

5.3.N.2. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ

A. ВИМОГИ ICH¹

У цьому розділі описуються процедури, застосовувані для валідації випробувань², які включаються до монографій Фармакопеї. До цих випробувань належать ідентифікація, інструментальні і неінструментальні випробування для контролю домішок і кількісне визначення. Вимоги до валідації випробування залежить 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 досьє, 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.

1.2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації

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

¹ Текст ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) прийнятий і затверджений у 1996 р. Взятий із «Технічного керівництва з розробки монографій» Європейської Фармакопеї (Technical Guide for the Elaboration of monographs. 7th Edition. — European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. — 2015. — 74 p.).

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.

- випробувань на ідентифікацію;
- кількісних випробувань для визначення домішок;
- випробувань на граничний вміст³ 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 описані тут, і можуть 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 аналіту в випробуваному 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;

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

- прецизійність;
 - збіжність;
 - внутрішньолабораторна прецизійність;
- специфічність;
- межа виявлення;
- межа кількісного визначення;
- лінійність;
- діапазон застосування.

Визначення кожної із цих валідаційних характеристик наведено в Глосарії. У Табл. 1.1 представлені валідаційні характеристики, які вважаються найбільш важливими для різних типів аналітичних випробувань. Цей перелік треба розглядати як типовий для зазначених випробувань (аналітичних методик). Можливі виключення мають розглядатися для кожного конкретного випадку. Як правило, на стадії розробки методики вивчається також валідаційна характеристика «робасність».

Повторне проведення валідації може бути потрібне в таких випадках:

- зміна в синтезі лікарської субстанції;
- зміна в складі готового лікарського засобу;
- зміна в аналітичній методиці.

Обсяг проведення повторної валідації визначається специфікою змін. Повторна валідація може бути потрібна і в інших випадках.

Таблиця 1.1

Валідаційні характеристики, які розглядаються для різних випробувань і методик

Типи аналітичних методик				
Характеристики	Ідентифікація	Випробування на домішки		Кількісне визначення
		Кількісні	Граничні	Розчинення, визначення вмісту/активності
Правильність	-	+	-	+
Прецизійність: Збіжність Внутрішньолаборато		+	-	+

рна прецизійність		+*		+*
Специфічність**	+	+	+	+
Межа виявлення	-	***	+	-
Межа кількісного визначення	-	+	-	-
Лінійність	-	+	-	+
Діапазон застосування	-	+	-	+

«-» — характеристика зазвичай не досліджується;

«+» — характеристика зазвичай досліджується;

* — у тих випадках, коли проводиться дослідження відтворюваності, дослідження внутрішньолабораторної прецизійності не вимагається;

** — брак специфічності випробування можна компенсувати іншим (іншими) додатковим(и) випробуванням(и);

*** — може бути потрібна в деяких випадках.

1.4. Глосарій

1.4.1. Аналітична методика (analytical procedure) — це спосіб проведення аналізу, тобто детальний виклад усіх операцій, необхідних для виконання випробування. Вона включає в себе опис підготовки випробовуваних зразків, стандартів, реактивів; опис використовуваного обладнання із зазначенням параметрів; умови одержання калібрувальних кривих; використання розрахункових формул тощо.

1.4.2. Специфічність (specificity) — здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів, які можуть бути в зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладання, допоміжні речовини тощо.

Брак специфічності випробування може бути компенсований іншим (іншими) додатковими випробуваннями.

Специфічність для різних типів випробувань означає таке:

- Ідентифікація — доказ того, що ідентифіковано саме аналізовану речовину.

- Випробування на домішки — доказ того, що кожне випробування на домішки дозволяє однозначно характеризувати вміст домішок у зразку (наприклад, випробування «Супровідні домішки», «Важкі метали», «Вміст залишкових кількостей органічних розчинників» тощо).
- Кількісне визначення (вміст або активність) — доказ того, що методика дозволяє правильно і з відповідним ступенем прецизійності встановити вміст або активність саме аналізованої речовини в зразку.

1.4.3. *Правильність (trueness, accuracy)* характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за цією методикою.

1.4.4. *Прецизійність (precision)* аналітичної методики виражає ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірювань, виконаних за цією методикою на різних пробах того самого однорідного зразка. Прецизійність може розглядатися на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність і відтворюваність.

Прецизійність необхідно вивчати на вірогідно однорідних аутентичних зразках. Однак, якщо однорідний зразок одержати неможливо, то можна використовувати його розчин або модельні суміші.

Прецизійність аналітичної методики зазвичай характеризують дисперсією, стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань.

1.4.4.1. *Збіжність (repeatability)* характеризує прецизійність методики в разі її виконання в тих самих умовах (зокрема, тим самим аналітиком або групою аналітиків) протягом невеликого проміжку часу.

1.4.4.2. *Внутрішньолабораторна прецизійність (intermediate precision)* характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання тощо.

1.4.4.3. *Відтворюваність (reproducibility)* характеризує прецизійність у міжлабораторному експерименті. Зазвичай використовується для стандартизації методології.

1.4.5. *Межа виявлення (detection limit)* аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини в зразку, яка може бути виявлена (при цьому не обов'язково має бути визначене точне значення).

1.4.6. *Межа кількісного визначення (quantitation limit)* аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини в зразку, яка може

бути кількісно визначена з потрібною правильністю і прецизійністю. Межа кількісного визначення є валідаційною характеристикою методик кількісного визначення малих концентрацій речовин у зразку і розглядається переважно під час визначення домішок і/або продуктів розкладання.

1.4.7. Лінійність (linearity) — це здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини в зразку.

1.4.8. Діапазоном застосування (range) аналітичної методики є інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини в зразку (включно з цими концентраціями), для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність.

1.4.9. Робастність (robustness) — це міра здатності аналітичної методики не зазнавати впливу малих задаваних (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робастність є показником надійності методики під час її використання у звичайних умовах.