

1

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

2

3 **РУКОВОДСТВО**
4 **по валидации аналитических методик**

5 I. Общие положения

6 1. Введение

7 1. В части I настоящего документа приведен перечень
8 характеристик, подлежащих оценке при валидации аналитических
9 методик и включению в регистрационные досье, подаваемые в
10 уполномоченные органы государств-членов Евразийского
11 экономического союза (далее – государства-члены). Текст части I
12 настоящего документа содержит только перечень терминов и их
13 определений и не является руководством по процедуре валидации
14 аналитических методик. Приведенные в Руководстве по валидации
15 аналитических методик (далее – Руководство) термины и определения
16 призваны устранить разногласия, существующие между
17 уполномоченными органами государств-членов.

18 2. Целью валидации аналитической методики является
19 документированное подтверждение ее пригодности для своего целевого
20 назначения. В таблице приведены характеристики, используемые в
21 испытаниях на идентификацию (в том числе подлинность), контроль
22 примесей и количественного определения.

23 2. Типы аналитических методик, подлежащих валидации

24 3. Валидация аналитических методик проводится в отношении

25 четырех наиболее распространенных типов:

26 – испытания на идентификацию (в том числе подлинность);

27 – испытания для определения количественного содержания
28 примесей (quantitative tests for impurities content);

29 – испытания для определения предельного содержания примесей
30 (limit tests for the control impurities);

31 – количественные испытания (содержание или активность)
32 (quantitative tests of the active moiety) для определения действующего
33 вещества или активной части молекулы в испытуемом образце (пробе)
34 фармацевтической субстанции, лекарственном препарате, иных
35 компонентах лекарственного препарата.

36 4. В настоящем Руководстве не рассматривается валидация
37 аналитических методик для иных видов испытаний, например,
38 испытание на растворение или определение размера частиц
39 (дисперсности) фармацевтической субстанции. Если какие-либо
40 методики не рассмотрены в настоящем Руководстве их также
41 необходимо валидировать.

42 5. Виды испытаний, приведенных в настоящем Руководстве,
43 включают следующие:

44 а) испытания на идентификацию заключаются, как правило, в
45 сравнении свойства (например, спектральных характеристик,
46 хроматографического поведения, химической активности и т.д.)
47 испытуемого и стандартного образцов.

48 б) испытания на примеси делятся на испытание для определения
49 их количественного содержания и испытание их предельного
50 содержания в пробе. И те, и другие направлены на правильное описание
51 показателей чистоты пробы. Требования к валидации методик
52 количественного определения отличаются от таковых для методик на

53 предельное содержание примесей;

54 в) методики количественного определения направлены на
55 измерение содержания определяемого вещества в испытуемом образце.

56 В целях настоящего документа под количественным определением
57 понимается количественное измерение основных компонентов в
58 фармацевтической субстанции. Сходные валидационные параметры
59 применимы в отношении количественного определения действующего
60 вещества или других компонентов в лекарственном препарате. Те же
61 валидационные параметры количественного определения также
62 допускается использовать в других аналитических методиках
63 (например, испытании на растворение);

64 г) назначение аналитических методик должно быть четко
65 определено, так как от этого зависит выбор валидационных
66 характеристик, которые должны быть оценены в ходе валидации.

67 6. Типичные валидационные характеристики, подлежащие оценке,
68 приведены ниже:

69 правильность (accuracy (trueness));

70 прецизионность (precision):

71 повторяемость (repeatability);

72 промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность
73 (intermediate precision);

74 специфичность (specificity);

75 предел обнаружения (detection limit);

76 предел количественного определения (quantitation limit);

77 линейность (linearity);

78 диапазон применения (аналитическая область) (range).

79 7. Каждой из этих валидационных характеристик дано
80 определение в прилагаемом глоссарии. В таблице перечислены

81 наиболее важные валидационные характеристики для валидации
 82 различных типов аналитических методик. Этот перечень следует
 83 рассматривать как типовой при валидации аналитических методик,
 84 возможны исключения, требующие отдельного обоснования
 85 производителем лекарственного средства. Такая характеристика
 86 аналитической методики, как устойчивость (робастность) (robustness),
 87 не приведена в таблице, но ее следует рассматривать на
 88 соответствующем этапе разработки аналитической методики.

89 Таблица

90 Валидационные характеристики для валидации различных типов
 91 аналитических методик

Валидационные характеристики	Тип аналитической методики			
	испытания на идентификацию	испытания на примеси		количественные испытания
		количественное содержание	предельное содержание	- растворение (только измерение) - содержание (активность)
Правильность	–	+	–	+
Прецизионность:				
- повторяемость	–	+	–	+
- промежуточная прецизионность	–	+*	–	+*
Специфичность **)	+	+	+	+
Предел обнаружения	–	–***	+	–
Предел количественного определения	–	+	–	–
Линейность	–	+	–	+
Диапазон применения	–	+	–	+

93

94 Примечание: «–» – данную характеристику не оценивают;

95 «+» – данную характеристику оценивают.

96 * Если определена воспроизводимость, определение промежуточной прецизионности не требуется.

97 ** Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть
 98 компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических
 99

100 методик.

101 *** Может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел обнаружения и
102 нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

103

104 8. Повторная валидация (ревалидация) требуется в следующих
105 случаях (но не ограничивается ими):

106 а) изменение синтеза фармацевтической субстанции;

107 б) изменение состава лекарственного препарата;

108 в) изменение аналитической методики.

109 Повторная валидация может не проводиться, если производителем
110 представлено соответствующее обоснование. Объем повторной
111 валидации зависит от характера изменений.

112 3. Термины и определения

113 9. Для целей настоящего руководства используются понятия,
114 которые означают следующее:

115 «аналитическая методика (analytical procedure)» – под
116 аналитической методикой понимается описание проведения испытания.
117 Аналитическая методика должна подробно описывать
118 последовательность действий, необходимых для выполнения
119 аналитического испытания, включая в себя описание
120 подготовки испытуемых образцов, стандартных образцов, реактивов,
121 использования оборудования, построения градуировочной кривой,
122 используемых расчетных формул и т.д.;

123 «специфичность (specificity)» – способность аналитической
124 методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо
125 от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные
126 вещества, матрица (среда) и др.), присутствующих в испытуемом
127 образце.

128 Недостаточная специфичность одной аналитической методики
129 может быть компенсирована использованием одной или нескольких
130 дополнительных аналитических методик.

131 Специфичность для различных видов испытаний означает
132 следующее:

133 в испытании на идентификацию – подтверждение того, что
134 методика позволяет идентифицировать именно определяемое
135 вещество;

136 в испытании на примеси – подтверждение того, что
137 методика позволяет правильно распознать примеси в образце
138 (например, испытание на родственные соединения, тяжелые металлы,
139 содержание остаточных растворителей и т.д.);

140 в количественных испытаниях – подтверждение того, что
141 методика позволяет установить содержание или активность именно
142 определяемого вещества в образце;

143 «правильность (accuracy, trueness)» – правильность аналитической
144 методики выражает близость между принятым истинным (опорным)
145 значением и полученным значением. Правильность выражают
146 величиной открываемости;

147 «открываемость (извлекаемость) (recovery)» – соотношение между
148 полученным средним и истинным/опорным значениями с учетом
149 соответствующих доверительных интервалов;

150 «прецизионность (precision)» – выражение близости (степени
151 разброса) результатов (значений) между сериями измерений,
152 проведенными на множестве проб, взятых из одной и той же
153 однородной пробы, в предписанных методикой условиях.
154 Прецизионность устанавливается на трех уровнях: повторяемость,
155 промежуточная прецизионность и воспроизводимость.

156 Прецизионность следует устанавливать с использованием
157 однородных аутентичных образцов. В случае невозможности получения
158 однородного образца допускается определение прецизионности
159 с помощью искусственно приготовленных (модельных) образцов
160 или раствора образца.

161 Прецизионность аналитической методики, как правило,
162 выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или
163 коэффициента вариации серии измерений;

164 «повторяемость (repeatability)» – характеризует прецизионность
165 методики при выполнении повторных испытаний в одинаковых
166 рабочих условиях (например, одним и тем же аналитиком или
167 группой аналитиков, на одном и том же оборудовании и с одними и
168 теми же реактивами и т.д.) в течение короткого промежутка времени.
169 Ее также называют прецизионностью внутри методики (intra-assay
170 precision);

171 «промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность
172 (intermediate precision)» – характеризует влияние вариаций внутри
173 лаборатории (разные дни, разные аналитики, разное оборудование,
174 разные серии (партии) реактивов и т.д.) на результаты испытаний
175 отдельных идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии;

176 «воспроизводимость (reproducibility)» – характеризует
177 прецизионность в межлабораторных испытаниях;

178 «предел обнаружения (detection limit)» –наименьшее количество
179 определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено, но
180 не обязательно точно количественно определено;

181 «предел количественного определения (quantitation limit)» –
182 наименьшее количество вещества в образце, которое можно
183 количественно определить с соответствующей прецизионностью и

184 правильностью. Предел количественного определения является
185 необходимой валидационной характеристикой методик, используемых
186 для определения низких содержаний веществ в образце, в частности
187 для определения примесей и (или) продуктов деградации;

188 «линейность (linearity)» – наличие прямо пропорциональной
189 зависимости аналитического сигнала от концентрации (количества)
190 определяемого вещества в образце в пределах диапазона применения
191 (аналитической области) методики;

192 «диапазон применения (аналитическая область) (range)» –
193 интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями
194 (количествами) определяемого вещества в образце (включая эти
195 концентрации), для которого показано, что аналитическая
196 методика имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и
197 линейности;

198 «устойчивость (робастность) (robustness)» – способность
199 аналитической методики быть устойчивой к влиянию небольших
200 задаваемых изменений в условиях выполнения испытания, которая
201 указывает на ее надежность при обычном (стандартном) использовании.

202 II. Методология валидации аналитических методик

203 1. Общих требования к методологии валидации аналитических методик

204 10. Часть II настоящего Руководства является дополнением к
205 части I, в которой приведены характеристики, учитываемые при
206 валидации аналитических методик. Цель части II настоящего
207 Руководства состоит в предоставлении некоторых подходов и
208 рекомендаций для установления различных валидационных
209 характеристик каждой аналитической методики.

210 11. В некоторых случаях (например, доказательство

211 специфичности) для обеспечения качества фармацевтической
212 субстанции или лекарственного препарата может быть использовано
213 сочетание несколько аналитических методик. Кроме того, в документе
214 приведены данные, которые должны быть представлены в
215 регистрационном досье.

216 12. Необходимо представить и проанализировать все
217 соответствующие данные, собранные в ходе валидации, и формулы,
218 использованные для расчета валидационных характеристик.

219 13. Допускается использовать иные подходы, чем те, которые
220 изложены в настоящем руководстве. Выбор процедуры и протокола
221 валидации является ответственностью заявителя. При этом важно
222 помнить, что основная цель валидации аналитической методики состоит
223 в подтверждении пригодности методики для своего целевого
224 назначения. Ввиду своей сложности, подходы к аналитическим
225 методикам для биологических и биотехнологических препаратов, в
226 некоторых случаях, могут отличаться от описанных в настоящем
227 документе.

228 14. На протяжении всего исследования валидационных
229 характеристик следует использовать хорошо охарактеризованные
230 стандартные материалы с документированной чистотой. Необходимая
231 степень чистоты зависит от целевого назначения.

232 15. В соответствии с частью I настоящего Руководства, в
233 отдельных разделах части II рассматриваются различные
234 валидационные характеристики. Расположение разделов части II
235 настоящего Руководства отражает ход процесса разработки и оценки
236 аналитической методики.

237 16. На практике, как правило, экспериментальная работа
238 планируется таким образом, чтобы соответствующие валидационные

239 характеристики изучить одновременно, получая надежные полные
240 данные о возможностях аналитической методики, например,
241 специфичности, линейности, диапазоне применения, правильности и
242 прецизионности.

243 2. Специфичность

244 17. Изучение специфичности необходимо осуществлять в ходе
245 валидации испытаний на идентификацию, примеси и количественное
246 определение. Процедуры подтверждения специфичности зависят от
247 целевого назначения аналитической методики.

248 18. Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для
249 решения которых предназначена данная аналитическая методика.
250 Не во всех случаях удается подтвердить, что аналитическая методика
251 специфична в отношении данного определяемого вещества (полная
252 избирательность). В этом случае рекомендуется сочетание двух или
253 более аналитических методик.

254 2.1. Идентификация

255 19. Удовлетворительные испытания на идентификацию должны
256 обладать способностью различать между собой структурно
257 близкородственные соединения, которые могут присутствовать в пробе.
258 Избирательность аналитической методики может быть подтверждена
259 получением положительных результатов (возможно, путем сравнения с
260 известным стандартным образцом) для образцов, содержащих
261 определяемый компонент, и отрицательных результатов, полученных
262 для образцов, не содержащих его.

263 20. Для подтверждения отсутствия ложноположительных
264 результатов испытание на идентификацию может быть проведено для

265 веществ с близким строением или сопутствующих определяемому
266 веществу.

267 21. Выбор потенциально мешающих проведению испытания
268 веществ должен быть обоснован.

269 2.1.2. Количественное определение и испытания на примеси

270 22. При подтверждении специфичности для аналитической
271 методики с использованием метода хроматографического разделения
272 следует представлять репрезентативные хроматограммы с надлежащим
273 указанием индивидуальных компонентов. Необходимо использовать
274 аналогичные подходы к другим методикам, основанным на разделении.

275 23. Критичные разделения в хроматографии подлежат изучению
276 на соответствующем уровне. В случае критичных разделений должна
277 быть установлена величина разрешения двух наиболее близко
278 элюируемых компонентов.

279 24. При использовании неспецифического метода количественного
280 определения следует применять дополнительные аналитические
281 методики и подтверждать специфичность всего комплекса методик.
282 Например, если при выпуске фармацевтической субстанции
283 количественное определение проводят титриметрическим методом, то
284 можно его дополнить соответствующим испытанием на примеси.

285 25. Подход аналогичен как для количественного определения, так
286 и для испытаний на примеси.

287 2.2.1. При наличии образцов примесей

288 26. При наличии образцов примесей определение специфичности
289 аналитической методики состоит в следующем:

290 – при количественном определении необходимо подтвердить

291 избирательность определения вещества в присутствии примесей и (или)
292 других компонентов образца. Практически это осуществляется
293 добавлением к образцу (фармацевтической субстанции или
294 лекарственному препарату) примесей и (или) вспомогательных веществ
295 в соответствующих количествах и доказательством отсутствия их
296 влияния на результат количественного определения действующего
297 вещества;

298 – при испытаниях на примеси специфичность может быть
299 установлена добавлением в фармацевтическую субстанцию или
300 лекарственный препарат примесей в определенных количествах и
301 доказательством разделения этих примесей друг от друга и (или) других
302 компонентов образца.

303 2.2.2. При отсутствии образцов примесей

304 27. Если стандартные образцы примесей или продуктов
305 деградации отсутствуют, специфичность можно подтвердить, сравнивая
306 результаты испытаний проб, содержащих примеси или продукты
307 деградации, с результатами другой хорошо охарактеризованной
308 методики, например, фармакопейной или иной валидированной
309 аналитической (независимой) методикой. В соответствующих случаях
310 они должны включать пробы, подвергшиеся хранению в определенных
311 стрессовых условиях: свет, нагревание, влажность, кислотный
312 (основной) гидролиз и окисление.

313 28. В случае количественного определения необходимо сравнить
314 два результата.

315 29. В случае испытаний на примеси необходимо сравнить профили
316 примесей.

317 30. Для доказательства соответствия пика определяемого вещества

318 только одному компоненту целесообразно провести исследования на
319 чистоту пиков (например, использование диодно-матричного
320 детектирования, масс-спектрометрии).

321 3. Линейность

322 31. Линейную зависимость необходимо оценить в пределах всего
323 диапазона применения аналитической методики (раздел 3 части II
324 Руководства). Ее можно подтвердить напрямую на фармацевтической
325 субстанции (путем разведения основного стандартного раствора) и
326 (или) на отдельных навесках искусственных (модельных) смесей
327 компонентов лекарственного препарата, используя предложенную
328 методику. Последний аспект допускается изучить в ходе определения
329 диапазона применения (аналитической области) методики.

330 32. Линейность оценивают визуально по графику зависимости
331 аналитического сигнала как функции от концентрации или количества
332 определяемого вещества. При наличии четкой линейной зависимости
333 полученные результаты необходимо обработать подходящими
334 статистическими методами, например, путем вычисления
335 регрессионной линии методом наименьших квадратов. В некоторых
336 случаях для получения линейности между результатами
337 количественного определения и концентрациями проб, до проведения
338 регрессионного анализа требуется математическое преобразование
339 результатов испытаний. Результаты анализа самой линии регрессии
340 могут быть использованы для математической оценки степени
341 линейности.

342 33. При отсутствии линейности, данные испытаний следует
343 подвергнуть математическому преобразованию до проведения
344 регрессионного анализа.

345 34. Для подтверждения линейности должны быть определены и
346 представлены коэффициент корреляции или коэффициент
347 детерминации, свободный член линейной регрессии, тангенс угла
348 наклона линии регрессии и остаточная сумма квадратов отклонений, а
349 также приложен график со всеми экспериментальными данными.

350 35. В некоторых случаях линейность не наблюдается, ни при
351 каких математических преобразованиях, например,
352 иммуноаналитические методики. В таких случаях аналитический сигнал
353 необходимо описать с помощью соответствующей функции
354 концентрации (количества) определяемого компонента в пробе.

355 36. Для установления линейности рекомендуется использовать,
356 как минимум, пять концентраций. Применение других подходов требует
357 обоснования.

358 4. Диапазон применения (аналитическая область)

359 37. Диапазон применения аналитической методики зависит от ее
360 назначения и определяется при изучении линейности. В пределах
361 диапазона применения методика должна обеспечивать требуемую
362 линейность, правильность и прецизионность.

363 38. В качестве минимально допустимых должны быть
364 рассмотрены следующие диапазоны применения (аналитические
365 области) аналитических методик:

366 – для количественного определения действующего вещества
367 в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате:
368 от концентрации (содержания) 80% до концентрации (содержания)
369 120% от номинальной концентрации (содержания);

370 – для однородности дозирования: от концентрации (содержания)

371 70% до концентрации (содержания) 130%, если для лекарственного
372 препарата не обоснован более широкий диапазон, зависящий от
373 лекарственной формы (например, дозированные ингаляторы);

374 – для испытания на растворение: $\pm 20\%$ (абсолютных) от
375 номинального диапазона применения; например, если спецификации
376 препарата с модифицированным высвобождением охватывают область
377 от 20% за первый час и до 90% от содержания, указанного на этикетке
378 за 24 часа, то валидированный диапазон применения должен быть от 0%
379 до 110% от содержания, указанного на этикетке;

380 – для определения примесей: от предела обнаружения примеси,
381 до 120%-ного значения, указанного в спецификации;

382 – для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием
383 или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический
384 эффект, предел обнаружения и предел количественного определения
385 должны быть соразмерны тому уровню, на котором эти примеси
386 должны контролироваться.

387 Примечание: в целях валидации методик испытания на примеси,
388 проводимых в ходе разработки, может потребоваться задать
389 аналитическую область вблизи предполагаемого (возможного) предела.

390 – если количественное определение и чистота изучаются
391 одновременно с помощью одного испытания и используется только
392 100%-ный стандарт, линейная зависимость должна быть во всем
393 диапазоне применения аналитической методики, начиная с порога
394 информирования для примеси¹ до 120%-ного содержания, указанного в
395 спецификации для количественного определения.

396 5. Правильность

397 39. Правильность должна быть установлена для всего диапазона

398 применения аналитической методики.

399 5.1. Количественное определение активной
400 фармацевтической субстанции

401 5.1.1 Фармацевтическая субстанция

402 40. Могут быть использованы несколько способов оценки
403 правильности:

404 а) применение аналитической методики к анализируемой
405 субстанции с известной степенью чистоты (например, к стандартному
406 материалу);

407 б) сравнение результатов анализа, полученных с использованием
408 валидируемой аналитической методики, и результатов, полученных с
409 помощью хорошо охарактеризованной методики, правильность которой
410 известна и (или) установлена независимая методика (подраздел 1.2
411 раздела II Руководства);

412 в) заключение о правильности можно сделать после установления
413 прецизионности, линейности и специфичности.

414 5.1.2 Лекарственный препарат

415 41. Могут быть использованы несколько способов оценки
416 правильности:

417 а) применение аналитической методики к искусственным
418 (модельным) смесям компонентов лекарственного препарата, в которые
419 были добавлены заранее известные количества определяемого
420 вещества;

421 б) при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного
422 препарата возможно добавление заранее известных количеств
423 фармацевтической субстанции к лекарственному препарату или

424 сравнение результатов, полученных по результатам применения другой,
425 хорошо охарактеризованной методики, правильность которой известна
426 и (или) установлена независимая методика, (подраздел 1.2 раздела II
427 Руководства);

428 в) заключение о правильности можно сделать после определения
429 прецизионности, линейности и специфичности.

430 5.2. Количественное определение примесей

431 42. Правильность определяют на пробах (фармацевтической
432 субстанции и лекарственного препарата), в которые добавлены
433 известные количества примесей.

434 43. При отсутствии образцов определяемых примесей и (или)
435 продуктов деградации приемлемо сравнение результатов с
436 результатами, полученными с помощью независимой методики
437 (подраздел 1.2 раздела II Руководства). Допускается использование
438 аналитического сигнала действующего вещества.

439 44. Необходимо указать конкретный способ выражения
440 содержания индивидуальных примесей или их суммы, например, в
441 массовых процентах или в процентах по отношению к площади пика,
442 но во всех случаях по отношению к основному определяемому
443 веществу.

444 5.3. Рекомендуемый объем исследований и показатели правильности

445 45. Правильность оценивают не менее чем для девяти определений
446 для трех различных концентраций, охватывающих весь диапазон
447 применения, т.е. три концентрации и три повтора для каждой
448 концентрации. Определения должны включать все стадии методики.

449 46. Правильность выражают величиной открываемости
450 в процентах по результатам количественного определения
451 вещества, добавленного в известном количестве в анализируемый
452 образец, или разностью между полученным средним и истинным
453 (опорным) значениями с учетом соответствующих доверительных
454 интервалов.

455 6. Прецизионность

456 47. Валидация испытаний на количественное определение и
457 примеси предусматривает определение прецизионности.

458 7. Повторяемость

459 48. Повторяемость определяют, выполняя:

460 а) не менее девяти определений концентраций, входящих
461 в диапазон применения аналитической методики (три концентрации и
462 три повтора для каждой концентрации), или

463 б) не менее шести определений концентрации для образцов со
464 100 %-ным содержанием определяемого вещества.

465 8. Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

466 49. Степень установления промежуточной прецизионности
467 зависит от условий использования аналитической методики.
468 Заявитель должен установить влияние случайных факторов на
469 прецизионность аналитической методики. Типичными исследуемыми
470 (вариабельными) факторами являются разные дни, аналитики,
471 оборудование и т.д. Изучать указанные влияния по отдельности не
472 требуется.

473 При изучении влияния различных факторов предпочтительно
474 использовать планирование эксперимента.

475 9. Воспроизводимость

476 50. Воспроизводимость характеризует прецизионность в
477 межлабораторном эксперименте. Воспроизводимость следует
478 определять в случае стандартизации аналитической методики,
479 например, при ее включении в фармакопеи. Данные о
480 воспроизводимости включать в регистрационное досье не требуется.

481 10. Представление данных

482 51. Для каждого вида прецизионности необходимо указывать
483 стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение
484 (коэффициент вариации) и доверительный интервал.

485 11. Предел обнаружения

486 52. Возможны различные подходы для определения предела
487 обнаружения в зависимости от того, является методика
488 инструментальной или не инструментальной.

489 Допускается использовать и другие, помимо нижеописанных,
490 подходы.

491 12. Визуальная оценка

492 53. Визуальная оценка может использоваться как для
493 неинструментальных, так и для инструментальных методов.

494 Предел обнаружения устанавливают путем анализа проб с
495 известными концентрациями определяемого вещества и определения

496 того минимального содержания, при котором он достоверно
497 обнаруживается.

498 13. Оценка по отношению «сигнал/шум»

499 54. Данный подход применим только к тем аналитическим
500 методикам, для которых наблюдается шум базовой линии.

501 55. Определение отношения «сигнал/шум» проводится путем
502 сравнения сигналов, полученных от проб с известными низкими
503 концентрациями, с таковыми холостых проб, и установления
504 минимальной концентрации, при которой определяемое вещество
505 может быть достоверно обнаружено. Для оценки предела обнаружения
506 приемлемой считается величина отношения «сигнал/шум» от 3:1 до 2:1.

507 14. По стандартному отклонению аналитического сигнала и наклону
508 градуировочной кривой

509 56. Предел обнаружения (ПО) может быть выражен следующим
510 образом:

$$ПО = 3,3 \cdot \frac{s}{k},$$

511 где s – стандартное отклонение аналитического сигнала;

512 k – тангенс угла наклона градуировочной кривой.

513 Значение k вычисляют из градуировочной кривой для
514 определяемого вещества. Оценку s можно осуществить несколькими
515 способами.

516 15. По стандартному отклонению холостой пробы

517 57. Измеряют величину аналитического сигнала для достаточного
518 количества холостых проб и рассчитывают стандартное отклонение их
519 значений.

520 16. По градуировочной кривой

521 58. Следует проанализировать полученную градуировочную
522 кривую, построенную для образцов с содержанием определяемого
523 вещества, близким к пределу обнаружения. В качестве
524 стандартного отклонения может быть использовано остаточное
525 стандартное отклонение регрессионной прямой или стандартное
526 отклонение точки пересечения с осью ординат (стандартное отклонение
527 свободного члена линейной регрессии).

528 17. Представление данных

529 59. Необходимо указать предел обнаружения и метод его
530 определения. Если определение предела обнаружения основывается на
531 визуальной оценке или оценке отношения «сигнал/шум», то
532 представление соответствующих хроматограмм считается достаточным
533 для его обоснования.

534 60. Если значение предела обнаружения получено путем расчета
535 или экстраполяции, оценка должна быть подтверждена посредством
536 независимого испытания достаточного количества образцов
537 с содержанием определяемого вещества, соответствующим пределу
538 обнаружения или близким к нему значению.

539 18. Предел количественного определения

540 61. Возможно несколько подходов для определения предела
541 количественного определения, зависящих от того, является
542 методика инструментальной или не инструментальной.
543 Допускается использовать и другие, помимо нижеописанных, подходы.

544

545 19. Визуальная оценка

546 62. Визуальная оценка может использоваться как для
547 не инструментальных методов, так и для инструментальных.

548 63. Предел количественного определения обычно устанавливают
549 путем анализа проб с известными концентрациями определяемого
550 вещества и оценкой того минимального содержания, при котором
551 определяемое вещество поддается количественному определению с
552 приемлемой правильностью и прецизионностью.

553 20. Оценка предела количественного определения по отношению
554 «сигнал/шум»

555 64. Этот подход применим только к тем методам измерений, для
556 которых наблюдается шум базовой линии.

557 65. Определение отношения «сигнал/шум» проводится путем
558 сравнения измеряемых сигналов, полученных от образцов с известными
559 низкими концентрациями определяемого вещества, с таковыми
560 холостых проб, и установления минимальной концентрации, при
561 которой определяемое вещество может быть достоверно определено
562 количественно. Обычное отношение «сигнал/шум» составляет 10:1.

563 21. Оценка предела количественного определения по стандартному
564 отклонению сигнала и наклону градуировочной кривой

565 66. Предел количественного определения (ПКО) может быть
566 выражен как:

$$ПКО = 10 \cdot \frac{s}{k},$$

567 где s — стандартное отклонение аналитического сигнала;

568 k — тангенс угла наклона градуировочной кривой.

595 аналитической методики. Необходимо показать надежность анализа при
596 преднамеренных вариациях параметров (условий) методики.

597 72. Если результаты измерений зависят от изменений в условиях
598 проведения аналитической методики, то необходимо строго
599 контролировать соблюдение таких условий или оговорить меры
600 предосторожности при проведении испытания.

601 73. В целях обеспечения поддержания валидности аналитической
602 методики при ее использовании одним из последствий изучения
603 устойчивости должно стать установление серий параметров
604 пригодности системы (например, испытание на разрешение (resolution
605 test)).

606 74. Общими вариациями параметров являются:

607 – стабильность растворов, используемых в аналитических
608 методиках;

609 – время экстрагирования.

610 Параметрами вариации для жидкостной хроматографии являются:

611 – изменение рН подвижной фазы;

612 – изменение состава подвижной фазы;

613 – разные колонки (разные серии и поставщики);

614 – температура;

615 – скорость подвижной фазы (скорость потока).

616 Параметрами вариации для газовой хроматографии являются:

617 – различные колонки (разные серии и поставщики);

618 – температура;

619 – скорость газа-носителя.

620 9. Оценка пригодности системы

621 76. Оценка пригодности системы является неотъемлемой частью

622 многих аналитических методик. Эти испытания основаны на
623 концепции, что оборудование, электронная техника, аналитические
624 операции и анализируемые образцы составляют целостную систему и
625 требуют оценки в качестве таковой. Критерии пригодности системы
626 должны быть установлены для конкретной методики и зависят от типа
627 валидируемой аналитической методики. Дополнительную информацию
628 можно получить в фармакопеях.

629

630

631 ¹⁾ см. главы Проекта Правил по изучению примесей в лекарственных средствах и
632 установлению требований к ним в спецификациях.

633