2.3.15.0. ВНЕДРЕНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК

Общая фармакопейная статья приводится для информации. В статье предложен подход к внедрению фармакопейных методик, в процессе которого проводится подтверждение их пригодности в реальных условиях применения в испытательной лаборатории. В соответствии с данным подходом термин «верификация» обозначает исключительно экспериментальную часть подтверждения пригодности фармакопейной методики.

Описанный подход действителен только при его применении в соответствии с принципами, изложенными в разделе 1. Общие сведения, включая подходящие системы качества. Допускается использование других подходов для подтверждения пригодности фармакопейной методики для конкретного испытуемого образца.

Данная статья распространяется на все типы аналитических методик, приведенных в частных фармакопейных статьях.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакопейные методики являются валидированными в соответствии с принятой научной практикой и действующими рекомендациями по аналитической валидации (раздел *1. Общие сведения,* общая фармакопейная статья *2.3.14.0. Валидация аналитических методик*). Поэтому валидация при их выполнении не требуется, если не указано иное. Однако, как следует из раздела *1. Общие сведения*, пользователь должен оценить, подходит ли и в какой степени подходит фармакопейная методика для подтверждения соответствия требованиям частных и общих фармакопейных статей и систем качества, то есть подтвердить пригодность фармакопейной методики для данного испытуемого образца в реальных условиях испытательной лаборатории. В процессе подтверждения пригодности фармакопейной методики может понадобиться проведение ее верификации.

Подтверждение пригодности фармакопейных методик является ответственностью их пользователя, а его результат должен быть документально описан для получения разрешения уполномоченного органа. Для понимания и выполнения фармакопейных методик в прописанном виде пользователи должны иметь соответствующие опыт, знания и подготовку.

ПРОЦЕСС ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

Процесс внедрения фармакопейной методики состоит из двух этапов.

Начальным этапом процесса является оценка возможности выполнения фармакопейной методики перед первым использованием в испытательной лаборатории. Целью такой оценки является определение не собственных возможностей методики, а выявление любых факторов, связанных со сложностью методики и фактическими лабораторными условиями, которые могут оказать влияние на выполнение методики.

Если такие факторы выявлены, следующим этапом процесса является верификация, осуществляемая для оценки характеристик эффективности аналитической методики (ХЭАМ), которые считаются значимыми, например, правильности и прецизионности.

При вступлении в силу фармакопейной статьи с измененной аналитической методикой требуется повторно провести процесс подтверждения ее пригодности.

ЭТАП 1. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

Соответствие ХЭАМ назначению фармакопейной методики обычно подтверждают в ходе ее валидации. Оценка возможности выполнения фармакопейной методики имеет целью выявление критических факторов, связанных с фактическими условиями ее применения в испытательной лаборатории и способных повлиять на нее. Такие факторы могут включать следующее (но не ограничиваться ими):

- состав испытуемого образца;
- сложность пробоподготовки;
- реактивы, необходимые для выполнения методики;
- лабораторное оборудование, необходимое для выполнения методики;
- лабораторные условия.

Оценку проводят в сочетании с положениями, изложенными в частных и соответствующих общих фармакопейных статьях, например, требованиями к пригодности и другими проверками достоверности проводимого испытания.

В результате проведенной оценки возможны следующие выводы:

1. Если никакие факторы не выявлены как критические, фармакопейная методика может использоваться в испытательной лаборатории без дополнительной верификации.
2. Если выявленные факторы являются критическими, фармакопейная методика может использоваться в испытательной лаборатории при условии проведения верификации для оценки влияния выявленных критических факторов на выбранные ХЭАМ.

Объем работ по верификации может зависеть от сложности аналитической методики, требуемого оборудования, природы испытуемого образца и т.д. Как правило, верификация не требуется для простых методик испытания (например, потеря в массе при высушивании, сульфатной золы, качественные реакции и т.п.) и инструментальных определений (например, измерение pH, показателя преломления и т.п.).

ЭТАП 2. ВЕРИФИКАЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

Цель верификации состоит в экспериментальном подтверждении пригодности фармакопейной методики для данного испытуемого образца в реальных условиях испытательной лаборатории.

Если в результате оценки возможности выполнения методики (этап 1) выявляется необходимость верификации, выбирают ХЭАМ, требующие проверки в зависимости от предполагаемого назначения аналитической методики. Рекомендации по выбору соответствующих ХЭАМ содержатся в таблице 2.3.15.0.-1 и данном разделе общей фармакопейной статьи.

Таблица 2.3.15.0.-1. – *ХЭАМ, рекомендуемые для верификации в зависимости от предполагаемого назначения аналитической методики*

Предполагаемое назначение / **ХЭАМ**	**Идентификация**	**Испытания на чистоту (примеси)**		**Количественное определение: - содержание/активность - растворение (только измерение)**	**Другие количественные испытания**
		Испытание на предельное содержание	**Количественное испытание**		
Правильность	o	o	o	♦	♦
Прецизионность: – повторяемость – промежуточная прецизионность	 o o	 o o	 • ♦	 • ♦	 • ♦
Специфичность / Селективность	♦	•	•	•	♦
Чувствительность	o	•	•	o	♦
Линейность	o	o	o	♦	♦
Диапазон применения (аналитическая область)	o	o	o	♦	♦
Устойчивость (робастность)	o	o	♦	♦	♦

Обозначения: • – характеристика, подлежащая экспериментальной проверке; ♦ – характеристика, подлежащая экспериментальной проверке, если на нее влияют критические факторы, связанные с фактическими условиями применения аналитической методики в испытательной лаборатории; o – характеристика, обычно не используемая для целей верификации.

Для оценки методики в соответствии с ее предполагаемым назначением составляется план верификации, основанный на данных таблицы 2.3.15.0.-1. В план верификации следует включать проверку критических ХЭАМ вместе с соответствующими критериями приемлемости, определенными пользователем. Критерии приемлемости верификации могут быть определены с помощью подхода, аналогичного используемому при валидации аналитической методики, и должны соответствовать пределам, установленным для испытуемого образца. Соответствие предварительно установленным критериям приемлемости подтверждает возможность внедрения фармакопейной методики для данного испытуемого образца.

В некоторых случаях испытания, предписанные для подтверждения пригодности аналитических методик в частной и (или) соответствующей общей фармакопейной статье, могут применяться для частичной или полной проверки подходящих ХЭАМ.

Выбор и оценка ХЭАМ

Область применения испытаний, приведенных в разделах *Идентификация*, *Испытания* (например, испытания на примеси) и *Количественное определение* частной фармакопейной статьи, изложена в разделе *1. Общие сведения.*

Прецизионность. Если известно, что при проведении испытаний в разные дни, разными аналитиками, на разном оборудовании и др. существенное влияние изменений на прецизионность маловероятно, более приемлемым является определение повторяемости; в противном же случае более подходящим является определение промежуточной прецизионности.

Специфичность. Оценка специфичности является ключевой в проверке пригодности методики для испытаний фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Аналитическая методика, предназначенная для идентификации лекарственных препаратов, должна быть способна подтвердить подлинность действующего вещества в присутствии вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества могут значительно отличаться у разных производителей и оказывать непосредственное мешающее влияние на методику или вызывать образование примесей, которые не определяются фармакопейной методикой. Кроме того, лекарственные препараты, содержащие различные вспомогательные вещества, в том числе антиоксиданты, буферные агенты или вещества, экстрагируемые из материала упаковки, могут воздействовать на величину открываемости количественного содержания действующего вещества в лекарственном препарате.

Аналогично, приемлемая специфичность хроматографической методики может быть подтверждена соответствием требованиям для величины разрешения при проверке пригодности системы. Однако фармацевтические субстанции разных поставщиков могут иметь различный профиль примесей, который не соответствует фармакопейной методике испытания.

Чувствительность. Чувствительность предназначена для проверки нижнего предела диапазона применения аналитической методики и используется вместо предела обнаружения и предела количественного определения, устанавливаемых в ходе валидации. В случае испытаний на примеси наиболее низким уровнем валидируемого диапазона является порог информирования или неучитываемый предел, который может не совпадать с фактически достигаемым пределом количественного определения аналитической методики.

Устойчивость (робастность). Устойчивость может оцениваться в каждом конкретном случае, если на нее влияют критические факторы, связанные с фактическими условиями использования аналитической методики в испытательной лаборатории.

Другие количественные испытания

Другие количественные испытания (например, испытания физических или химических свойств или определенные испытания, указанные в разделе *Производство* фармакопейной статьи) рассматривают в каждом конкретном случае в зависимости от характера аналитической методики и предела спецификации (например, односторонний или двусторонний предел). Если чувствительность методики является критической, то есть когда предел спецификации близок к нижнему пределу диапазона применения, верификация проводится так же, как и при испытаниях на примеси; в других случаях ее рассматривают аналогично количественному определению. Однако для некоторых испытаний (например, определение размера частиц, кислотного числа или вязкости) специфичность может не требоваться.

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

При неудовлетворительных результатах подтверждения пригодности фармакопейной методики требуется разработать и валидировать другую подходящую методику.

Информация о таком случае сообщается уполномоченному органу и может служить основанием для внесения изменений в фармакопейную методику.