

1

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

2

3

4

РУКОВОДСТВО по валидации аналитических методик

5

I. Общие положения

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

16 2. Целью валидации аналитической методики является
17 документированное подтверждение ее пригодности для своего целевого
18 назначения. В таблице пункта 7 настоящего Руководства приведены
19 характеристики, используемые в испытаниях на идентификацию
20 (подлинность), контроль примесей и количественного определения.

21

II. Типы аналитических методик, подлежащих валидации

22

23

3. В настоящем Руководстве рассматриваются подходы к
валидации четырех наиболее распространенных типов аналитических

24 методик:

25 а) испытания на идентификацию (подлинность);

26 б) испытания для определения количественного содержания
27 примесей (quantitative tests for impurities content);

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

30 г) количественные испытания (содержание или активность)
31 (quantitative tests of the active moiety) для определения активной части
32 молекулы действующего вещества в испытуемом образце.

33 4. В настоящем Руководстве не рассматривается валидация
34 аналитических методик для иных видов испытаний, например,
35 испытание на растворение или определение размера частиц
36 (дисперсности) фармацевтической субстанции. Методики, не
37 рассмотренные в настоящем Руководстве необходимо валидировать.

38 5. Виды испытаний, приведенных в настоящем Руководстве,
39 включают следующее:

40 а) испытания на идентификацию заключаются, как правило, в
41 сравнении свойства (например, спектральных характеристик,
42 хроматографического поведения, химической активности и т.д.)
43 испытуемого и стандартного образцов;

44 б) испытания на примеси делятся на испытание для определения
45 их количественного содержания и испытание их предельного
46 содержания в пробе. Перечисленные выше виды испытаний
47 направлены на правильное описание показателей чистоты пробы.
48 Требования к валидации методик количественного определения
49 отличаются от требований к валидации методик на предельное
50 содержание примесей;

51 в) методики количественного определения направлены на

52 измерение содержания определяемого вещества в испытуемом образце.
53 В настоящем Руководстве под количественным определением
54 понимается количественное измерение основных компонентов в
55 фармацевтической субстанции. Сходные валидационные параметры
56 применимы в отношении количественного определения действующего
57 вещества или других компонентов в лекарственном препарате. Те же
58 валидационные параметры количественного определения также
59 допускается использовать в других аналитических методиках
60 (например, испытании на растворение);

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

64 6. Типичные валидационные характеристики, подлежащие оценке,
65 приведены ниже:

66 правильность (accuracy (trueness));

67 прецизионность (precision);

68 повторяемость (repeatability);

69 промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность
70 (intermediate precision);

71 специфичность (specificity);

72 предел обнаружения (detection limit);

73 предел количественного определения (quantitation limit);

74 линейность (linearity);

75 диапазон применения (аналитическая область) (range).

76 7. В таблице перечислены наиболее важные валидационные
77 характеристики для валидации различных типов аналитических
78 методик. Этот перечень следует рассматривать как типовой при
79 валидации аналитических методик. Возможны исключения, требующие

80 отдельного обоснования производителем лекарственного средства.
 81 Такая характеристика аналитической методики, как устойчивость
 82 (робастность), не приведена в таблице, но ее следует рассматривать на
 83 соответствующем этапе разработки аналитической методики.

84 Таблица

85 **Валидационные характеристики для валидации**
 86 **различных типов 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	–	+	–	+

87

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

89 «+» – данную характеристику оценивают.

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

91 ** Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть
 92 компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических
 93 методик.

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

96

97

98 **8. Повторная валидация (ревалидация) требуется в следующих**

99 случаях (но не ограничивается ими):

100 изменение синтеза фармацевтической субстанции;

101 изменение состава лекарственного препарата;

102 изменение аналитической методики.

103 Повторная валидация может не проводиться, если производителем
104 представлено соответствующее обоснование. Объем повторной
105 валидации зависит от характера изменений.

106 III. Определения

107 9. Для целей настоящего Руководства используются понятия,
108 которые означают следующее:

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

117 «специфичность» (specificity) – способность аналитической
118 методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо
119 от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные
120 вещества, матрица (среда) и др.), присутствующих в испытуемом
121 образце. Недостаточная специфичность одной аналитической методики
122 может быть компенсирована использованием одной или нескольких
123 дополнительных аналитических методик.

124 Специфичность для различных видов испытаний означает
125 следующее:

126 в испытании на идентификацию – подтверждение того, что
127 методика позволяет идентифицировать именно определяемое
128 вещество;

129 в испытании на примеси – подтверждение того, что
130 методика позволяет правильно распознать примеси в образце
131 (например, испытание на родственные соединения, тяжелые металлы,
132 содержание остаточных растворителей и т. д.);

133 в количественных испытаниях – подтверждение того, что
134 методика позволяет установить содержание или активность именно
135 определяемого вещества в образце;

136 «правильность» (accuracy, trueness) – правильность аналитической
137 методики выражает близость между принятым истинным (опорным)
138 значением и полученным значением. Правильность выражают
139 величиной открываемости;

140 «открываемость (извлекаемость)» (recovery) – соотношение между
141 полученным средним и истинным (опорным) значениями с учетом
142 соответствующих доверительных интервалов;

143 «прецизионность» (precision) – выражение близости (степени
144 разброса) результатов (значений) между сериями измерений,
145 проведенными на множестве проб, взятых из одной и той же
146 однородной пробы, в предписанных методикой условиях.
147 Прецизионность устанавливается на трех уровнях: повторяемость,
148 промежуточная прецизионность и воспроизводимость.

149 Прецизионность следует устанавливать с использованием
150 однородных аутентичных образцов. В случае невозможности получения
151 однородного образца допускается определение прецизионности
152 с помощью искусственно приготовленных (модельных) образцов или
153 раствора образца.

154 Прецизионность аналитической методики, как правило,
155 выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или
156 коэффициента вариации серии измерений;

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

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

168 «воспроизводимость» (reproducibility) – характеризует
169 прецизионность в межлабораторных испытаниях;

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

173 «предел количественного определения» (quantitation limit) –
174 наименьшее количество вещества в образце, которое можно
175 количественно определить с соответствующей прецизионностью и
176 правильностью. Предел количественного определения является
177 необходимой валидационной характеристикой методик, используемых
178 для определения низких содержаний веществ в образце, в частности для
179 определения примесей и (или) продуктов деградации;

180 «линейность» (linearity) – наличие прямо пропорциональной
181 зависимости аналитического сигнала от концентрации (количества)

182 определяемого вещества в образце в пределах диапазона применения
183 (аналитической области) методики;

184 «диапазон применения (аналитическая область)» (range) –
185 интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями
186 (количеством) определяемого вещества в образце (включая эти
187 концентрации), для которого показано, что аналитическая методика
188 имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и
189 линейности;

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

194 IV. Методология валидации аналитических методик

195 4.1. Общие требования к методологии 196 валидации аналитических методик

197 10. В разделе IV настоящего Руководства приведены
198 характеристики, учитываемые при валидации аналитических методик.
199 Цель раздела IV настоящего Руководства состоит в предоставлении
200 некоторых подходов и рекомендаций для установления различных
201 валидационных характеристик каждой аналитической методики.

202 11. В некоторых случаях (например, доказательство
203 специфичности) для обеспечения качества фармацевтической
204 субстанции или лекарственного препарата может быть использовано
205 сочетание нескольких аналитических методик. В настоящем
206 Руководстве приведены данные, которые должны быть представлены в
207 регистрационном досье.

208 12. Необходимо представить и проанализировать все

209 соответствующие данные, собранные в ходе валидации, и формулы,
210 использованные для расчета валидационных характеристик.

211 13. Допускается использовать иные подходы, чем те, которые
212 изложены в настоящем Руководстве. За выбор процедуры и протокола
213 валидации несет ответственность заявитель. При этом, основная цель
214 валидации аналитической методики состоит в подтверждении
215 пригодности методики для своего целевого назначения. Ввиду своей
216 сложности, подходы к аналитическим методикам для биологических и
217 биотехнологических препаратов, в некоторых случаях, могут
218 отличаться от описанных в настоящем Руководстве.

219 14. На протяжении всего исследования валидационных
220 характеристик следует использовать хорошо охарактеризованные
221 стандартные материалы с документированной чистотой. Необходимая
222 степень чистоты зависит от целевого назначения.

223 15. В соответствии с частью I настоящего Руководства, в
224 отдельных разделах части IV рассматриваются различные
225 валидационные характеристики. Расположение разделов части IV
226 настоящего Руководства отражает ход процесса разработки и оценки
227 аналитической методики.

228 16. Экспериментальную работу следует планировать таким
229 образом, чтобы соответствующие валидационные характеристики
230 изучить одновременно, получая надежные полные данные о
231 возможностях аналитической методики, например, специфичности,
232 линейности, диапазоне применения, правильности и прецизионности.

233 4.2. Специфичность

234 17. Изучение специфичности необходимо осуществлять в ходе
235 валидации испытаний на идентификацию, примеси и количественное

236 определение. Процедуры подтверждения специфичности зависят от
237 целевого назначения аналитической методики.

238 18. Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для
239 решения которых предназначена данная аналитическая методика.
240 Не во всех случаях удастся подтвердить, что аналитическая методика
241 специфична в отношении данного определяемого вещества (полная
242 избирательность). В этом случае рекомендуется использовать сочетание
243 двух или более аналитических методик.

244 4.2.1. Идентификация

245 19. Удовлетворительные испытания на идентификацию должны
246 обладать способностью различать между собой структурно
247 близкородственные соединения, которые могут присутствовать в пробе.
248 Избирательность аналитической методики может быть подтверждена
249 получением положительных результатов (возможно, путем сравнения с
250 известным стандартным образцом) для образцов, содержащих
251 определяемый компонент, и отрицательных результатов, полученных
252 для образцов, не содержащих его.

253 20. Для подтверждения отсутствия ложноположительных
254 результатов испытание на идентификацию может быть проведено для
255 веществ с близким строением или сопутствующих определяемому
256 веществу.

257 21. Выбор потенциально мешающих проведению испытания
258 веществ должен быть обоснован.

259 4.2.2. Количественное определение и испытания на примеси

260 22. При подтверждении специфичности для аналитической

261 методики с использованием метода хроматографического разделения
262 следует представлять репрезентативные хроматограммы с надлежащим
263 указанием индивидуальных компонентов. Необходимо использовать
264 аналогичные подходы к другим методикам, основанным на разделении.

265 23. Критичные разделения в хроматографии подлежат изучению на
266 соответствующем уровне. В случае критичных разделений должна быть
267 установлена величина разрешения двух наиболее близко элюируемых
268 компонентов.

269 24. При использовании неспецифического метода количественного
270 определения следует применять дополнительные аналитические
271 методики и подтверждать специфичность всего комплекса методик.
272 Например, если при выпуске фармацевтической субстанции
273 количественное определение проводят титриметрическим методом, то
274 можно его дополнить соответствующим испытанием на примеси.

275 25. Подход аналогичен как для количественного определения, так
276 и для испытаний на примеси.

277 4.2.3. При наличии образцов примесей

278 26. При наличии образцов примесей определение специфичности
279 аналитической методики состоит в следующем:

280 а) при количественном определении необходимо подтвердить
281 избирательность определения вещества в присутствии примесей и (или)
282 других компонентов образца. Практически это осуществляется
283 добавлением к образцу (фармацевтической субстанции или
284 лекарственному препарату) примесей и (или) вспомогательных веществ
285 в соответствующих количествах и доказательством отсутствия их
286 влияния на результат количественного определения действующего
287 вещества;

288 б) при испытаниях на примеси специфичность может быть
289 установлена добавлением в фармацевтическую субстанцию или
290 лекарственный препарат примесей в определенных количествах и
291 доказательством разделения этих примесей друг от друга и (или) других
292 компонентов образца.

293 4.2.4. При отсутствии образцов примесей

294 27. Если стандартные образцы примесей или продуктов
295 деградации отсутствуют, специфичность можно подтвердить, сравнивая
296 результаты испытаний проб, содержащих примеси или продукты
297 деградации, с результатами другой хорошо охарактеризованной
298 методики, например, фармакопейной или иной валидированной
299 аналитической (независимой) методикой. В соответствующих случаях
300 они должны включать пробы, подвергшиеся хранению в определенных
301 стрессовых условиях: свет, нагревание, влажность, кислотный
302 (основной) гидролиз и окисление.

303 28. В случае количественного определения необходимо сравнить
304 два результата.

305 29. В случае испытаний на примеси необходимо сравнить профили
306 примесей.

307 30. Для доказательства соответствия пика определяемого вещества
308 только одному компоненту целесообразно провести исследования на
309 чистоту пиков (например, использование диодно-матричного
310 детектирования, масс-спектрометрии).

311 4.3. Линейность

312 31. Линейную зависимость необходимо оценить в пределах всего

313 диапазона применения аналитической методики. Ее можно подтвердить
314 напрямую на фармацевтической субстанции (путем разведения
315 основного стандартного раствора) и (или) на отдельных навесках
316 искусственных (модельных) смесей компонентов лекарственного
317 препарата, используя предложенную методику. Последний аспект
318 допускается изучить в ходе определения диапазона применения
319 (аналитической области) методики.

320 32. Линейность оценивают визуально по графику зависимости
321 аналитического сигнала как функции от концентрации или количества
322 определяемого вещества. При наличии четкой линейной зависимости
323 полученные результаты необходимо обработать подходящими
324 статистическими методами, например, путем вычисления
325 регрессионной линии методом наименьших квадратов. В некоторых
326 случаях для получения линейности между результатами
327 количественного определения и концентрациями проб, до проведения
328 регрессионного анализа требуется математическое преобразование
329 результатов испытаний. Результаты анализа самой линии регрессии
330 могут быть использованы для математической оценки степени
331 линейности.

332 33. При отсутствии линейности, данные испытаний следует
333 подвергнуть математическому преобразованию до проведения
334 регрессионного анализа.

335 34. Для подтверждения линейности должны быть определены и
336 представлены коэффициент корреляции или коэффициент
337 детерминации, свободный член линейной регрессии, тангенс угла
338 наклона линии регрессии и остаточная сумма квадратов отклонений, а
339 также приложен график со всеми экспериментальными данными.

340 35. В некоторых случаях линейность не наблюдается, ни при каких

341 математических преобразованиях, например, иммуноаналитические
342 методики. В таких случаях аналитический сигнал необходимо описать с
343 помощью соответствующей функции концентрации (количества)
344 определяемого компонента в пробе.

345 36. Для установления линейности рекомендуется использовать, как
346 минимум, пять концентраций. Применение других подходов требует
347 обоснования.

348 V. Диапазон применения (аналитическая область)

349 37. Диапазон применения аналитической методики зависит от ее
350 назначения и определяется при изучении линейности. В пределах
351 диапазона применения методика должна обеспечивать требуемую
352 линейность, правильность и прецизионность.

353 38. В качестве минимально допустимых должны быть
354 рассмотрены следующие диапазоны применения (аналитические
355 области) аналитических методик:

356 а) для количественного определения действующего вещества
357 в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате: от
358 концентрации (содержания) 80% до концентрации (содержания) 120%
359 от номинальной концентрации (содержания);

360 б) для однородности дозирования: от концентрации (содержания)
361 70% до концентрации (содержания) 130%, если для лекарственного
362 препарата не обоснован более широкий диапазон, зависящий от
363 лекарственной формы (например, дозированные ингаляторы);

364 в) для испытания на растворение: $\pm 20\%$ (абсолютных) от
365 номинального диапазона применения; например, если спецификации
366 препарата с модифицированным высвобождением охватывают область
367 от 20% за первый час и до 90% от заявленного содержания, за 24 часа,

368 то валидированный диапазон применения должен быть от 0% до 110%
369 от заявленного содержания;

370 г) для определения примесей: от предела обнаружения примеси, до
371 120%-ного значения, указанного в спецификации;

372 д) для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием
373 или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический
374 эффект, предел обнаружения и предел количественного определения
375 должны быть соразмерны тому уровню, на котором эти примеси
376 должны контролироваться. В целях валидации методик испытания на
377 примеси, проводимых в ходе разработки, может потребоваться задать
378 аналитическую область вблизи предполагаемого (возможного) предела.

379 е) если количественное определение и чистота изучаются
380 одновременно с помощью одного испытания и используется только
381 100%-ный стандарт, линейная зависимость должна быть во всем
382 диапазоне применения аналитической методики, начиная с порога
383 информирования для примеси¹ до 120%-ного содержания, указанного в
384 спецификации для количественного определения.

385 VI. Правильность

386 39. Правильность должна быть установлена для всего диапазона
387 применения аналитической методики.

388 6.1. Количественное определение активной фармацевтической 389 субстанции

390 6.1.1. Фармацевтическая субстанция

391 40. Могут быть использованы несколько способов оценки
392 правильности:

393 применение аналитической методики к анализируемой субстанции
394 с известной степенью чистоты (например, к стандартному материалу);
395 сравнение результатов анализа, полученных с использованием
396 валидируемой аналитической методики, и результатов, полученных с
397 помощью хорошо охарактеризованной методики, правильность которой
398 известна и (или) установлена независимая методика.

399 Заключение о правильности можно сделать после установления
400 прецизионности, линейности и специфичности.

401 6.1.2. Лекарственный препарат

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

404 применение аналитической методики к искусственным
405 (модельным) смесям компонентов лекарственного препарата, в которые
406 были добавлены заранее известные количества определяемого
407 вещества;

408 при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного
409 препарата возможно добавление заранее известных количеств
410 фармацевтической субстанции к лекарственному препарату или
411 сравнение результатов, полученных по результатам применения другой,
412 хорошо охарактеризованной методики, правильность которой известна
413 и (или) установлена независимая методика.

414 Заключение о правильности можно сделать после определения
415 прецизионности, линейности и специфичности.

416 6.2. Количественное определение примесей

417 42. Правильность определяют на пробах (фармацевтической

418 субстанции и лекарственного препарата), в которые добавлены
419 известные количества примесей.

420 43. При отсутствии образцов определяемых примесей и (или)
421 продуктов деградации приемлемо сравнение результатов
422 с результатами, полученными с помощью независимой методики.
423 Допускается использование аналитического сигнала действующего
424 вещества.

425 44. Необходимо указать конкретный способ выражения
426 содержания индивидуальных примесей или их суммы, например,
427 в массовых процентах или в процентах по отношению к площади пика,
428 но во всех случаях по отношению к основному определяемому
429 веществу.

430 6.3. Рекомендуемый объем исследований 431 и показатели правильности

432 45. Правильность оценивают не менее чем для девяти определений
433 для трех различных концентраций, охватывающих весь диапазон
434 применения, т. е. три концентрации и три повтора для каждой
435 концентрации. Определения должны включать все стадии методики.

436 46. Правильность выражают величиной открываемости
437 в процентах по результатам количественного определения
438 вещества, добавленного в известном количестве в анализируемый
439 образец, или разностью между полученным средним и
440 истинным (опорным) значениями с учетом соответствующих
441 доверительных интервалов.

442 VII. Прецизионность

443 47. Валидация испытаний на количественное определение и

444 примеси предусматривает определение прецизионности.

445 VIII. Повторяемость

446 48. Повторяемость определяют, выполняя:

447 а) не менее девяти определений концентраций, входящих в
448 диапазон применения аналитической методики (три концентрации и три
449 повтора для каждой концентрации), или

450 б) не менее шести определений концентрации для образцов со
451 100 %-ным содержанием определяемого вещества.

452 XI. Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

453 49. Степень установления промежуточной прецизионности зависит
454 от условий использования аналитической методики. Заявитель должен
455 установить влияние случайных факторов на прецизионность
456 аналитической методики. Типичными исследуемыми (вариабельными)
457 факторами являются разные дни, аналитики, оборудование и т. д.
458 Изучать указанные влияния по отдельности не требуется. При изучении
459 влияния различных факторов предпочтительно использовать
460 планирование эксперимента.

461 X. Воспроизводимость

462 50. Воспроизводимость характеризует прецизионность в
463 межлабораторном эксперименте. Воспроизводимость следует
464 определять в случае стандартизации аналитической методики,
465 например, при ее включении в Фармакопею Союза или в фармакопеи
466 государств-членов. Данные о воспроизводимости включать в
467 регистрационное досье не требуется.

468 XI. Представление данных

469 51. Для каждого вида прецизионности необходимо указывать
470 стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение
471 (коэффициент вариации) и доверительный интервал.

472 XII. Предел обнаружения

473 52. Возможны различные подходы для определения предела
474 обнаружения в зависимости от того, является методика
475 инструментальной или не инструментальной. Допускается использовать
476 и другие подходы.

477 XIII. Визуальная оценка

478 53. Визуальная оценка может использоваться как для
479 неинструментальных, так и для инструментальных методов. Предел
480 обнаружения устанавливаются путем анализа проб с известными
481 концентрациями определяемого вещества и определения того
482 минимального содержания, при котором он достоверно
483 обнаруживается.

484 XIV. Оценка по отношению «сигнал/шум»

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

487 55. Определение отношения «сигнал/шум» проводится методом
488 сравнения сигналов, полученных от проб с известными низкими
489 концентрациями, с сигналами, полученными от холостых проб, и
490 установления минимальной концентрации, при которой определяемое
491 вещество может быть достоверно обнаружено.

492 Для оценки предела обнаружения приемлемой считается величина
493 отношения «сигнал/шум» от 3:1 до 2:1.

494 XV. По стандартному отклонению аналитического сигнала и наклону
495 градуировочной кривой

496 56. Предел обнаружения (ПО) может быть выражен следующим
497 образом:

$$ПО = 3,3 \cdot \frac{s}{k},$$

498 где s – стандартное отклонение аналитического сигнала;

499 k – тангенс угла наклона градуировочной кривой.

500 57. Значение k вычисляют из градуировочной кривой для
501 определяемого вещества. Оценку s можно осуществить несколькими
502 способами:

503 а) по стандартному отклонению холостой пробы. Измеряют
504 величину аналитического сигнала для достаточного количества
505 холостых проб и рассчитывают стандартное отклонение их значений;

506 б) по градуировочной кривой. Следует проанализировать
507 полученную градуировочную кривую, построенную для образцов с
508 содержанием определяемого вещества, близким к пределу обнаружения.
509 В качестве стандартного отклонения может быть использовано
510 остаточное стандартное отклонение регрессионной прямой или
511 стандартное отклонение точки пересечения с осью ординат
512 (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

513 XVI. Представление данных

514 58. Необходимо указать предел обнаружения и метод его
515 определения. Если определение предела обнаружения основывается на

516 визуальной оценке или оценке отношения «сигнал/шум», то
517 представление соответствующих хроматограмм считается достаточным
518 для его обоснования.

519 59. Если значение предела обнаружения получено путем расчета
520 или экстраполяции, оценка должна быть подтверждена посредством
521 независимого испытания достаточного количества образцов
522 с содержанием определяемого вещества, соответствующим пределу
523 обнаружения или близким к нему значению.

524 XVII. Предел количественного определения

525 60. Возможно несколько подходов для определения предела
526 количественного определения, зависящих от того, является
527 методика инструментальной или не инструментальной. Допускается
528 использовать другие подходы.

529 XVIII. Визуальная оценка

530 61. Визуальная оценка может использоваться как для
531 не инструментальных методов, так и для инструментальных.

532 62. Предел количественного определения обычно устанавливают
533 путем анализа проб с известными концентрациями определяемого
534 вещества и оценкой того минимального содержания, при котором
535 определяемое вещество поддается количественному определению с
536 приемлемой правильностью и прецизионностью.

537 XIX. Оценка предела количественного определения 538 по отношению «сигнал/шум»

539 63. Этот подход применим только к тем методам измерений, при
540 которых наблюдается шум базовой линии.

541 64. Определение отношения «сигнал/шум» проводится методом
542 сравнения измеряемых сигналов, полученных от образцов с известными
543 низкими концентрациями определяемого вещества, с сигналами,
544 полученными от холостых проб, и установления минимальной
545 концентрации, при которой определяемое вещество может быть
546 достоверно определено количественно. Обычное отношение
547 «сигнал/шум» составляет 10:1.

548 XX. Оценка предела количественного определения по стандартному
549 отклонению сигнала и наклону градуировочной кривой

550 65. Предел количественного определения (ПКО) может быть
551 выражен как:

$$552 \quad PKO = 10 \cdot \frac{s}{k},$$

553 где s — стандартное отклонение аналитического сигнала;

554 k — тангенс угла наклона градуировочной кривой.

555 66. Значение k вычисляют из градуировочной кривой для
556 определяемого вещества. Оценку s можно осуществить несколькими
557 способами:

558 а) по стандартному отклонению холостой пробы. Измеряют
559 величину аналитического сигнала для достаточного количества
560 холостых проб и рассчитывают стандартное отклонение их значений;

561 б) по градуировочной кривой. Следует проанализировать
562 полученную градуировочную кривую, построенную для образцов с
563 содержанием определяемого вещества, близким к пределу
564 количественного определения. В качестве стандартного отклонения
565 может быть использовано остаточное стандартное отклонение
566 регрессионной прямой или стандартное отклонение точки пересечения с

567 осью ординат (стандартное отклонение свободного члена линейной
568 регрессии).

569 XXI. Представление данных

570 67. Необходимо указать предел количественного определения и
571 метод его определения.

572 68. Предел количественного определения необходимо
573 впоследствии подтвердить с помощью анализа достаточного числа проб
574 с содержанием определяемого вещества, равным пределу
575 количественного определения или в близком к нему диапазоне.

576 69. Могут быть приемлемы и другие подходы, отличающиеся от
577 перечисленных выше.

578 XXII. Устойчивость (робастность)

579 70. Изучение устойчивости необходимо осуществлять на стадии
580 разработки, объем исследований зависит от рассматриваемой
581 аналитической методики. Необходимо показать надежность анализа при
582 преднамеренных вариациях параметров (условий) методики.

583 71. Если результаты измерений зависят от изменений в условиях
584 проведения аналитической методики, то необходимо строго
585 контролировать соблюдение таких условий или оговорить меры
586 предосторожности при проведении испытания.

587 72. В целях обеспечения поддержания валидности аналитической
588 методики при ее использовании одним из последствий изучения
589 устойчивости должно стать установление серий параметров
590 пригодности системы (например, испытание на разрешение (resolution
591 test)).

592 73. Общими вариациями параметров являются:

593 а) стабильность растворов, используемых в аналитических
594 методиках;

595 б) время экстрагирования.

596 Параметрами вариации для жидкостной хроматографии являются:

597 а) изменение рН подвижной фазы;

598 б) изменение состава подвижной фазы;

599 в) разные колонки (разные серии и поставщики);

600 г) температура;

601 д) скорость подвижной фазы (скорость потока).

602 Параметрами вариации для газовой хроматографии являются:

603 а) различные колонки (разные серии и поставщики);

604 б) температура;

605 в) скорость газа-носителя.

606 XXIII. Оценка пригодности системы

607 74. Оценка пригодности системы является неотъемлемой частью
608 многих аналитических методик. Эти испытания основаны на
609 концепции, что оборудование, электронная техника, аналитические
610 операции и анализируемые образцы составляют целостную систему и
611 требуют оценки в качестве таковой. Критерии пригодности системы
612 должны быть установлены для конкретной методики и зависят от типа
613 валидируемой аналитической методики. Дополнительную информацию
614 можно получить в фармакопеях.

615

616 1) см. главы правил по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению
617 требований к ним в спецификациях, утверждаемых Евразийской экономической
618 Комиссией.

619

620
