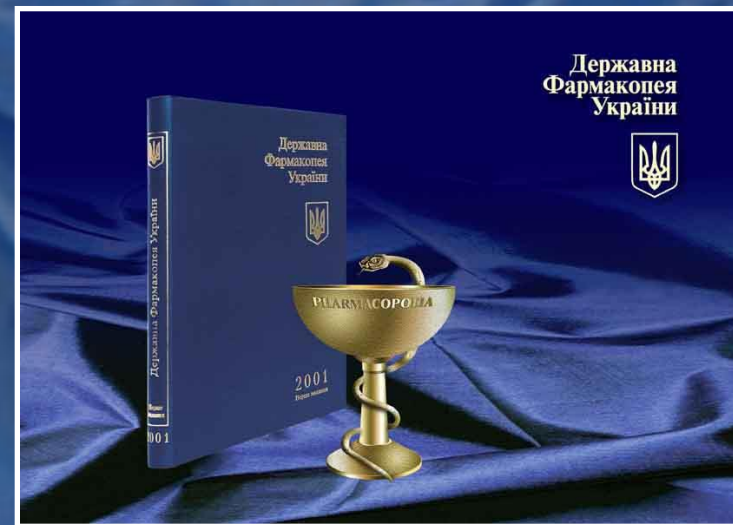


Проект актуалізованої загальної статті 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» для ДФУ 2.2



Державна
Фармакопея
України



*Гризодуб О.І., науковий керівник проекту
«Державна Фармакопея України»*

Учасники роботи над проектом 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту (ХімСтат)

Розробники:

Гризодуб О.І., д. хім. н., професор

Леонтьєв Д.А., д. фарм. н., с.н.с.

Дмітрієва М.В., к. фарм. н., с.н.с.

Воловік Н.В., к. фарм. н.

Рецензенти:

Підпружников Ю.В., д. фарм. н., професор

Євтіфєєва О.А., д. фарм. н., професор

Рекомендовано до включення в ДФУ 2.2:

Котов А.Г., зав. Відділом ДФУ, д. фарм. н., с.н.с.



Причини актуалізації загальної статті 5.3.N.1. *ХімСтат* в ДФУ 2.2

Національна стаття *ХімСтат* була введена в ДФУ 1.1 (2004 р.) і з того часу пор практично не актуалізувалася. В тексті, введеному до ДФУ 2.0, були лише виправлені помилки і внесені деякі несуттєві зміни. За цей час ФЦ були розвинуті валідація, метрологічне забезпечення, ФСЗ, ППТ, але вони йшли паралельно з *ХімСтат* і іноді навіть суперечили йому.

Докорінна актуалізація *ХімСтат* вимагала формування відповідної концепції. Така концепція була, в цілому, сформована після закінчення робіт над створенням теоретичної бази валідації аналітичних методик, створення нової концепції ФСЗ ДФУ в ДФУ 2.1, узагальнення метрологічного забезпечення фармацевтичного аналізу і професійного тестування.



Основні принципи актуалізації загальної статті 5.3.N.1. *ХімСтат*

1. *ХімСтат* має відображати особливості контролю якості саме фармацевтичної продукції.
2. *ХімСтат* має бути статистичним підґрунтям статті 5.3.N.2. *Валідація аналітичних методик і випробувань і національних частин статей 5.12. Стандартні зразки, 2.2.46. Методи хроматографічного розділення, 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях тощо, а також ППТ.*
3. *ХімСтат* має бути статистичним підґрунтям метрологічного забезпечення фармацевтичного аналізу.
4. *Хімстат* повинен містити необхідні приклади.



1. ВИБІРКА

1.2. Перевірка однорідності вибірки. Виключення значень варіант, що випадають

1.2.3. Загальні зауваження щодо ідентифікації варіант, що випадають



2. Метрологічні характеристики методики аналізу

- 2.1. Представлення метрологічних характеристик
- 2.2. Формулювання аналітичної задачі
- 2.3. Особливості контролю якості лікарських засобів за показником «Кількісне визначення»
 - 2.3.1. Загальні положення
 - 2.3.2. Доказовий підхід
 - 2.3.3. Підтверджуючий підхід
- 2.4. Оцінка значущості систематичної похибки
 - 2.4.1. Статистична значущість систематичної похибки
 - 2.4.2. Практична значущість систематичної похибки
 - 2.4.2.1. Принцип незначущості
 - 2.4.2.2. Критерій практичної незначущості систематичної похибки



6. Інтерпретація результатів аналізу

- 6.1. Оцінка збіжності результатів паралельних випробувань
- 6.2. Забезпечення якості результатів
 - 6.2.1. Кваліфікація мірного посуду
 - 6.2.2. Придатність хроматографічної системи
- 6.3. Гарантія якості продукції
 - 6.3.1. Метрологічно атестована методика
 - 6.3.2. Валідована методика
 - 6.3.3. Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць
- 6.4. Оцінка результатів тестування
 - 6.4.1. Розрахунок метрологічних характеристик міжлабораторної вибірки
 - 6.4.2. Оцінка якості результатів учасників тестування
 - 6.4.3. Внутрішньолабораторне тестування
 - 6.4.4. Зовнішнє тестування
 - 6.4.4.1. Використання метрологічних характеристик самої вибірки
 - 6.4.4.2. Використання максимально припустимої невизначеності методики аналізу
 - 6.4.4.2.1. Наявність загальної систематичної похибки результатів учасників
 - 6.4.4.2.2. Загальна характеристика якості результатів учасників



8. Приклади

8.7. Забезпечення якості результатів

8.7.1. Кваліфікація градуйованих піпеток місткістю 5 мл

8.8. Гарантуючі допуски

8.8.1. Метрологічно атестована методика

8.8.2. Валідована методика

8.8.3. Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць

8.8.4. Граничні допуски вмісту за специфікацією для дозованих одиниць

8.9. Оцінка результатів тестування

8.9.1. Внутрішньолабораторне тестування персоналу за результатами верифікації градуйованої піпетки місткістю 5 мл

8.9.2. Зовнішнє тестування: визначення вмісту домішки В лінкоміцину в субстанції лінкоміцину методом ВЕРХ



Виключено

Розділ 8. «Послідовна схема статистичного аналізу результатів хімічних вимірів» виключений з 5.3.N.1. ХімСтат ДФУ 2.2 як такий, що **суперечить загальним вимогам** до методик контролю якості лікарських засобів



2.3. Особливості контролю якості ЛЗ....: вплив факторів неоднорідності

Контроль якості лікарських засобів має низку особливостей, які відрізняють його від аналізу інших об'єктів:

ГЛЗ є неоднорідними за концентраціями діючих речовин. У випадку дозованих лікарських засобів (таблетки, капсули, супозиторії тощо) ця неоднорідність регламентується вимогами статті 2.9.40. *Однорідність дозованих одиниць.*

Зокрема, фактори неоднорідності призводять до того, що статистично незначуща різниця між результатами кількісного визначення двох наважок порошку розтертих таблеток ГЛЗ може сягати майже 5%. Тобто отриманий в експерименті довірчий інтервал характеризує **тільки збіжність результатів** і може не вміщувати генеральне середнє.



2.3. Особливості контролю якості ЛЗ...: максимально припустима невизначеність

Якість лікарських засобів регламентується вимогами монографії фармакопеї або специфікації виробника. Концентрації речовин, що аналізуються за ними, у випадку симетричного двобічного нормування повинні знаходитися в межах $100 \pm B$.

Згідно підходу Фармакопеї, ці **допуски повинні вміщувати в собі всі фактори варіабельності** – як технологічні (зокрема, фактори неоднорідності), так і аналітичні (зокрема, невизначеність аналітичної методики).

Фармакопея у відповідних загальних і окремих статтях встановлює загальні вимоги до мірного посуду, реактивів, аналітичного обладнання, стандартних зразків тощо. Ці вимоги, разом з урахованими вимогами специфікації, визначають максимально припустиму невизначеність методики ($max\Delta_{As}$). Якщо лабораторія проводить контроль якості лікарського засобу у відповідності до цих вимог (тобто з невизначеністю аналізу не вище $max\Delta_{As}$), то **отримані нею результати не можуть бути поставлені під сумнів**. Незважаючи на те, що в іншій лабораторії результати можуть бути отримані зі значно меншою невизначеністю.



2.3.2. Доказовий підхід

Цей підхід застосовний до ГЛЗ і деяких субстанцій.

Вихідні припущення. Невизначеність методики аналізу не є визначальною при встановленні допусків вмісту компонента, що аналізується. Зокрема, для ГЛЗ визначальними є технологічні фактори. Загальна сума інших компонентів (в субстанціях – це домішки, в ГЛЗ – домішки і допоміжні речовини) не контролюється.

Ціль методики аналізу. Визначити, чи знаходяться (умовні) концентрації в межах, що регламентуються. Для того, щоб це довести, необхідно використати методику аналізу, невизначеність якої суттєво менша за ці межі.

При використанні принципу незначущості, згідно співвідношенню (2.6), максимальна невизначеність методики аналізу $\max\Delta_{As}$ повинна відповідати нерівності:

$$\max\Delta_{As} \leq 0.32 \times B,$$

де B – допуски вмісту.



2.3.3. Підтверджуючий підхід

Цей підхід застосовується звичайно для кількісного визначення субстанцій і сьогодні є офіційним методом ЄФ/ДФУ.

Вихідні припущення. Всі домішки відомі і контролюються монографією або специфікацією (М/С). Межі вмісту основної речовини в субстанції встановлюються на підставі максимально припустимих вмісту домішок ($\sum \delta_{\text{дом}}$) і невизначеності методики аналізу ($\max \Delta_{As}$). Тому верхній допуск вмісту основної речовини в субстанції V_{High} визначається тільки $\max \Delta_{As}$, тобто

$$\max \Delta_{As} \leq V_{\text{High}} .$$

Вимоги. Результати кількісного визначення повинні знаходитися в межах допусків М/С. Вихід за ці допуски (якщо $\sum \delta_{\text{дом}}$ в межах М/С) свідчить про те, що субстанція виробляється за технологією, яка не контролюється М/С.

Ціль методики аналізу. Підтвердити, що вміст основної речовини **значуще не відрізняється** від інтервалу $[(100 - \sum \delta_{\text{дом}})\%, 100 \%]$. В цьому випадку кількісне визначення, фактично, виконує роль ідентифікації.

Підтверджуючий підхід є основним підходом в належних практиках. Усі метрологічні питання вирішуються на стадії валідації процесу, а при рутинному контролі підтверджується, що параметри процесу відповідають необхідним критеріям. Це дозволяє значно спростити контроль процесу.



2.4.2.1. Принцип незначущості

Довірчий інтервал Δ_2 є значущим на рівні $p\%$ (незначущим на рівні $100 - p\%$) у порівнянні з довірчим інтервалом Δ_1 , якщо сумарний довірчий інтервал Δ_{pooled} перевищує Δ_1 не більше, ніж на $p\%$, тобто виконується нерівність:

$$\Delta_{pooled} = \sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2} \leq \left(1 + \frac{p}{100}\right) \times \Delta_1.$$

Можна задаватися будь-яким рівнем значущості p . В аналітичній практиці звичайно використовують рівень значущості $p = 5\%$ (тобто рівень незначущості 95%). В цьому випадку рішенням цього співвідношення буде нерівність:

$$\max \Delta_{As} \leq 0.32 \times B.$$

Ця нерівність є основним співвідношенням принципу незначущості при формуванні критеріїв прийнятності валідаційних характеристик (див. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань).



2.4.1, 2.4.2.2. Статистична і практична незначущість систематичної похибки

Якщо відома справжня концентрація μ , а в експерименті отримано значення X з довірчим інтервалом Δ_X , то можна говорити про систематичну похибку $\delta = |X - \mu|$. **Систематична похибка δ є статистично значущою**, якщо виконується нерівність

$$\delta > \Delta_X.$$

Чим менше довірчий інтервал Δ_X , (тобто чим точніше методика), тим більш статистично значущою є систематична похибка δ . Тобто, чим гірше методика, тим менш помітною є систематична похибка.

Систематична похибка δ є практично незначущою для вирішення поставленої аналітичної задачі, якщо виконується нерівність:

$$\delta \leq 0.32 \times \max \Delta_{As}$$

Використання критерію практичної незначущості систематичної похибки вільно від тих недоліків, які має застосування принципу статистичної незначущості.



8.7.1. Кваліфікація градуйованої піпетки місткістю 5 мл

Об'єми: 1, 2, 3, 4 і 5 мл, які охоплюють весь діапазон піпетки.

Методика. Піпетку заповнювали водою до відповідного об'єму і виливали в зважену конічну колбу, яку потім знову зважували. За різницею встановлювали масу води, яку перераховували на фактичну місткість піпетки. Операцію повторювали ще 4 рази. Для кожного об'єму розраховували стандартне відхилення. Всі п'ять отриманих стандартних відхилень об'єднували (s_p). Об'єднане число ступенів свободи $\nu_p = 20$.

Вихідні дані. $T = 19.5^\circ\text{C}$, $\rho(\text{вода}) = 0.99833$ г/мл.

Вимоги ISO для градуйованих 5 мл піпеток класів A і AS: відхилення (ΔV) фактичного об'єму від номінального для кожної позначки має бути:

$$\Delta V \leq \max \Delta_{ISO} = 0.030 \text{ мл.}$$

Вимоги до невизначеності кваліфікації (Δ_{verif}):

$$\Delta_{verif} \leq \max \Delta_{verif} = 0.32 \times 0.030 = 0.0096 \text{ мл.}$$

Фактичне значення Δ_{verif} розраховували за рівнянням (6.3), де покладали: $n = 5$, $\nu_p = 20$, $t(95\%, 20) = 1.724$.



Результати проведення кваліфікації піпеток з однією позначкою об'ємом 5 мл

Номинал. об'єм мл	Маса, г	Фактич. об'єм, V мл	Середнє з 5 вимірів \bar{V} , мл	Стандарт. відхилення S_{verif} мл	$ \Delta V $ мл ≤ 0.030
1.0	0.99125 ...	0.99291 ...	0.99548	0.0029	0.0045
2.0	1.98778 ...	1.99111 ...	1.99885	0.0066	0.0011
3.0	2.98138 ...	2.98637 ...	2.98830	0.0050	0.0117
4.0	3.98943 ...	3.99610 ...	3.99732	0.0087	0.0027
5.0	4.99238 ...	5.00073 ...	5.00558	0.0049	0.0056
Об'єднане стандартне відхилення $s_p =$				0.0060	
$\Delta_{verif} = 1.724 \times 0.00595 / \sqrt{5} =$				0.0046 ≤ 0.0096	



8.9.1. Внутрішньолабораторне тестування персоналу

Проведення внутрішньолабораторного тестування персоналу доцільно поєднати з кваліфікацією піпеток. При цьому виконання вимог до довірчого інтервалу кваліфікації є підтвердженням відповідності учасника тестування вимогам атестації.

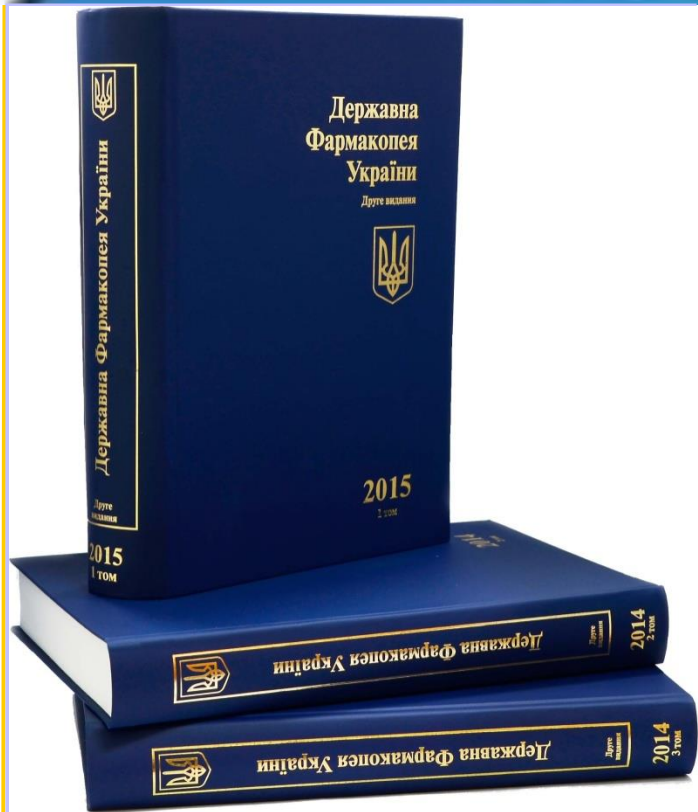
Зокрема, у випадку кваліфікації градуйованої піпетки місткістю 5 мл було отримано:

$$\Delta_{verif} = 0.0046 < \max \Delta_{verif} = 0.0096.$$

Як видно, виконуються вимоги до Δ_{verif} .

Таким чином, учасник внутрішньолабораторного тестування відповідає вимогам атестації.





Дякую за увагу!

