

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

Відповідно до вимог Належної виробничої практики для валідації процедури очищення технологічного обладнання необхідно використовувати методика кількісного визначення залишків АФІ, а також мийних і/або дезінфікуювальних речовин. Валідація таких методик може бути проведена відповідно до концепції ДФУ з урахуванням специфіки завдання. Методики визначення залишкових кількостей АФІ за призначенням подібні до методик визначення супровідних домішок у лікарських засобах (визначення в низьких концентраціях). Однак водночас відсутня складна матриця, яка характерна для кількісного визначення у фармацевтичних субстанціях. Як і для методик визначення супровідних домішок, вимоги до $\max \Delta_{As}$ не можуть бути встановлені на підставі самих специфікацій, що можна легко зробити для двобічних допусків вмісту для кількісного визначення в лікарських препаратах.

Найбільш доцільним можна вважати обґрунтування, що спирається на надійність ухвалення рішення про якість. Таке обґрунтування може бути отримано зважаючи на розгляд взаємозв'язку межі виявлення (DL) / межі кількісного визначення (QL) і гранично допустимої концентрації аналіту (ГДК).

У документах ІСН рекомендується такий підхід до оцінки DL і QL , що заснований на вивченні лінійності:

$$DL = 3.3 \times \sigma / S \text{ і } QL = 10 \times \sigma / S, \quad (12.1)$$

де σ — стандартне відхилення сигналу (наприклад, залишкове стандартне відхилення); S — тангенс кута нахилу калібрувальної прямої.

Оцінка ґрунтується на підході IUPAC/ISO і виходить з оцінювання ризику отримання помилково позитивного (α) або помилково негативного (β) результату. Якщо $\alpha = \beta = 5\%$ (що відповідає загальноприйнятому у фармації рівню надійності 95% ; використовується значення однобічного квантиля для нормального розподілу $t = 1.645$), то це дає зазначені вище коефіцієнти 3.3 і 10 для оцінювання DL і QL відповідно.

Методика перестає бути надійною, якщо DL / QL є дуже близькими до ГДК. Раціонально взяти:

граничні випробування: $DL / \text{ГДК} \geq 1/2$ (**50 %**); (12.2)

кількісні випробування: $QL / \text{ГДК} \geq 1/3$ (**33 %**). (12.3)

У нормалізованих координатах (див. розділ 4.1) $\Delta_{As} = t \times \sigma / S$ (як 100% беруть ГДК). Об'єднуючи (12.1) та (12.2), одержуємо:

граничні випробування: $\max \Delta_{As} \leq 16\%$; (12.4)

кількісні випробування: $\max \Delta_{As} \leq 5 \%$. (12.5)

Зазначимо, що такі самі рекомендації були одержані для фармакопейних методик визначення супровідних домішок ~~виходячи з~~ на підставі іншого обґрунтування.

Типовий приклад проведення валідації методик визначення залишків АФІ наведений у *Прикладі 9*.