбораторная прецизионность характеризует влияние вариаций внутри лаборатории (различные дни, различные аналитики, различное оборудование и калибровка) на результаты испытаний отдельных идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии.

Объем испытаний внутрिलाбораторной прецизионности зависит от условий, в которых будет применяться данная МИ. Разработчик должен установить влияние случайных факторов на достоверность результатов испытаний. Типичными исследуемыми (вариабельными) факторами согласно СТБ ИСО 5725-3 являются различные дни, аналитики, оборудование и калибровка. Нецелесообразно изучать влияние этих факторов в отдельности. Предпочтительно использовать планирование эксперимента в зависимости от условий применимости МИ.

A.2.5.3 Воспроизводимость

Воспроизводимость характеризует прецизионность в межлабораторном эксперименте (при совместных исследованиях).

Межлабораторная воспроизводимость оценивается согласно СТБ ИСО 5725-1 – СТБ ИСО 5725-6 путем проведения независимых межлабораторных исследований на отдельных идентичных образцах (пробах), отобранных из одной и той же серии. Межлабораторная воспроизводимость определяется в случае стандартизации МИ, например, при включении МИ в фармакопеи.

A.3 Избирательность (специфичность)

A.3.1 Испытания по оценке избирательности должно проводиться при валидации всех классов МИ.

Способ подтверждения избирательности зависит от задач, для решения которых предназначена данная МИ. Не всегда возможно продемонстрировать, что данная МИ специфична для конкретного определяемого компонента. В таком случае для достижения необходимого уровня избирательности рекомендуется применять сочетание двух или более МИ.

А.3.2 Испытания на подлинность

А.3.2.1 Испытания на подлинность должны обеспечивать возможность различать соединения, имеющие сходную структуру. Избирательность МИ подтверждается путем сравнения результатов испытаний образцов, содержащих известный определяемый компонент (например, приготовленных с использованием СО), и образцов не содержащих данный компонент. Возможно проведение дополнительных испытаний на подлинность для структурно сходных или химически родственных веществ определяемому компоненту. Выбор таких веществ, способных повлиять на результаты, должен иметь правильное научное обоснование с рассмотрением возможных последствий.

А.3.3 Количественное определение и испытания на примеси

Для различных методов разделения при подтверждении избирательности должен быть аналогичный подход.

А.3.3.1 При подтверждении избирательности для МИ с использованием метода хроматографического разделения следует представлять репрезентативные хроматограммы с надлежащим указанием индивидуальных компонентов.

В случае неудовлетворительного разделения избирательность подтверждается путем разделения двух наиболее близко элюируемых компонентов. Например, избирательность может быть определена путем сравнения результатов испытания определяемого компонента в образце с добавлением и без добавления определяемого вещества или потенциально мешающих веществ. Избирательность может быть также подтверждена анализом образцов (проб), подвергнутых и не подвергнутых стрессовым испытаниям. Возможно проведение контрольного опыта по 3.15.

А.3.3.2 При использовании нестандартного метода количественного определения следует применять другие МИ для подтверждения избирательности всего комплекса методик испытания. Например, если количественное определение проводят титриметрическим методом, то можно совмещать количественное определение и соответствующее испытание на примеси.

А.3.3.3 При наличии образцов примесей определение избирательности МИ состоит в следующем:

а) для МИ количественного определения (класс С) необходимо подтверждение избирательности в присутствии примесей (или вспомогательных веществ); практически это осуществимо добавлением в чистые вещества (фармацевтическую субстанцию или лекарственное средство) примесей (или вспомогательных веществ) в определенной концентрации и последующим доказательством того, что присутствие данных веществ не влияет на результат количественного определения;

б) при испытаниях на чистоту (класс D) избирательность может быть подтверждена посредством добавления в фармацевтическую субстанцию или лекарственное средство примесей в определенных концентрациях и доказательства разделения этих примесей друг от друга и других компонентов образца.

При отсутствии образцов примесей определение избирательности определяемых компонентов состоит в следующем:

а) при отсутствии образцов примесей или продуктов разложения избирательность МИ по классу D подтверждается сравнением результатов испытания образцов (проб), содержащих примеси или продукты разложения, предлагаемой и другой хорошо изученной методики, например фармакопейного метода или другой валидированной МИ. В данное исследование целесообразно включать образцы (пробы), хранившиеся в соответствующих стрессовых условиях (воздействие света, тепла, влажности, кислотнo-основной гидролиз и окисление);

б) при количественном определении для МИ по классу С следует сравнивать два результата испытаний (валидируемой и другой методики);

в) при испытании на примеси для МИ по классу В следует сравнивать профили примесей (валидируемой и другой методики).

Примечание – Профиль примесей – описание динамики разложения при стрессовых испытаниях идентифицируемых и неидентифицированных примесей, присутствующих в лекарственном средстве (фармацевтической субстанции).

Для доказательства соответствия пика определяемого компонента только одному компоненту могут быть проведены исследования на чистоту пиков (например, использование диодно-матричного детектирования, масс-спектрометрии).

А.4 Устойчивость (робастность)

А.4.1 Устойчивость является показателем надежности МИ при изменении условий работы или окружающей среды (которые, тем не менее, совместимы с нормальными условиями).

А.4.2 Оценка устойчивости проводится на этапе разработки МИ.

А.4.3 Влияние условий проведения испытания на результаты анализа должно контролироваться, а текст МИ должен содержать соответствующие предупреждения.

А.4.4 Ниже приведены некоторые факторы, оказывающие влияние на результаты испытаний:

- а) стабильность растворов, используемых в аналитических методах;
- б) время экстракции.

Для жидкостной хроматографии примерами влияющих факторов являются:

- а) изменение рН подвижной фазы;
- б) изменение состава подвижной фазы;
- в) различные колонки (разные серии и поставщики);
- г) температура;
- д) скорость подвижной фазы.

Для газовой хроматографии примерами влияющих факторов являются:

- а) различные колонки (разные серии и поставщики);
- б) температура;
- в) скорость газа-носителя.

А.4.5 Одним из следствий оценки устойчивости является определение серии параметров пригодности системы (например, испытание на разделение), которые обеспечивают корректность МИ во всех случаях ее использования. Оценка устойчивости предопределяет установление ряда параметров пригодности системы.

А.5 Чувствительность

Чувствительность определяется как производная аналитического сигнала по содержанию (концентрации) определяемого компонента.

Для линейной градуировочной характеристики $y = kc + b$ чувствительность выражается значением тангенса угла наклона градуировочной прямой:

$$S = \frac{dY}{dc} = k \quad (1)$$

Чувствительность – характеристика работоспособности МИ в «экстремальных», неблагоприятных для анализа условиях, например определение компонента лекарственного средства при его малом содержании или в узком диапазоне значений, регламентированных фармакопеей (ФС, ВФС).

Показателями чувствительности в области малых содержаний определяемого компонента являются предел обнаружения и предел количественного определения.

А.6 Предел обнаружения

Предел обнаружения соответствует минимальному аналитическому сигналу, значимо превышающему сигнал фона.

При определении предела обнаружения возможны различные подходы.

А.6.1 Визуальная оценка предела обнаружения

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных, так и для инструментальных методов.

Предел обнаружения устанавливается путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого компонента и определения того минимального содержания, при котором он может надежно обнаруживаться.

А.6.2 Оценка предела обнаружения по соотношению сигнал/фон

Этот подход применим только к тем методам измерений, для которых наблюдается фон базовой линии. Определение соотношения сигнал/фон проводится путем сравнения измеряемых сигналов от образцов с известными низкими концентрациями и контрольных образцов и установления минимальной концентрации, при которой определяемый компонент может быть надежно обнаружен. Для оценки предела обнаружения приемлемой считается величина отношения сигнал/фон от 3:1 до 2:1.

А.6.3 Оценка предела обнаружения по стандартному отклонению сигнала и наклону калибровочной прямой

Предел обнаружения (ПО) может быть выражен как:

$$ПО = 3,3 \cdot \sigma/S, \quad (2)$$

где σ – стандартное отклонение сигнала;

S – тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Тангенс угла наклона S определяется из калибровочной прямой для определяемого компонента. Оценка стандартного отклонения σ может быть осуществлена несколькими способами:

а) по стандартному отклонению для контрольного опыта.

Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого количества контрольных образцов, не содержащих определяемого компонента, и вычисляют стандартное отклонение;

б) по калибровочной прямой.

Необходимо проанализировать специальную калибровочную прямую, построенную для образцов с содержанием определяемого компонента, близким к пределу обнаружения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение регрессионной прямой или стандартное отклонение точки пересечения с осью Y (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

А.6.4 Значение предела обнаружения представляют с указанием метода, использованного для его определения. Значение предела обнаружения обычно выражается в значениях концентрации определяемого компонента в образце (пробе), например в мкг/мл. Если определение предела обнаружения основывается на визуальной оценке или оценке соотношения сигнал/фон, то представление соответствующих хроматограмм считается достаточным для его обоснования.

Если значение предела обнаружения получено путем вычислений или экстраполяции, то эта оценка должна быть подтверждена посредством независимого испытания требуемого количества образцов с содержанием определяемого компонента на пределе обнаружения или в близком к нему диапазоне.

Могут быть приемлемы и другие подходы, отличающиеся от перечисленных выше.

А.7 Предел количественного определения

Предел количественного определения – характеристика МИ количественного определения соединений, содержание которых в образцах (пробах) является очень низким. Предел количественного определения используется в основном для определения примесей и/или продуктов разложения.

Для установления предела количественного определения возможны различные подходы.

А.7.1 Визуальная оценка предела количественного определения

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных методов, так и для инструментальных.

Предел количественного определения обычно устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого компонента и оценкой того минимального содержания, при котором определяемый компонент может быть количественно определен с приемлемой правильностью и прецизионностью.

А.7.2 Оценка предела количественного определения по соотношению сигнал/фон

Этот подход применим только к тем методам измерений, для которых наблюдается фон базовой линии. Определение соотношения сигнал/фон проводится путем сравнения измеряемых сигналов от образцов с известными низкими концентрациями и контрольных образцов и установления минимальной концентрации, при которой определяемый компонент может быть надежно определен количественно. Обычное соотношение сигнал/фон составляет 10:1.

А.7.3 Оценка предела количественного определения по стандартному отклонению сигнала и наклону калибровочной прямой

Предел количественного определения (ПКО) может быть выражен как:

$$\text{ПКО} = 10 \cdot \sigma/S, \quad (3)$$

где σ – стандартное отклонение сигнала;

S – тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Тангенс угла наклона S может быть определен из калибровочной прямой для определяемого компонента. Оценка стандартного отклонения σ может быть осуществлена несколькими способами:

а) по стандартному отклонению для контрольного опыта.

Стандартное отклонение для контрольного опыта получают при измерении величины аналитического сигнала для требуемого количества контрольных образцов и вычисляют стандартное отклонение;

б) по калибровочной прямой.

Следует проанализировать специальную калибровочную прямую, построенную для образцов с содержанием определяемого компонента, близким к пределу количественного определения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение регрессионной прямой или стандартное отклонение точки пересечения с осью Y (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

А.7.4 Значение предела количественного определения представляют с указанием метода, использованного для его определения

Значение предела количественного определения должно быть впоследствии подтверждено анализом требуемого количества образцов с содержанием определяемого компонента на пределе количественного определения или в близком к нему диапазоне.

Могут быть приемлемы и другие подходы, отличающиеся от перечисленных выше.

А.8 Линейность

А.8.1 Линейная зависимость должна быть определена в пределах диапазона применения МИ по А.9.

А.8.2 Линейная зависимость предлагаемой МИ может быть подтверждена непосредственно при испытании серии образцов, полученных путем разбавления исходного раствора или с использованием растворов, приготовленных путем точного взвешивания компонентов лекарственного средства. Концентрации (количества) определяемого компонента в образцах должны перекрывать требуемый диапазон применения МИ.

А.8.3 Линейность оценивается визуально по графику зависимости сигнала как функции концентрации или количества определяемого компонента. Полученные результаты должны быть обработаны подходящими статистическими методами, например путем вычисления регрессионной линии методом наименьших квадратов. При отсутствии линейности данные испытаний следует подвергнуть математическому преобразованию до проведения регрессионного анализа. В некоторых случаях ни при каких математических преобразованиях линейность не наблюдается. В таких случаях аналитический сигнал должен быть описан соответствующей функцией концентрации (количества) определяемого компонента в образце (пробе).

А.8.4 Для подтверждения линейности должны быть определены и представлены: коэффициент корреляции, точка пересечения с осью Y , тангенс угла наклона линии регрессии и остаточная сумма квадратов отклонений. Должен быть приложен график со всеми данными.

А.8.5 Для определения линейности должны быть испытаны как минимум 5 концентраций. Другие подходы должны быть обоснованы.

А.9 Диапазон применения

А.9.1 Диапазон применения зависит от назначения МИ и определяется при изучении линейности.

А.9.2 Диапазон применения устанавливается подтверждением того, что МИ имеет приемлемую степень линейности, правильности и прецизионности при анализе образцов (проб) с содержанием (количеством) определяемого компонента в диапазоне применения МИ или на его наибольшем и наименьшем значениях.

СТБ 1436-2004

А.9.3 Приведенные ниже рекомендации по установлению диапазона применения МИ следует рассматривать как минимально допустимые:

а) для количественного определения фармацевтической субстанции или лекарственного средства: 80 – 120 % заданной концентрации;

б) для однородности дозирования: 70 – 130 % заданной концентрации, если для лекарственного средства не обоснован более широкий диапазон;

в) для испытаний на растворимость, распадаемость: ± 20 % от значения, регламентированного НД;

г) для определения примесей: от значения концентрации, в которой примесь обычно обнаруживается, до 120 % от регламентированного содержания. Для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический эффект, предел обнаружения по А.6 и предел количественного определения по А.7 должны соответствовать тому уровню, на котором эти примеси должны контролироваться. При проведении валидации МИ на содержание примесей необходимо в процессе выполнения работы рассмотреть диапазон применения, внутри которого находится предполагаемый предел регламентирования примесей.

д) при совместном испытании на примеси и количественном определении с использованием только СО с максимальной степенью чистоты диапазон применения должен быть линейным от обнаруживаемой концентрации примесей до 120 % от указанного содержания для количественного определения.

Приложение Б
(рекомендуемое)

Форма плана валидации

Наименование предприятия _____

План валидации № _____

Валидация МИ _____

Наименование МИ _____

Заказчик _____

План составлен (должность, ФИО) _____ Дата _____

Согласован (должность, ФИО) _____ Дата _____

Утвержден (должность, ФИО) _____ Дата _____

Цель

Документированно подтвердить данными по валидации, что вновь разработанные или существующие МИ удовлетворяют установленным требованиям.

Предназначение

Вид валидации по 4.3.

Подлежит проведению в связи с по 4.4 – 4.5.

Основные стадии проведения валидации по 6.

Обязанности

Научный руководитель разработки составляет и утверждает общий план и план валидации.

Ответственный исполнитель детально планирует работу по валидации, осуществляет контроль за проведением испытаний и проверяет полноту сведений в рабочей документации.

Исполнитель, прошедший курс обучения, осуществляет валидационные испытания и фиксирует получаемую информацию в полном объеме.

Материалы, оборудование, нормативная документация

Указать перечень используемых средств измерения, материалов, растворов, вспомогательных и других технических средств со ссылкой на НД.

Представить документальное подтверждение о том, что подлежащее использованию оборудование прошло аттестацию, калибровку или поверку.

Порядок действий

Выполнение процесса

Указать:

а) условия проведения испытаний;

б) перечень влияющих факторов на достоверность и правильность результатов измерения согласно СТБ ИСО/МЭК 17025;

СТБ 1436-2004

в) перечень аналитических характеристик по 5.8, подлежащих определению и критерию приемлемости;

г) перечень и последовательность проведения вспомогательных и основных аналитических процедур (приготовление титрованных растворов, рабочих стандартных растворов, анализируемых проб, проверка пригодности системы и др.);

д) требования к обработке и форме представления полученных данных.

Проведение оценки результатов испытаний

Комплект документов по валидации должен содержать достаточный объем информации для доказательства полноты проведенных испытаний.

При выборе из двух и более методов испытаний приводят экспериментальные данные, оценку показателей точности (правильности и прецизионности) для каждого из методов испытаний и их сравнение по критериям Стьюдента и Фишера [9].

Ниже приведен ориентировочный перечень вопросов по определению аналитических характеристик, количество которых для конкретной МИ определяется по 5.8, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы.

В зависимости от специфики валидируемой МИ могут быть введены дополнительные критерии или осуществлен другой подход к оценке данных.

1 Правильность:

а) соответствуют ли результаты испытаний пробы, приготовленной из СО, результатам испытаний анализируемой пробы?

б) какова степень результативности анализа по выявлению определяемого компонента в любом образце при контроле на примеси (класс В или класс D)?

в) какую наименьшую концентрацию примеси, специально вводимой в образец, может обнаружить данный метод испытаний?

г) наблюдается ли корреляция между результатами данного метода испытаний и данными другой методики?

2 Прецизионность:

а) как изменяется относительное стандартное отклонение, если проба анализируется повторно?

б) можно ли утверждать, что относительное стандартное отклонение $\leq 5\%$?

в) имеются ли данные по воспроизводимости? Наблюдается ли между ними корреляция?

3 Избирательность:

а) позволяет ли данный метод испытаний идентифицировать и количественно определить содержание определяемого компонента в каждой анализируемой пробе?

б) наблюдается ли негативное влияние других соединений с аналогичной структурой?

в) наблюдается ли негативное влияние любых других соединений?

г) можно ли идентифицировать все пики на хроматограмме или же дифференцировать их как не относящиеся к определяемому компоненту?

д) были ли проанализированы образцы, подвергнутые стрессовым испытаниям? Наблюдалось ли негативное влияние продуктов разложения?

4 Устойчивость:

а) является ли данный метод измерений эффективным при разных условиях проведения (реактивы из разных источников, различные операторы, различные дни анализа)?

б) изменения каких параметров метода испытаний (по А.4.4) оказывают влияние на результаты анализа?

в) удалось ли доказать воспроизводимость МИ на примере испытаний образцов из нескольких серий?

5 Чувствительность:

а) при каком минимальном изменении содержания определяемого компонента в образце можно зарегистрировать изменение выходного сигнала?

6 Предел обнаружения:

а) какое минимальное содержание определяемого компонента в пробе можно обнаружить качественно?

б) на основании какого метода (по А.6.1 – А.6.3) минимальное содержание обнаружено?

7 Предел количественного определения:

- а) каково минимальное содержание определяемого компонента в образце, которое можно определить количественно?
- б) на основании какого метода (по А.7.1 – А.7.3) произведено количественное определение?

8 Линейность:

- а) приводят ли результаты испытаний серии растворов, приготовленных из СО, к линейной зависимости? Какой коэффициент корреляции?
- б) является ли наклон прямой, построенный по результатам испытаний растворов, приготовленных разбавлением исходного образца таким же, как и наклон прямой, построенный по результатам испытаний растворов, приготовленных путем растворения точно взвешенных навесок СО?
- в) носит ли график зависимости фактора отклика от концентрации определяемого компонента линейный характер?
- г) какое математическое преобразование применялось при отсутствии линейной зависимости? Какой зависимостью выражается аналитический сигнал как функция содержания определяемого компонента?

9 Диапазон применения:

- а) какова область надежных данных по данной МИ?
- б) входят ли в данный диапазон измерений пробы, содержащие неизвестные концентрации определяемого компонента (например, нестабильные пробы или образцы, подвергнутые стрессовым испытаниям)?
- в) является ли приемлемой линейность, правильность и прецизионность измерений по данной МИ в пределах 80 – 120 % от испытываемой концентрации?
- г) были ли использованы по меньшей мере пять концентраций для доказательства линейности?

По данным плана валидации составляют отчет о валидации МИ, в котором должна содержаться следующая информация:

- а) градуировочные графики с данными, оцененными по А.8.3 – А.8.4;
- б) характерные хроматограммы с идентификацией определяемых компонентов;
- в) характерные хроматограммы с указанием не идентифицированных примесей;
- г) результаты испытаний в форме таблицы, математические расчеты и статистическая обработка результатов испытаний;
- д) сопоставление и вывод о степени соответствия полученных данных установленным критериям приемлемости;
- е) данные о выявленных проблемах, об отклонении параметров с описанием степени их влияния на достоверность результатов испытания, принятые корректирующие действия;
- ж) выводы о правильности МИ как по результатам исследования в отдельности, так и по дублирующим исследованиям (повторным или параллельным);
- з) рекомендации;
- и) пример по оценке неопределенности измерений по валидированной МИ и шаблон таблицы бюджета неопределенности [10], [11].

Приложение В
(информационное)

Библиография

- [1] Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. (2000) ICH Harmonised Tripartite Guideline, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
- [2] Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology. ICH Q2A /III/5626/94
- [3] Recommendation. General Plan of Validation. Installation Qualification and Operational Qualification (PIC) Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): PIC/S, July 2001
- [4] Validation of Analytical Procedures: Methodology/ ICH Q2B /CGMP/ICH/281/95
- [5] Validation of Analytical Procedures used in the Examination of Pharmaceutical Materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty second Report. Geneva, World Health Organization, 1992:117-121(WHO Technical Report Series, № 823)
- [6] Analytical Procedures and Methods Validation. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 08/29/2000, CMC
- [7] Validation of Chromatographic Methods. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). November 1994, CMC 3
- [8] Руководство ВОЗ по требованиям GMP – Надлежащей практике организации производства. Часть 2. Валидация. WHO/VSQ/97.02
- [9] Государственная фармакопея (ГФ), одиннадцатое издание, выпуск 1
- [10] Руководство по применению СТБ ИСО МЭК 17025 «Оценка неопределенности в измерениях», Белорусский государственный институт метрологии, 2003 г.
- [11] «Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях», Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК, Второе издание, Санкт-Петербург, 2002 г.

Ответственный за выпуск И.А.Воробей

Сдано в набор 22.04.2004. Подписано в печать 29.04.2004. Формат бумаги 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Ариал. Печать ризографическая. Усл. печ. л. 2,9. Уч.- изд. л. 1,83 Тираж экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение
НП РУП «Белорусский государственный институт стандартизации и сертификации (БелГИСС)»
Лицензия ЛВ № 231 от 04.03.2003. Лицензия ЛП № 408 от 25.07.2000
220113, г. Минск, ул. Мележа, 3.