

## 5.3.N.2. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ

### ЗМІСТ

#### A. ВИМОГИ ІСН

##### 1. ТЕРМІНИ І ВИЗНАЧЕННЯ

- 1.1. Вступ
- 1.2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації
- 1.3. Валідаційні характеристики і вимоги
- 1.4. Глосарій
  - 1.4.1. Аналітична методика
  - 1.4.2. Специфічність
  - 1.4.3. Правильність
  - 1.4.4. Прецизійність
    - 1.4.4.1. Збіжність
    - 1.4.4.2. Внутрішньолабораторна прецизійність
    - 1.4.4.3. Відтворюваність
  - 1.4.5. Межа виявлення
  - 1.4.6. Межа кількісного визначення
  - 1.4.7. Лінійність
  - 1.4.8. Діапазон застосування
  - 1.4.9. Робасність

##### 2. МЕТОДОЛОГІЯ

- 2.1. Вступ
- 2.2. Специфічність
  - 2.2.1. Ідентифікація
  - 2.2.2. Кількісне визначення і випробування на домішки
    - 2.2.2.1. Зразки домішок наявні
    - 2.2.2.2. Зразки домішок відсутні
- 2.3. Лінійність
- 2.4. Діапазон застосування
- 2.5. Правильність
  - 2.5.1. Кількісне визначення
    - 2.5.1.1. Субстанції
    - 2.5.1.2. Готові лікарські засоби
  - 2.5.2. Домішки (кількісний вміст)

2.5.3. Представлення даних, яке рекомендується

- 2.6. Прецизійність
  - 2.6.1. Збіжність
  - 2.6.2. Внутрішньолабораторна прецизійність
  - 2.6.3. Відтворюваність
  - 2.6.4. Представлення даних, яке рекомендується
- 2.7. Межа виявлення
  - 2.7.1. Візуальне оцінювання
  - 2.7.2. Відношення «сигнал/шум»
  - 2.7.3. Використання стандартного відхилення сигналу і нахилу калібрувальної прямої
  - 2.7.4. Представлення даних, яке рекомендується
- 2.8. Межа кількісного визначення
  - 2.8.1. Візуальне оцінювання
  - 2.8.2. Відношення «сигнал/шум»
  - 2.8.3. Використання стандартного відхилення сигналу і нахилу калібрувальної прямої
  - 2.8.4. Представлення даних, яке рекомендується
- 2.9. Робасність
- 2.10. Перевірка придатності системи

#### B. РЕКОМЕНДАЦІЇ ТЕХНІЧНОГО КЕРІВНИЦТВА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

##### 3. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

- 3.1. Оптичне обертання (2.2.7)
  - 3.1.1. Вступ
  - 3.1.2. Ідентифікація
  - 3.1.3. Випробування
- 3.2. Ультрафіолетова спектрофотометрія (2.2.25)
  - 3.2.1. Ідентифікація
  - 3.2.2. Випробування на граничний вміст домішок
  - 3.2.3. Кількісне визначення
- 3.3. Неінструментальні граничні випробування
  - 3.3.1. Зовнішній вигляд розчину (2.2.1 і 2.2.2)

- 3.3.2. Кислотність і лужність
  - 3.3.3. Випробування на допустимі межі вмісту аніонів і катіонів (2.4)
  - 3.4. Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23)
    - 3.4.1. Специфічність
    - 3.4.2. Калібрування
    - 3.4.3. Ефекти матриці
    - 3.4.4. Межа виявлення і межа кількісного визначення (метод, який ґрунтується на стандартному відхиленні сигналу контрольного досліду)
  - 3.5. Розділювальні методи
    - 3.5.1. Тонкошарова хроматографія (2.2.27)
    - 3.5.2. Рідинна хроматографія (2.2.29)
      - 3.5.2.a. Ідентифікація
      - 3.5.2.b. Випробування на граничний вміст домішок
      - 3.5.2.c. Кількісне визначення
    - 3.5.3. Газова хроматографія (2.2.28)
      - 3.5.3.a. Ідентифікація
      - 3.5.3.b. Випробування на граничний вміст домішок
      - 3.5.3.c. Придатність хроматографічної системи
      - 3.5.3.d. Кількісне визначення
      - 3.5.3.e. Ідентифікація і контроль залишкових розчинників (2.4.24)
  - 3.6. Визначення води напівмікрометодом (2.5.12)
  - 3.7. Об'ємне титрування (2.5.11, 2.2.19, 2.2.20)
  - 3.8. Ідентифікація пептидів методом ядерного магнітного резонансу (2.2.64)
- C. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ: СТАНДАРТИЗОВАНІ ПРОЦЕДУРИ ВАЛІДАЦІЇ КІЛЬКІСНИХ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**
- 4. **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ У ВАРІАНТІ МЕТОДУ СТАНДАРТУ**
    - 4.1. Нормалізовані координати
    - 4.2. Процедура і діапазон
    - 4.3. Дослідження лінійності
    - 4.4. Критерії прийнятності валідаційних характеристик аналітичної методики
  - 4.4.1. Критерії прийнятності повної відносної невизначеності методики аналізу  $\Delta_{As}$
  - 4.4.2. Правильність. Статистична і практична незначущість систематичної похибки
  - 4.4.3. Критерії прийнятності лінійної залежності
    - 4.4.3.1. Залишкове стандартне відхилення  $SD_0$
    - 4.4.3.2. Коефіцієнт кореляції
    - 4.4.3.3. Вільний член. Статистична і практична незначущість
    - 4.4.3.4. Межа виявлення ( $DL$ ) і межа кількісного визначення ( $QL$ )
  - 4.4.4. Внутрішньолабораторна прецизійність
  - 4.4.5. Дослідження стабільності розчинів
    - 4.4.5.1. Спектрофотометричний аналіз
    - 4.4.5.2. Хроматографічний аналіз
  - 4.4.6. Специфічність
    - 4.4.6.1. Хроматографічні методики
    - 4.4.6.2. Спектрофотометричні методики
      - 4.4.6.2.1. Оптичні характеристики домішок відомі
      - 4.4.6.2.2. Оптичні характеристики домішок невідомі
- 4.5. Прогноз повної невизначеності методики кількісного визначення
  - 4.5.1. Хроматографічний аналіз
  - 4.5.2. Спектрофотометричний аналіз
- 4.6. Передача методики
  - 4.6.1. Критерії прийнятності
- 5. КОНТРОЛЬ ВМІСТУ ДОМІШОК У ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ХРОМАТОГРАФІЧНИМИ МЕТОДАМИ**
- 5.1. Межа виявлення ( $DL$ )
  - 5.2. Межа кількісного визначення ( $QL$ )
  - 5.3. Діапазон
  - 5.4. Вимоги до невизначеності аналітичної методики
  - 5.5. Специфічність

- 5.6. Робасність, придатність хроматографічної системи
    - 5.6.1. Стабільність досліджуваних розчинів
  - 5.7. Лінійність
  - 5.8. Правильність і прецизійність
- 6. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАРІАНТІ КАЛІБРУВАЛЬНОГО ГРАФІКА**
- 6.1. Загальні зауваження
  - 6.2. Калібрувальна пряма
  - 6.3. Кількість точок калібрувального графіка
  - 6.4. Нормалізовані координати
  - 6.5. Діапазон дослідження лінійності
  - 6.6. Повна невизначеність методики і її складові
  - 6.7. Критерії специфічності методики
  - 6.8. Валідаційні критерії в методі стандарту
  - 6.9. Валідаційні критерії в методі калібрувального графіка
    - 6.9.1. Підхід 1: припущення незначущості невизначеності калібрування
    - 6.9.2. Підхід 2: невизначеність калібрування дорівнює невизначеності методики аналізу зразка
  - 6.9. Критерії оцінювання правильності і прецизійності (збіжності) результатів аналізу модельних сумішей
    - 6.9.1. Систематична похибка
    - 6.9.2. Прецизійність (збіжність) результатів
  - 6.10. Критерії придатності системи
  - 6.11. Межа виявлення ( $DL$ ) і межа кількісного визначення ( $QL$ )
  - 6.12. Внутрішньолабораторна прецизійність
- 7. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАРІАНТІ МЕТОДУ ПОКАЗНИКА ПОГЛИНАННЯ**
- 7.1. Загальне рівняння для повної невизначеності методики аналізу
  - 7.2. Нормалізовані координати
  - 7.3. Специфічність
  - 7.4. Діапазон
  - 7.5. Невизначеність кінцевої аналітичної операції
- 7.6. Невизначеність пробопідготовки
  - 7.7. Невизначеність градування
    - 7.7.1. Невизначеність, спричинена відхиленням калібрувальної прямої від прямої пропорційності ( $\delta_{line}$ )
    - 7.7.2. Невизначеність показника поглинання ( $\delta_A$ )
  - 7.8. Правильність і прецизійність МПП
  - 7.9. Критерії лінійності
    - 7.9.1. Залишкове стандартне відхилення  $SD_0$
    - 7.9.2. Коефіцієнт кореляції
    - 7.9.3. Вільний член лінійної залежності
    - 7.9.4. Межа виявлення ( $DL$ ) і межа кількісного визначення ( $QL$ )
  - 7.10. Дослідження стабільності розчинів
  - 7.11. Прогноз повної невизначеності методики кількісного визначення
  - 7.12. Внутрішньолабораторна прецизійність
- 8. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПІД ЧАС ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ IN VITRO**
- 8.1. Метрологічні вимоги до вивчення профілів розчинення *in vitro*
  - 8.2. Аналітичний діапазон, число точок прямої і модельні розчини
  - 8.3. Вимоги до лінійності
  - 8.4. Межа кількісного визначення ( $QL$ )
  - 8.5. Специфічність
  - 8.6. Метрологічні характеристики результатів
    - 8.6.1. Правильність
    - 8.6.2. Збіжність результатів
    - 8.6.3. Внутрішньолабораторна прецизійність
- 9. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ ТИТРУВАННЯ**
- 9.1. Загальні положення
  - 9.2. Рекомендації під час проведення рутинного титрометричного аналізу
  - 9.3. Постановка завдання
  - 9.4. Вимоги до чистоти зразків, використовуваних для проведення валідації
  - 9.5. Нормалізовані координати
  - 9.6. Діапазон
  - 9.7. Критерії лінійності
    - 9.7.1. Систематична похибка

- 9.7.2. Залишкове стандартне відхилення
- 9.7.3. Коефіцієнт кореляції
- 9.7.4. Межа виявлення (*DL*) і межа кількісного визначення (*QL*)
- 9.7.5. Правильність і прецизійність

#### 10. КОНТРОЛЬ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

- 10.1. Постановка завдання
- 10.2. Відмінність між граничними і кількісними випробуваннями
- 10.3. Максимально допустима невизначеність методики аналізу
- 10.4. Межа виявлення
- 10.5. Методика і діапазон
  - 10.5.1. Метод стандарту
  - 10.5.2. Метод стандартних добавок
- 10.6. Специфічність: вплив заважальних піків субстанції і розчинника
  - 10.6.1. Вплив залишків ЗР
  - 10.6.2. Вплив домішок у розчиннику і випробовуваній речовині
    - 10.6.2.1. Метод стандартних добавок
    - 10.6.2.2. Метод стандарту
- 10.7. Вимоги до лінійності
  - 10.7.1. Метод стандарту
    - 10.7.1.1. Коефіцієнт кореляції
    - 10.7.1.2. Вимоги до вільного члена
  - 10.7.2. Метод стандартних добавок
    - 10.7.2.1. Коефіцієнт кореляції
    - 10.7.2.2. Вимоги до вільного члена
- 10.8. Правильність і прецизійність
- 10.9. Робасність
  - 10.9.1. Стабільність досліджуваних розчинів
- 10.10. Придатність системи

#### 11. ОСОБЛИВОСТІ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

- 11.1. Що таке сумарні препарати
- 11.2. Невизначеність поняття «концентрація»
- 11.3. Різниця між розробкою аналітичної методики і її валідацією
- 11.4. Діапазон застосування і допуски вмісту для сумарних препаратів

- 11.5. Правильність
- 11.6. Специфічність
- 11.7. Лінійність
  - 11.7.1. Проблеми дослідження лінійності під час проведення кількісного визначення сумарних препаратів
  - 11.7.2. Нормалізовані координати
  - 11.7.3. Діапазон і кількість точок прямої для побудови калібрувального графіка
  - 11.7.4. Модельні суміші, їх аналіз і розрахунки
    - 11.7.4.1. Розрахунки для методу стандарту
- 11.8. Валідаційні критерії
  - 11.8.1. Невизначеність калібрувального графіка
  - 11.8.2. Невизначеність випробовуваного зразка в методі калібрувального графіка
  - 11.8.3. Невизначеність випробовуваного зразка в методі стандарту
  - 11.8.4. Внутрішньолабораторна прецизійність
  - 11.8.5. Загальні зауваження щодо валідації методик кількісного визначення лікарської рослинної сировини
    - 11.8.5.1. Недостатність вимог фармакопейних монографій на лікарську рослинну сировину для стандартизації виробництва фармацевтичних рослинних препаратів
    - 11.8.5.2. Критерії прийнятності кількісного вмісту цільових БАР
    - 11.8.5.3. Проблема вмісту цільової групи БАР

#### 12. ОСОБЛИВОСТІ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ АФІ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

##### ПРИКЛАДИ

##### ПРИКЛАД 1

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАБЛЕТОК АМБРОКСОЛУ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Об'єкт дослідження

Завдання

Матеріали і реактиви

Аналітичне обладнання

Валідаційні критерії (у нормалізованих координатах)

- П.1.1. Методики аналізу, що валідуються
- П.1.2. Специфічність
- П.1.3. Модельні розчини, виконання вимірювань і розрахунки
- П.1.4. Внутрішньолабораторна прецизійність
- П.1.5. Дослідження стабільності
- П.1.6. Результати і їх обговорення
  - П.1.6.1. Специфічність
  - П.1.6.2. Лінійність
  - П.1.6.3. Межа виявлення і межа кількісного визначення
  - П.1.6.4. Прецизійність і правильність
    - П.1.6.4.1. Збіжність і правильність
    - П.1.6.4.2. Внутрішньолабораторна прецизійність
  - П.1.6.5. Стабільність розчинів у часі
  - П.1.6.6. Прогноз повної невизначеності аналітичної методики
    - П.1.6.6.1. Прогноз невизначеності пробопідготовки
    - П.1.6.6.2. Повна невизначеність аналітичної методики
  - П.1.6.7. Робасність

#### ПРИКЛАД 2

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК У СУБСТАНЦІЇ ЦЕФУРОКСИМУ НАТРІЄВОЇ СОЛІ

Об'єкт дослідження

Аналітичне обладнання

- П.2.1. Методика аналізу, що валідуються
  - П.2.1.1. Супровідні домішки
  - П.2.1.2. Кількісне визначення
  - П.2.1.3. Завдання і валідаційні критерії
- П.2.2. Специфічність і робасність
  - П.2.2.1. Специфічність
  - П.2.2.2. Дослідження стабільності розчинів
- П.2.3. Модельні розчини, виконання вимірювань і розрахунки

П.2.4. Результати і їх обговорення

- П.2.4.1. Придатність хроматографічної системи
- П.2.4.2. Специфічність
- П.2.4.3. Стабільність розчинів у часі
- П.2.4.4. Лінійність
- П.2.4.5. Збіжність і правильність
- П.2.4.6. Межа кількісного визначення і межа виявлення

#### ПРИКЛАД 3

##### ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗА В ПРЕПАРАТІ GESTICARE МЕТОДОМ АТОМНО-АБСОРБЦІЙНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ У ВАРІАНТІ КАЛІБРУВАЛЬНОГО ГРАФІКА

Об'єкт дослідження

Завдання

Обладнання

Методика аналізу, що валідуються

Діапазон калібрування

- П.3.1. Перевірка специфічності
- П.3.2. Перевірка лінійності
- П.3.3. Аналіз модельних сумішей
- П.3.4. Внутрішньолабораторна прецизійність
- П.3.5. Загальні висновки щодо валідації ААС-методики

#### ПРИКЛАД 4

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ПРЕДНІЗОЛОНУ МЕТОДОМ МПП

Об'єкт дослідження

Завдання

Методика аналізу, що валідуються

- П.4.1. Кваліфікація обладнання
  - П.4.1.1. Кювети
  - П.4.1.2. Правильність оптичної густини
  - П.4.1.3. Збіжність оптичної густини з вийманням кювет
  - П.4.1.4. Граничний рівень розсіяного світла
  - П.4.1.5. Вимоги до розчинників
- П.4.2. Валідація методики кількісного визначення субстанції преднізолону

- П.4.2.1. Вимоги до повної граничної невизначеності результатів аналізу ( $max \Delta_{As}$ )
- П.4.2.2. Прогноз невизначеності пробопідготовки ( $\Delta_{Sp}$ )
- П.4.2.3. Прогноз повної невизначеності результатів аналізу ( $\Delta_{As}$ )
- П.4.2.4. Оцінювання специфічності
- П.4.2.5. Робасність
- П.4.2.6. Лінійність
- П.4.2.7. Правильність і прецизійність
- П.4.2.8. Внутрішньолабораторна прецизійність

#### ПРИКЛАД 5

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПІД ЧАС ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ ТАБЛЕТОК «L-ТИРОКСИН»

- П.5.1. Об'єкт дослідження
- П.5.2. Характеристика субстанції
- П.5.3. Вибір середовищ розчинення
- П.5.4. Аналітична методика
- П.5.5. Дослідження лінійності
- П.5.6. Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності

#### ПРИКЛАД 6

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ТАУРИНУ МЕТОДОМ ІНДИКАТОРНОГО КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРУВАННЯ

- П.6.1. Методика
- П.6.2. Чистота субстанції, використовуваної для проведення валідації
- П.6.3. Стандартизація титранту
- П.6.4. Номінальний об'єм титрування
- П.6.5. Вплив індикатора
- П.6.6. Об'єм контрольного досліду
- П.6.7. Наважки для дослідження лінійності
- П.6.8. Нормалізовані координати
- П.6.9. Лінійна залежність
- П.6.10. Межа виявлення і межа кількісного визначення

#### ПРИКЛАД 7

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТОЛУОЛУ Й ІЗОПРОПАНОЛУ В СУБСТАНЦІЇ ФЕНСУКЦИНАЛУ

- П.7.1. Методика аналізу, що валідується
- П.7.2. Приготування модельних розчинів і розчинів порівняння
- П.7.3. Результати хроматографування
- П.7.4. Результати і їх обговорення
  - П.7.4.1. Збіжність паралельних інжекцій
  - П.7.4.2. Специфічність
  - П.7.4.3. Лінійність і межа виявлення
  - П.7.4.4. Правильність і прецизійність

#### ПРИКЛАД 8

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ВУГЛЕВОДІВ У КДЦШ

- П.8.1. Об'єкт дослідження
- П.8.2. Методика визначення вмісту вуглеводів, що валідується
- П.8.3. Побудова калібрувальної прямої
- П.8.4. Аналіз модельних сумішей препарату
  - П.8.4.1. Специфічність
  - П.8.4.2. Приготування й аналіз модельних розчинів препарату
  - П.8.4.3. Внутрішньолабораторна прецизійність

#### ПРИКЛАД 9

##### ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ МОКСИФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ПРОМИВНИХ ВОДАХ І НА ПОВЕРХНІ ОБЛАДНАННЯ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ

- П.9.1. Об'єкт дослідження
- П.9.2. Методики аналізу, що валідуються
  - П.9.2.1. Визначення вмісту моксифлоксацину гідрохлориду в пробах промивних вод
  - П.9.2.2. Визначення вмісту моксифлоксацину гідрохлориду на 1 дм<sup>2</sup> поверхні обладнання
- П.9.3. Валідаційні характеристики і критерії прийнятності

- П.9.3.1. Специфічність
- П.9.3.2. Робасність
- П.9.3.3. Ступінь вилучення
- П.9.3.4. Лінійність. Збіжність і правильність
- П.9.3.5. Межа виявлення і межа кількісного визначення
- П.9.3.6. Внутрішньолабораторна прецизійність

#### А. ВИМОГИ ІСН<sup>(1)</sup>

У цьому розділі описуються процедури, застосовувані для валідації випробувань<sup>(2)</sup>, які включаються до монографій Фармакопеї. До цих випробувань належать ідентифікація, інструментальні і неінструментальні випробування для контролю домішок і кількісне визначення. Вимоги до валідації випробування залежать від його типу і застосовуваного аналітичного методу.

## 1. ТЕРМІНИ І ВИЗНАЧЕННЯ

### 1.1. ВСТУП

У цій статті обговорюються валідаційні характеристики аналітичних методик, які включаються до реєстраційних дос'є, що подаються в межах ЄС, США і Японії. Ця стаття не намагається охопити випробування, які можуть вимагатися під час реєстрації експорту або імпорту в інших країнах. Крім того, ця стаття є сукупністю термінів і їх визначень і не призначена для представлення інструкцій про те, як потрібно проводити валідацію. Ці терміни і визначення призначені для узгодження тих розбіжностей, які часто існують між різними фармакопеями і регуляторними органами ЄС, США і Японії.

Мета валідації аналітичної методики полягає в демонстрації того, що вона придатна для свого передбачуваного застосування. Валідаційні характеристики, які застосовуються для ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення, підсумовані в Табл. 1.1. Валідація інших аналітичних методик може обговорюватися в наступних доповненнях до цієї статті.

(1) Текст ІСН (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) прийнятий і затверджений у 1994 р. Взятий із «Технічного керівництва з розробки монографій» Європейської Фармакопеї (Technical Guide for the Elaboration of monographs. 8th Edition. — European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. — 2022. — 78 р.).

(2) Випробування — це аналітична методика у сукупності з вимогами до одержуваних за нею результатів. Результатом проведення випробувань є відповідь на питання, відповідає чи ні лікарський засіб зазначеним вимогам.

## 1.2. АНАЛІТИЧНІ ВИПРОБУВАННЯ І МЕТОДИКИ, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ВАЛІДАЦІЇ

Питання валідації аналітичних методик розглядаються для 4 найбільш використовуваних типів аналітичних методик:

- випробувань на ідентифікацію;
- кількісних випробувань для визначення домішок;
- випробувань на граничний вміст<sup>(3)</sup> для контролю домішок;
- кількісних випробувань для визначення діючої речовини та інших компонентів (наприклад, консервантів) у субстанціях і готових лікарських засобах.

Хоча є багато інших аналітичних випробувань, наприклад таких як «Розчинення» або «Розмір частинок», вони не розглядаються в цій статті. Валідація цих випробувань також важлива, як і описаних тут, і може розглядатися в наступних доповненнях.

### Стисла характеристика випробувань, що обговорюються в цій статті

- *Випробування на ідентифікацію* призначені для підтвердження справжності аналізованої речовини в зразку. Зазвичай це досягається шляхом порівняння якихось властивостей (наприклад, спектральних характеристик, хроматографічної поведінки, хімічної реакційної здатності тощо) випробовуваного і стандартного зразків.
- *Випробування, призначені для контролю домішок*, можуть бути як кількісними, так і граничними. Призначення обох випробувань — характеризувати чистоту зразка. Для валідації кількісних і граничних випробувань необхідні різні валідаційні характеристики.
- *Кількісне визначення*, призначене для визначення аналізу у випробовуваному зразку. У контексті цієї статті випробування на кількісне визначення являє собою кількісне визначення головного компонента(ів) в лікарській субстанції. Подібні ж валідаційні характеристики застосовні і до готових лікарських засобів. Такі самі валідаційні характеристики можуть бути застосовані до методик кількісного визначення, пов'язаних з іншими випробуваннями (наприклад, у випробуванні «Розчинення»).

## 1.3. ВАЛІДАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ І ВИМОГИ

Набір досліджуваних валідаційних характеристик залежить від призначення аналітичної методики.

Типові валідаційні характеристики:

- правильність;
- прецизійність;
  - збіжність;
  - внутрішньолабораторна прецизійність;

(3) Випробування на граничний вміст — це такі випробування, які регламентують вміст домішок не вище якогось встановленого рівня.