

**Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ МЕТОДЫК ВЫПРАБАВАННЯЎ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь

Минск

Ключевые слова: лекарственное средство, методика испытаний, валидация, валидационные характеристики, правильность, прецизионность, повторяемость, воспроизводимость, специфичность, робастность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, диапазон применения

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Научно-производственным республиканским унитарным предприятием «ЛОТИОС» ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 ноября 2012 г. № 88

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ (с отменой СТБ 1436-2004)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

Содержание

1	Область применения.....	1
2	Нормативные ссылки.....	1
3	Термины и определения.....	1
4	Общие положения.....	3
5	Специфика и классификация методик испытаний.....	3
6	Порядок проведения валидации методик испытаний.....	5
	Приложение А (рекомендуемое) Основные требования и некоторые рекомендации по определению валидационных характеристик и показателей точности.....	9
	Приложение Б (рекомендуемое) Форма плана валидации.....	16
	Приложение В (рекомендуемое) Форма отчета о проведении валидации.....	17
	Библиография.....	18

№ 2023111093530.194846.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"
Дата печати: 11.11.2023 09:35:30 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

**Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ**
**Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ МЕТОДЫК ВЫПРАБАВАННЯЎ**

 Manufacture of medicinal products
 Validation of testing procedures

Дата введения 2013–03–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает единые требования к валидации методик испытаний, предназначенных для контроля качества лекарственных средств, исходных компонентов (сырья), вспомогательных веществ и упаковочных веществ на всех стадиях их производства, хранения и применения в течение всего срока годности.

Настоящий технический кодекс может быть также распространен на некоторые методики испытаний, применяемые при валидации процессов в производстве лекарственных средств.

Положения технического кодекса обязательны для применения расположенными на территории Республики Беларусь предприятиями (объединениями), в том числе с иностранными инвестициями, независимо от форм собственности и подчиненности, фармацевтической промышленности, учреждениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь, аккредитованными лабораториями.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 123-2008 (02040) Фармакопейные статьи производителя. Порядок разработки и согласования

ТКП 428-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль качества

ТКП 438-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Применение статистических методов при валидации

СТБ ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

Часть 1. Общие принципы и определения

СТБ ИСО 5725-2-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-3-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений

СТБ ИСО 5725-6-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

Часть 6. Использование значений точности на практике

СТБ ИСО/МЭК 17025-2007 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий

ГОСТ 8.010-99 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 030, СТБ ИСО 5725-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 аттестация установленного лабораторного оборудования; IQ (Installation Qualification): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, соответствуют требованиям ТНПА.

3.2 аттестация функционирующего лабораторного оборудования; OQ (Operational Qualification): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом на всем протяжении заданных рабочих диапазонов.

3.3 валидация (validation): Действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная процедура, процесс, оборудование, исходные материалы, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

3.4 валидация методики испытаний: Документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытаний, гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели [1].

3.5 диапазон применения методики испытаний (range of testing procedure): Интервал между наибольшим и наименьшим содержаниями (количествами) определяемого компонента в испытуемом образце (пробе) (включая данные содержания), для которого данная методика испытаний имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности.

3.6 испытание (testing): Определение одной или нескольких характеристик объекта оценки соответствия согласно процедуре.

Примечание – Применительно к производству лекарственных средств характеристика может быть качественной или количественной.

3.7 испытание на подлинность (identification test): Подтверждение присутствия определяемого компонента в испытуемом образце (пробе).

3.8 испытание на чистоту (purity test): Экспериментальное определение содержания примесей в испытуемом образце (пробе) [2].

3.9 качественный анализ (qualitative analysis): Анализ, целью которого является подтверждение наличия или отсутствия в испытуемом образце (пробе) определяемого компонента [2].

3.10 количественный анализ (quantitative analysis): Экспериментальное определение количества (содержания или активности) определяемого компонента в испытуемом образце (пробе) [2].

3.11 критерии приемлемости (acceptance criteria): Количественные предельные значения, интервалы или другие подходящие критерии соответствия результатов испытаний установленным требованиям [1].

3.12 линейность методики испытаний (linearity of testing procedure): Пропорциональная зависимость между измеряемым содержанием определяемого компонента и аналитическим сигналом средства измерения выбранного метода испытаний, в пределах диапазона применения, установленного методикой испытаний.

3.13 методика испытаний; МИ (testing procedure): Документированная процедура, включающая совокупность операций и требований, выполнение которых обеспечивает определение количественных или качественных показателей объекта испытаний.

3.14 «наихудший случай» (worst case): Условие или ряд условий, которые включают наибольшие и наименьшие содержания определяемого компонента в диапазоне применения МИ, а также обстоятельства в рамках стандартных операционных процедур, которые обуславливают наибольшую вероятность сбоя в процессе или приводят к сомнительным результатам по сравнению с оптимальными условиями.

Примечание – Такие условия необязательно должны приводить к сбою в процессе или к сомнительным результатам. Например, увеличение содержания посторонних компонентов в испытуемом образце приводит к снижению работоспособности МИ, характеризующейся специфичностью. Ошибка оператора, недостаточный контроль условий эксперимента в ходе повторного определения, случайное загрязнение проб или используемой химической посуды – примеры факторов, влияющих на прецизионность результата измерений.

3.15 предел количественного определения методики испытаний (quantitation limit of testing procedure): Минимальное количество определяемого компонента в испытуемом образце (пробе), которое может быть количественно определено выбранным методом с приемлемыми уровнями прецизионности и правильности [2].

Примечание – Предел количественного определения устанавливает при достижении нижней границы диапазона применения методики испытаний.

3.16 предел обнаружения методики испытаний (detection limit of testing procedure): Количество определяемого компонента в испытуемом образце (пробе), которое может быть обнаружено выбранным методом, но не обязательно определено количественно как точное значение [2].

Примечание – Предел обнаружения характеризует методику испытаний с точки зрения возможностей качественного определения.

3.17 пригодность системы (system suitability): Оборудование, электронная система, испытуемые образцы (пробы) и выполняемые аналитические операции составляют единую целостную систему, являющуюся частью МИ и обеспечивающую применимость данной МИ во всех случаях ее использования [3].

3.18 промежуточная прецизионность (внутрилабораторная прецизионность) (intermediate precision): Прецизионность в фиксированных условиях промежуточной прецизионности (СТБ ИСО 5725-3).

3.19 процедура: Установленный способ осуществления деятельности или процесса.

3.20 робастность (устойчивость методики испытаний) (robustness): Способность методики испытаний давать результаты анализа с приемлемой прецизионностью и правильностью при небольших умышленных изменениях параметров методики испытаний [2].

3.21 специфичность (избирательность методики испытаний) (specificity): Способность однозначно оценивать определяемый компонент выбранным методом независимо от других присутствующих веществ (примеси, продукты распада и т.д.) в испытуемом образце (пробе) в пределах заданного диапазона применения [2].

3.22 стабильность испытуемого образца: Сохранение качественных и количественных показателей фармацевтической субстанции или лекарственного средства в течение процесса испытания под влиянием различных факторов окружающей среды, таких, как температура, влажность, свет.

3.23 стрессовые испытания (stress testing): Испытания, имеющие целью вызвать принудительное разложение фармацевтической субстанции или лекарственного средства под воздействием искусственно созданных неблагоприятных условий (высокие температуры и влажность, свет).

3.24 условия промежуточной прецизионности (intermediate precision condition): Условия, при которых результаты испытаний получены одним методом на идентичных образцах испытаний в одной лаборатории при различных вариациях следующих четырех факторов: время, калибровка, оператор, оборудование (СТБ ИСО 5725-3).

3.25 фармакопейная статья производителя; ФСП: технический нормативный правовой акт, устанавливающий требования к качеству лекарственного средства, фармацевтической субстанции, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, реактивов, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств, к стандартным образцам, используемым при проверке качества лекарственных средств, методам контроля за качеством лекарственных средств, их упаковке, условиям и сроку хранения (ТКП 123).

4 Общие положения

4.1 Главной целью валидации МИ является документированное подтверждение правильности данной методики для конкретного применения по назначению.

МИ, прошедшая валидацию, должна обеспечивать воспроизводимые и достоверные результаты, адекватные назначению фармацевтической субстанции и лекарственного средства на всех стадиях его производства, срока годности, хранения и применения.

4.2 Существуют следующие виды валидации МИ:

- перспективная валидация (осуществляется при разработке новой продукции до начала серийного производства лекарственных средств);

- сопутствующая валидация (осуществляется во время серийного производства лекарственных средств: если перспективная валидация при определенных обстоятельствах не была завершена или произведены незначительные изменения в процессе производства, например, производство таблеток другой формы);

- ревалидация (повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения, внесенные в соответствии с процедурами контроля изменений, не оказали неблагоприятного влияния на характеристики процесса и качество продукции).

4.3 Если используемые на практике МИ не включены в действующие ТНПА, то они обязательно должны пройти валидацию в полном объеме с последующей аттестацией.

4.4 Если используемые на практике МИ включены в действующие ТНПА, их пригодность предназначенной цели следует проверять в реальных условиях применения и документировать.

Объем работ по валидации в данном случае определяется пользователем по результатам проверки пригодности МИ поставленной цели.

4.5 Аттестация валидированной МИ осуществляется в установленном порядке по ГОСТ 8.010 для разработанной МИ, предназначенной для контроля качества новых фармацевтических субстанций и лекарственных средств, и при разработке альтернативной МИ.

4.6 Данный технический кодекс устанавливает основные требования и некоторые рекомендации по определению соответствующих валидационных характеристик при валидации всех типов МИ, предназначенных для контроля качества лекарственных средств (фармацевтических субстанций).

5 Специфика и классификация методик испытаний

5.1 Подход к валидации МИ определяется спецификой производства и хранения, эффективностью и безопасностью применения лекарственных средств.

Валидация должна охватывать МИ на всех операциях, которые определены как критические для качества и чистоты лекарственных средств. МИ должны обеспечивать контроль общей пригодности фармацевтической субстанции для применения по назначению и контроль примесей.

Примечание – Под требованием «критический» в настоящем техническом кодексе понимаются: производственная стадия, условия технологического процесса, требования к проведению испытаний или любой другой соответствующий параметр или характеристика, которые следует контролировать в рамках предварительно установленных критериев для гарантии того, что лекарственное средство (фармацевтическая субстанция) будет соответствовать своему назначению.

5.2 МИ могут быть классифицированы следующим образом на типы [2], [3], [4]:

- испытания на подлинность – доказательство присутствия определяемого компонента (компонентов) в испытуемом образце (фармацевтической субстанции, лекарственном средстве).
- испытания для контроля примесей – могут быть количественными (quantitative tests for impurities content) и предельными (limit tests for the control impurities);
- количественное определение (содержание или активность) определяемого компонента(ов) в испытуемом образце (пробе) (как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве).

Испытания на подлинность, как правило, заключаются в сравнении каких-либо свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической активности и т.д.) испытуемого и эталонного образцов.

Испытания для контроля примесей призваны отражать чистоту испытуемого образца. Для валидации количественных и предельных испытаний необходимы различные валидационные характеристики.

Количественное определение предназначено для определения анализируемого вещества в испытуемом образце.

Назначение МИ (тип МИ) должно быть четко определено, так как от этого зависит выбор валидационных характеристик, которые должны быть оценены в ходе валидации МИ.

5.3 При валидации различных МИ учитываются следующие валидационные характеристики и показатели точности:

- а) показатели точности:
 - 1) правильность – лабораторное смещение;
 - 2) прецизионность – повторяемость (сходимость); промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность; воспроизводимость (межлабораторная воспроизводимость);
- б) валидационные характеристики:
 - 1) специфичность;
 - 2) робастность;
 - 3) предел обнаружения;
 - 4) предел количественного определения;
 - 5) линейность;
 - 6) диапазон применения.

Этот перечень следует рассматривать как типовой при валидации МИ, но иногда возможны и исключения. Например, вследствие сложного характера МИ для биологических и биотехнологических лекарственных средств подходы к их валидации могут отличаться от подходов к валидации МИ для физико-химических методов анализов.

Примечание – Биологические методы анализа характеризуются более высокой степенью вариабельности (расхождение результатов) по сравнению с физико-химическими методами анализа. Например, реакции связывания (иммунологические испытания) обладают вариабельностью в пределах от 5 % до 20 % измеряемого диапазона. Вариабельность исследований на уровне животного организма или на клеточном уровне может превышать 50 %. В этом плане особое значение имеют методы внутрипроизводственного контроля с введением, при необходимости, дополнительного количества испытаний.

5.4 Последовательность приведенных валидационных характеристик и показателей точности отражает процесс, по которому могут оцениваться результаты испытаний МИ.

Экспериментальную работу по валидации МИ рекомендуется планировать так, чтобы соответствующие валидационные характеристики и показатели точности определялись одновременно в рамках одной серии испытаний, обеспечивая тем самым правильное и полное понимание возможностей МИ.

5.5 Каждой из представленных валидационных характеристик и показателей точности дано определение в разделе 3. Более детальное рассмотрение вышеперечисленных характеристик и показателей точности приведено в приложении А, разработанном с учетом требований [3] – [5].

5.6 В качестве руководства для выбора валидационных характеристик и показателей точности при валидации различных МИ могут быть рекомендованы общие правила, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

Валидационные характеристики	Тип МИ			
	Подлинность	испытания на примеси		количественное определение – растворение (только измерение) – содержание/активность
		количественное	предельное	
Правильность: лабораторное смещение	–	+	–	+
Прецизионность: - повторяемость; - промежуточная прецизионность; - воспроизводимость	– – –	+ + ¹⁾ + ¹⁾	– – –	+ + ¹⁾ + ¹⁾
Специфичность ²⁾	+	+	+	+
Робастность ³⁾	+	+	–	+
Предел обнаружения	–	– ⁴⁾	+	–
Предел количественного определения	–	+	–	–
Линейность	–	+	–	+
Диапазон применения	–	+	–	+

1) Определяется при аттестации МИ; при установлении воспроизводимости определение промежуточной прецизионности не требуется.
2) Для подтверждения специфичности одной МИ может быть использована другая МИ.
3) Определяется при разработке методики.
4) Может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел определения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

Примечание – Условные обозначения, принятые в таблице:
«–» – данную характеристику обычно не оценивают;
«+» – данную характеристику обычно оценивают.

5.7 Для биологических проб рекомендуется введение дополнительных испытаний, обусловленных значительной продолжительностью последних во времени, сложностью проведения и длительностью сроков хранения биологических проб, а также контрольных и эталонных материалов [5].

Испытания такого рода включают в себя следующее:

- метод выборочного контроля, определяющий являются ли параметры ранее взятых пробных образцов в рамках объемного исследования такими же, как и параметры более поздних образцов, приготовленных в другое время по сравнению с контрольными образцами;
- стабильность при замораживании/оттаивании, предполагающая использование пробных и контрольных образцов, подвергаемых многократному процессу замораживания и оттаивания для выявления возможных последствий хранения с точки зрения влияния на результаты испытаний;
- сохранение повторяемости характеристик пробы от серии к серии, что предполагает количественное определение повторяемости результатов испытаний с использованием разных серий клеточных линий, сыворотки или другого высоко варибельного компонента исследования. Этот метод играет важную роль при анализе повторяемости результатов определения специфической активности.

6 Порядок проведения валидации методик испытаний

6.1 Общие сведения

Лаборатория, выполняющая работу по валидации МИ, должна располагать ресурсами согласно [6], а персонал лаборатории должен иметь квалификацию, необходимую для проведения данных испытаний.

Валидация методик испытаний состоит из трех этапов:

- разработка и утверждение плана валидации МИ (приложение Б);
- проведение валидации в соответствии с планом валидации. Каждая стадия выполнения валидации МИ должна быть документально оформлена и утверждена;
- подготовка отчета о валидации (приложение В), с указанием всех замеченных отклонений и выводов с рекомендациями по устранению отклонений.

Любые отклонения от плана валидации должны быть задокументированы с соответствующим обоснованием.

6.2 План валидации МИ должен включать следующие разделы:

- назначение валидации;
- цель и задачи валидации;
- обоснование выбора метода испытаний и средств измерений;
- последовательность выполнения испытаний;

- аттестация лабораторного оборудования;
- испытание пригодности системы;
- обоснование выбора валидационных характеристик;
- проверка приемлемости результатов испытаний;
- требования к оформлению данных валидации;
- требования к оформлению валидированной МИ;
- обязанности и ответственность;
- сроки выполнения.

В плане валидации МИ также должны быть определены критерии приемлемости, приведены все необходимые для проведения валидации формы протоколов, алгоритмы расчетов и т.п.

6.3 Назначение валидации

В данном разделе определяют и указывают:

- вид валидации МИ (перспективная, сопутствующая, ревалидация);
- тип МИ (испытания на подлинность, испытания для контроля примесей, количественное определение);
- вид лекарственного средства;
- ссылку на ФСП;
- критерии приемлемости МИ и др.

6.4 Цели и задачи валидации

В данном разделе указывают, что должно быть подтверждено данными по валидации МИ и др.

6.5 Обоснование выбора метода испытаний и средств измерений

Методы испытаний и средства измерений выбирают в соответствии с действующими ТНПА.

Стадия «Обоснование выбора метода испытаний и средств измерений» включает:

- идентификацию назначения и область применения (указать, для выполнения каких испытаний предназначен данный метод, наименование измеряемых величин, их регламентированные значения и диапазон применения, требуемую точность измерений, перечень факторов, влияющих на точность измерений);
- данные о соответствии средств измерений и вспомогательных устройств диапазону применения и назначению МИ, показателям определяемого компонента, заданным требованиям к точности измерений;
- анализ и сравнение фармакопейных и нефармакопейных методов, в том числе отечественных и зарубежных аналогов, предварительную оценку их пригодности установленным требованиям (критериям приемлемости);
- научное обоснование выбора метода испытаний по сравнению с другими возможными подходами;
- доказательства пригодности и адекватности метода испытаний поставленной цели;
- возможность воспроизводимости необходимых условий и аналитических операций при лабораторных испытаниях;
- при выборе альтернативного (нестандартного) метода должна быть обоснована его тождественность или преимущество по сравнению с известными методами;
- объем информации, необходимой для подтверждения обоснованности выбора нестандартного метода должен соответствовать требованиям СТБ ИСО/МЭК 17025;
- выбранный метод измерений обеспечивает стабильность во времени свойств определяемого компонента при количественном определении.

Объем необходимой информации определяется видом предстоящей валидации.

Выбранный метод должен удовлетворять требованиям заказчика и обеспечивать достоверность результатов проводимых лабораторией испытаний.

Примечание – Для решения конкретной практической задачи возможно предложение альтернативного метода измерений.

В качестве критерия отбора метода испытаний при сопоставимых пределах количественного определения и пределах обнаружения, специфичности и линейности в пределах заданного диапазона применения данных методов используют предварительную оценку показателей точности (правильности и прецизионности) по А.1 и А.2 (приложение А). Статистическая обработка материалов проводится в соответствии с ТКП 438.

Результатом работ на данной стадии является выбор метода испытаний, соответствующего конкретному применению по назначению.

6.6 Последовательность выполнения испытаний

Построение и изложение документов на выполнение отдельных операций подготовки и выполнения измерений при испытаниях осуществляют согласно требованиям ГОСТ 8.010 (В.2, В.3, В.5 – В.12, В.14 (приложение В)) с учетом специфики лекарственных средств (фармацевтических субстанций).

Особое внимание должно быть уделено детальному описанию операций подготовки и выполнения испытаний, которое включает:

- данные о рабочих условиях применения средств измерений и вспомогательных устройств, приспособлений и материалов в соответствии с ТНПА;
- данные о наличии влияющих величин (температура, давление, механические воздействия, агрессивность среды, вибрация, магнитные и электрические поля и др.) и мероприятия по их устранению;
- требования к обеспечению безопасности выполняемых работ;
- требования к квалификации операторов;
- перечень подготовительных работ перед проведением испытаний (подготовка измерительной аппаратуры, приготовление титрованных растворов, рабочих стандартных растворов, анализируемых проб, проверка пригодности системы и др.);
- рациональную последовательность проведения и описания операций измерения, обеспечивающую возможность определять соответствующие валидационные характеристики по 5.6 одновременно в рамках одной серии испытаний (например, правильность, линейность и диапазон применения; предел обнаружения или предел количественного определения);
- четкое и детальное описание процедур выполнения испытаний, обеспечивающее воспроизводимость условий и получение сопоставимых результатов;
- описание методов обработки результатов испытания согласно ТКП 438.

6.7 Аттестация лабораторного оборудования

6.7.1 Аттестация лабораторного оборудования осуществляется в соответствии с ТКП 030 (раздел 12.3).

Стадия «Аттестация лабораторного оборудования» осуществляется до начала работ по валидации МИ и заключается в экспертизе документации, экспериментальном определении технических характеристик оборудования и подтверждении пригодности использования испытательного оборудования.

Проведение аттестации гарантирует, что оборудование и вспомогательные системы или подсистемы подготовлены к работе и все предстоящие операции будут выполнены в установленных рабочих пределах [7].

6.7.2 При валидации МИ аттестация лабораторного оборудования проводится в следующей последовательности:

- аттестация установленного лабораторного оборудования;
- аттестация функционирующего лабораторного оборудования.

6.8 Испытание пригодности системы

На стадии «Испытание пригодности системы» выполняется проверка системы с целью доказать ее применимость для проведения конкретного испытания.

Параметры проверки и приемлемые критерии пригодности системы основаны на представлении о том, что оборудование, электронная система, выполняемые аналитические операции и испытуемые образцы составляют единую систему, которую можно оценивать как целое.

Проверка пригодности системы должна гарантировать, что система функционирует должным образом независимо от условий по А.4 (приложение А).

Проверка пригодности системы осуществляется на рабочих растворах, приготовленных из образцов с известной степенью чистоты – стандартных образцов (далее – СО).

Параметры испытания пригодности системы определяют для конкретной МИ в зависимости от используемого метода испытания. Например, одним из параметров пригодности системы является удовлетворительное хроматографическое разделение. Аналитическая процедура титрования должна включать результат титрования в контрольном опыте. Более детальная информация о параметрах и критериях пригодности системы изложена в [8].

Критерии пригодности системы должны быть определены и включены в описание МИ.

6.9 Обоснование выбора валидационных характеристик

Объем проводимых экспериментальных работ определяется назначением МИ и отражается в плане валидации. Валидационные данные должны служить доказательством целостности и полноты проводимых испытаний.

Валидация МИ, выполненная надлежащим образом, должна гарантировать, что при разработке новой МИ или апробации (адаптации) известной выявлены в полной мере и учтены все аспекты, которые могут в той или иной степени повлиять на достоверность результатов испытания.

Валидацию МИ следует проводить с учетом валидационных характеристик по 5.6 согласно классификации МИ по 5.2. Каждую валидационную характеристику, применимую к данной МИ, необходимо обсудить и подкрепить экспериментальными данными.

Основные требования и некоторые рекомендации по определению валидационных характеристик представлены в приложении А.

Примеры по проведению эксперимента и критериям приемлемости приведены в [9].

6.10 Проверка приемлемости результатов испытаний

Для проверки приемлемости результатов текущих и контрольных испытаний используют значения предела повторяемости и предела воспроизводимости, установленных в процессе валидации МИ согласно требованиям СТБ ИСО 5725-6 (раздел 5).

Контроль качества и стабильности результатов испытаний, получаемых в лаборатории проводится по ТКП 428.

6.11 Требования к оформлению данных валидации

Данные валидации МИ должны быть документально оформлены.

Комплект документов по валидации должен содержать достаточный объем информации для доказательства полноты проведенных испытаний, подтверждения обоснованности выбора метода и средств измерения для определения показателей и норм качества лекарственных средств, гарантировать получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели.

В плане валидации МИ должны быть отражены только те валидационные характеристики, которые применимы к МИ в соответствии с 5.6 и приложением А.

Результаты проведения валидации оформляются отчетом и самой валидированной МИ.

6.12 Требования к оформлению валидированной методики испытания

Окончательная редакция валидированной МИ оформляется на основании документов по 6.7 с учетом выявленных в процессе валидации обстоятельств, особенностей и принятых корректирующих действий согласно требованиям ГОСТ 8.010 (В.2, В.3, В.5 – В.12, В.14 (приложение В)).

Статистическая обработка и оценка результатов измерений осуществляются согласно ТКП 438.

6.13 Обязанности и ответственность

Для осуществления валидации должны быть распределены обязанности, выполнение которых закрепляется за ответственными лицами.

Руководитель разработки составляет и утверждает план валидации.

Ответственный исполнитель детально планирует работу по валидации, осуществляет контроль за проведением испытаний и проверяет полноту сведений в рабочей документации.

6.14 Отчет о валидации МИ

Отчет о валидации фактически повторяет план валидации МИ, т.к. и в отчете необходимо описать все условия проведения процедуры валидации по 6.1. Кроме этого добавляется следующая информация:

- градуировочные графики с данными, оцененными по А.8.3 – А.8.4 (приложение А);
- характерные хроматограммы с идентификацией определяемых компонентов;
- характерные хроматограммы с указанием не идентифицированных примесей;
- результаты испытаний в форме таблицы, математические расчеты и статистическую обработку результатов испытаний;
- выводы и заключения о степени соответствия полученных данных установленным критериям приемлемости;
- данные о выявленных проблемах, об отклонении параметров с описанием степени их влияния на достоверность результатов испытания, принятые корректирующие действия;
- выводы о правильности МИ как по результатам исследования в отдельности, так и по дублирующим исследованиям (повторным или параллельным);
- рекомендации;
- критерии для ревалидации.

При отрицательных результатах валидации в отчете указывают, что следует провести дополнительные исследования и анализ полученных результатов с целью уточнений метода и указать срок, в который МИ необходимо представить на повторную валидацию.

Отрицательным результат валидации признают в следующих случаях:

- если выявлено отсутствие специфичности и/или линейности;
- если выявлено несоответствие показателей точности требованиям к допустимому диапазону показателя, установленному в ТНПА.

Результаты валидации, полученные в одной лаборатории могут быть использованы при внедрении метода в другой организации при проведении верификации.

Приложение А (рекомендуемое)

Основные требования и некоторые рекомендации по определению валидационных характеристик и показателей точности

А.1 Правильность

А.1.1 Правильность должна быть подтверждена для всего диапазона применения МИ. Показателем правильности является лабораторное смещение.

А.1.2 Оценка правильности при количественном определении

А.1.2.1 Оценка правильности при определении содержания или активности фармацевтической субстанции

Могут быть использованы следующие варианты для оценки правильности при определении содержания или активности фармацевтической субстанции:

- применение МИ к образцам с известной степенью чистоты в соответствии с ТНПА на данную фармацевтическую субстанцию (по возможности такие образцы кроме определяемого вещества должны содержать все компоненты фармацевтической субстанции);
- сравнение результатов анализа, полученных с использованием валидируемой МИ, и результатов, полученных с помощью арбитражной методики, правильность которой определена.

Для биологических субстанций правильность можно определить не всегда по причине отсутствия чистых образцов для анализа. В этом случае результаты сравнивают с характеристиками СО (первичного или вторичного), который параллельно анализируется в рамках одного и того же испытания.

Примечание – Первичный СО обладает подходящими свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующим СО [8]. Вторичный СО утверждается путем сравнения с первичным СО [8]. Вторичные СО используются вместо первичных в целях экономии последних и из соображений удобства. В случае большого расхода СО можно использовать рабочие СО, которые калибруются путем сравнения со вторичными.

Данный метод исследования должен обладать удовлетворительной чувствительностью и специфичностью.

Примечание – Чувствительность методики испытаний (sensitivity of testing procedure) – способность регистрировать изменения аналитического сигнала, детектируемого используемым средством измерения, при небольших изменениях содержания определяемого компонента в испытуемом образце (пробе) в пределах заданного диапазона применения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществляется согласно ТКП 438.

Заключение о правильности должно быть сделано после определения прецизионности, линейности и специфичности.

А.1.2.2 Оценка правильности при определении содержания или активности лекарственных средств

Существуют следующие варианты для оценки правильности при определении содержания или активности лекарственных средств:

- применение МИ к искусственным смесям компонентов лекарственного средства, приготовленным в соответствии с ТНПА на данное лекарственное средство и в количествах $\pm 10\%$ от регламентируемого ТНПА содержания;
- при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного средства применимо или добавление известных количеств определяемого компонента в испытуемый образец (пробу), или сравнение с результатами, полученными с помощью арбитражной методики, правильность которой определена;
- заключение о правильности должно быть сделано после определения прецизионности, линейности и специфичности.

А.1.2.3 Оценка правильности при определении содержания примесей

- правильность МИ по определению количественного содержания примесей определяют на образцах (пробах) (фармацевтической субстанции и лекарственного средства), в которые добавлены известные количества примесей;
- при отсутствии образцов определяемых примесей или продуктов разложения приемлемо сравнение результатов с теми, которые получены с помощью арбитражной методики. Может использоваться фактор отклика лекарственного средства (фармацевтической субстанции).

Должен быть указан конкретный способ нормирования содержания индивидуальной примеси или суммы примесей, например, в массовых процентах, в процентах по отношению к площади пика, но во всех случаях по отношению к основному определяемому компоненту.

А.1.3 Правильность следует оценивать не менее чем для трех концентраций, входящих в диапазон применения МИ, с использованием как минимум трех полных испытаний для каждой концентрации.

А.1.4 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении показателя правильности:

- соответствуют ли результаты испытаний пробы, приготовленной из СО, результатам испытаний

анализируемой пробы;

- какова степень результативности анализа по выявлению определяемого компонента в любом образце при контроле на примеси;
- какую наименьшую концентрацию примеси, специально вводимой в образец, может обнаружить данный метод испытаний;
- наблюдается ли корреляция между результатами данного метода испытаний и данными арбитражной методики.

А.2 Прецизионность

А.2.1 Валидация МИ для количественного анализа включает определение прецизионности.

Прецизионность следует определять, используя различные пробы одного и того же однородного подлинного образца.

Прецизионность МИ обычно характеризуют стандартным отклонением или относительным стандартным отклонением для серии измерений, на отдельных идентичных образцах (пробах), отобранных из одной и той же серии.

Прецизионность должна рассматриваться для следующих условий: повторяемость (сходимость), промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность и воспроизводимость (межлабораторная воспроизводимость).

Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении показателя прецизионности:

- как изменяется относительное стандартное отклонение, если проба анализируется повторно;
- можно ли утверждать, что относительное стандартное отклонение меньше 10 %;
- имеются ли данные по воспроизводимости, наблюдается ли между ними корреляция.

А.2.2 Повторяемость (сходимость)

Повторяемость МИ определяется оценкой результатов испытаний идентичных образцов (проб), отобранных из одной и той же серии в условиях повторяемости. Повторяемость определяют, выполняя:

- не менее девяти определений концентраций, входящих в указанный диапазон применения МИ (три концентрации/три испытания), или
- не менее шести определений концентрации, регламентированной ТНПА.

А.2.3 Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

Промежуточная прецизионность характеризует влияние вариаций внутри лаборатории (различные дни, различные аналитики, различное оборудование и калибровка) на результаты испытаний отдельных идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии.

Объем испытаний промежуточной прецизионности зависит от условий, в которых будет применяться данная МИ. Разработчик должен установить влияние случайных факторов на достоверность результатов испытаний. Типичными исследуемыми (вариабельными) факторами согласно СТБ ИСО 5725-3 являются различные дни, аналитики, оборудование и калибровка. Нецелесообразно изучать влияние этих факторов в отдельности. Предпочтительно использовать планирование эксперимента в зависимости от условий применимости МИ.

А.2.4 Воспроизводимость

Воспроизводимость характеризует прецизионность в межлабораторном эксперименте (при совместных исследованиях).

Воспроизводимость оценивается согласно СТБ ИСО 5725-2 путем проведения независимых межлабораторных исследований на отдельных идентичных образцах (пробах), отобранных из одной и той же серии. Межлабораторная воспроизводимость определяется в случае аттестации МИ, например, при включении МИ в фармакопеи.

А.3 Специфичность (избирательность)

А.3.1 Испытания по оценке специфичности должно проводиться при валидации всех типов МИ.

Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для решения которых предназначена данная МИ. Не всегда возможно продемонстрировать, что данная МИ специфична для конкретного определяемого компонента. В таком случае для достижения необходимого уровня специфичности рекомендуется применять сочетание двух или более МИ.

Характеристикой специфичности является предельное соотношение содержаний определяемого и мешающего компонентов (например, 1:100), при котором еще возможно определение с заданной точностью.

А.3.2 Испытания на подлинность

Испытания на подлинность должны обеспечивать возможность различать соединения, имеющие сходную структуру. Специфичность МИ подтверждается путем сравнения результатов испытаний образцов, содержащих известный определяемый компонент (например, приготовленных с использованием СО), и образцов, не содержащих данный компонент. Возможно, проведение дополнительных испытаний на подлинность для структурно сходных или химически родственных веществ определяемому компоненту. Выбор таких веществ, способных повлиять на результаты, должен иметь правильное научное обоснование с рассмотрением возможных последствий.

А.3.3 Количественное определение и испытания на примеси

А.3.3.1 Для различных методов разделения должен быть аналогичный подход при подтверждении специфичности.

А.3.3.2 При подтверждении специфичности для МИ с использованием метода хроматографического разделения следует представлять репрезентативные хроматограммы с надлежащим указанием индивидуальных компонентов.

В случае неудовлетворительного разделения специфичность подтверждается путем разделения двух наиболее близко элюируемых компонентов. Например, специфичность может быть определена путем сравнения результатов испытания определяемого компонента в образце с добавлением и без добавления определяемого вещества или потенциально мешающих веществ. Специфичность может быть также подтверждена анализом образцов (проб), подвергнутых и не подвергнутых стрессовым испытаниям. Возможно проведение контрольного испытания.

А.3.3.3 При использовании неспецифического метода количественного определения следует применять дополнительные аналитические методики и подтверждать специфичность всего комплекса методик. Например, если количественное определение проводят титриметрическим методом, то можно дополнить его соответствующим испытанием на примеси.

А.3.3.4 При наличии образцов примесей определение специфичности МИ состоит в следующем:

- для МИ количественного определения необходимо подтверждение специфичности в присутствии примесей; практически это осуществимо добавлением в чистые вещества (фармацевтическую субстанцию или лекарственное средство) примесей в определенной концентрации и последующим доказательством того, что присутствие данных веществ не влияет на результат количественного определения;
- при испытаниях на чистоту специфичность может быть подтверждена посредством добавления в фармацевтическую субстанцию или лекарственное средство примесей в определенных концентрациях и доказательства разделения этих примесей друг от друга и других компонентов образца.

А.3.3.5 При отсутствии образцов примесей определение специфичности определяемых компонентов состоит в следующем:

- специфичность МИ для количественного анализа примесей подтверждается сравнением результатов испытания образцов (проб), содержащих примеси или продукты разложения, предлагаемой и арбитражной методики, например фармакопейного метода или арбитражной валидированной МИ. В данное исследование целесообразно включать образцы (пробы), хранившиеся в соответствующих стрессовых условиях (воздействие света, тепла, влажности, кислотно-основной гидролиз и окисление);
- специфичность МИ для количественного анализа (содержание/активность) подтверждается сравнением результатов испытания образцов (проб), полученных с использованием валидируемой и арбитражной методики;
- специфичность МИ при испытании на примеси (предельное значение) подтверждается сравнением профилей примесей, полученными с использованием валидируемой и арбитражной методики.

Для доказательства соответствия пика определяемого компонента только одному компоненту могут быть проведены исследования на чистоту пиков (например, использование диодно-матричного детектирования, масс-спектрометрии).

А.3.4 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении специфичности:

- позволяет ли данный метод испытаний идентифицировать и количественно определить содержание определяемого компонента в каждой анализируемой пробе;
- наблюдается ли негативное влияние других соединений с аналогичной структурой;
- наблюдается ли негативное влияние любых других соединений;
- можно ли идентифицировать все пики на хроматограмме или же дифференцировать их как не относящиеся к определяемому компоненту;
- были ли проанализированы образцы, подвергнутые стрессовым испытаниям? Наблюдалось ли негативное влияние продуктов разложения.

А.4 Робастность (устойчивость)

А.4.1 Робастность является показателем надежности МИ при изменении условий работы или окружающей среды (которые, тем не менее, совместимы с нормальными условиями).

A.4.2 Оценка робастности проводится при разработке МИ.

A.4.3 Влияние условий проведения испытания на результаты анализа должно контролироваться, а текст МИ должен содержать соответствующие предупреждения.

A.4.4 На результаты испытаний оказывают влияние следующие основные факторы:

- стабильность растворов, используемых в аналитических методах;
- время экстракции;
- варьирование времени инкубации;
- незначительное отклонение pH реактива;
- колебания температуры или влажности внутри помещения или термостата.

Для жидкостной хроматографии примерами влияющих факторов являются:

- изменение pH подвижной фазы;
- изменение состава подвижной фазы;
- различные колонки (разные серии и поставщики);
- температура;
- скорость подвижной фазы.

Для газовой хроматографии примерами влияющих факторов являются:

- различные колонки (разные серии и поставщики);
- температура;
- скорость газа-носителя.

A.4.5 Одним из следствий оценки робастности является определение серии параметров пригодности системы (например, испытание на разделение), которые обеспечивают корректность МИ во всех случаях ее использования. Оценка робастности предопределяет установление ряда параметров пригодности системы.

A.4.6 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении робастности:

- является ли данный метод измерений эффективным при разных условиях проведения (реактивы из разных источников, различные операторы, различные дни анализа);
- изменения каких параметров метода испытаний оказывают влияние на результаты анализа;
- удалось ли доказать воспроизводимость МИ на примере испытаний образцов из нескольких серий.

A.5 Предел обнаружения

Предел обнаружения соответствует минимальному аналитическому сигналу, значимо превышающему сигнал шума.

При определении предела обнаружения возможны различные подходы.

A.5.1 Визуальная оценка предела обнаружения

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

Предел обнаружения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого компонента и определения того минимального содержания, при котором он может надежно обнаруживаться.

A.5.2 Оценка предела обнаружения по соотношению сигнал/шум

Этот подход применим только к тем методам измерений, для которых наблюдается шум базовой линии. Определение соотношения сигнал/шум проводится путем сравнения измеряемых сигналов от образцов с известными низкими концентрациями и контрольных образцов и установления минимальной концентрации, при которой определяемый компонент может быть надежно обнаружен. Для оценки предела обнаружения приемлемой считается величина отношения сигнал/шум от 3:1 до 2:1.

A.5.3 Оценка предела обнаружения по стандартному отклонению сигнала и наклону калибровочной прямой

Предел обнаружения (ПО) может быть выражен как:

$$ПО = 3,3 \cdot \frac{\sigma}{b}, \quad (A.1)$$

где σ – стандартное отклонение сигнала;
 b – тангенс угла наклона.

Тангенс угла наклона b определяется из калибровочной прямой для определяемого компонента. Оценка стандартного отклонения σ может быть осуществлена несколькими способами:

- по стандартному отклонению для контрольного опыта.

Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого количества контрольных образцов, не содержащих определяемого компонента, и вычисляют стандартное отклонение;

- по калибровочной прямой.

Необходимо проанализировать специальную калибровочную прямую, построенную для образцов с содержанием определяемого компонента, близким к пределу обнаружения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение регрессионной прямой или стандартное отклонение точки пересечения с осью У (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

А.5.4 Значение предела обнаружения представляют с указанием метода, использованного для его определения. Значение предела обнаружения обычно выражается в значениях концентрации определяемого компонента в образце (пробе), например в мкг/мл. Если определение предела обнаружения основывается на визуальной оценке или оценке соотношения сигнал/шум, то представление соответствующих хроматограмм считается достаточным для его обоснования.

Если значение предела обнаружения получено путем вычислений или экстраполяции, то эта оценка должна быть подтверждена посредством независимого испытания требуемого количества образцов с содержанием определяемого компонента на пределе обнаружения или в близком к нему диапазоне.

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

А.5.5 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении предела обнаружения:

- какое минимальное содержание определяемого компонента в пробе можно обнаружить качественно;
- на основании какого метода минимальное содержание обнаружено.

А.6 Предел количественного определения

Предел количественного определения – характеристика МИ количественного определения соединений, содержание которых в образцах (пробах) является очень низким. Предел количественного определения используется в основном для определения примесей и/или продуктов разложения.

Для установления предела количественного определения возможны различные подходы.

А.6.1 Визуальная оценка предела количественного определения

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

Предел количественного определения обычно устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого компонента и оценкой того минимального содержания, при котором определяемый компонент может быть количественно определен с приемлемой правильностью и прецизионностью.

А.6.2 Оценка предела количественного определения по соотношению сигнал/шум

Этот подход применим только к тем методам измерений, для которых наблюдается шум базовой линии. Определение соотношения сигнал/шум проводится путем сравнения измеряемых сигналов от образцов с известными низкими концентрациями и контрольных образцов и установления минимальной концентрации, при которой определяемый компонент может быть надежно определен количественно. Обычное соотношение сигнал/шум составляет 10:1.

А.6.3 Оценка предела количественного определения по стандартному отклонению сигнала и наклону калибровочной прямой

Предел количественного определения (ПКО) может быть выражен как:

$$ПКО = 10 \cdot \frac{\sigma}{b}. \quad (A.2)$$

Тангенс угла наклона b может быть определен из калибровочной прямой для определяемого компонента. Оценка стандартного отклонения σ может быть осуществлена несколькими способами:

- по стандартному отклонению для контрольного опыта;

Стандартное отклонение для контрольного опыта получают при измерении величины аналитического сигнала для требуемого количества контрольных образцов и вычисляют стандартное отклонение;

- по калибровочной прямой.

Следует проанализировать специальную калибровочную прямую, построенную для образцов с содержанием определяемого компонента, близким к пределу количественного определения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение регрессионной прямой или стандартное отклонение точки пересечения с осью У (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

А.6.4 Значение предела количественного определения представляют с указанием метода, использованного для его определения

Значение предела количественного определения должно быть впоследствии подтверждено анализом требуемого количества образцов с содержанием определяемого компонента на пределе количественного определения или в близком к нему диапазоне.

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

А.6.5 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении предела количественного определения:

- каково минимальное содержание определяемого компонента в образце, которое можно определить количественно;
- на основании какого метода произведено количественное определение.

А.7 Линейность

А.7.1 Линейная зависимость должна быть определена в пределах диапазона применения МИ по А.8.

А.7.2 Линейная зависимость предлагаемой МИ может быть подтверждена непосредственно при испытании серии образцов, полученных путем разбавления исходного раствора или с использованием растворов, приготовленных путем точного взвешивания компонентов лекарственного средства. Концентрации (количества) определяемого компонента в образцах должны перекрывать требуемый диапазон применения МИ.

А.7.3 Линейность оценивается визуально по графику зависимости сигнала как функции концентрации или количества определяемого компонента. Полученные результаты должны быть обработаны подходящими статистическими методами, например, путем вычисления регрессионной линии методом наименьших квадратов. При отсутствии линейности данные испытаний следует подвергнуть математическому преобразованию до проведения регрессионного анализа. В некоторых случаях ни при каких математических преобразованиях линейность не наблюдается. В таких случаях аналитический сигнал должен быть описан соответствующей функцией концентрации (количества) определяемого компонента в образце (пробе).

А.7.4 Для подтверждения линейности должны быть определены и представлены: коэффициент корреляции, точка пересечения с осью У, тангенс угла наклона линии регрессии и остаточная сумма квадратов отклонений. Должен быть приложен график со всеми данными. Подходы должны быть обоснованы.

А.7.5 Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят для МИ, в которых предусмотрено установление градуировочной зависимости. Контроль стабильности градуировочной характеристики заключается в проверке параметров градуировочной зависимости при каждой серии измерений, сопоставлении их с первоначальными параметрами и установлении на этой основе возможности продолжения текущих измерений или необходимости коррекции градуировочной характеристики. Число точек контроля не менее трех.

А.7.6 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении линейности:

- приводят ли результаты испытаний серии растворов, приготовленных из СО, к линейной зависимости? Какой коэффициент корреляции;
- является ли наклон прямой, построенный по результатам испытаний растворов, приготовленных разбавлением исходного образца таким же, как и наклон прямой, построенный по результатам испытаний растворов, приготовленных путем растворения точно взвешенных навесок СО;
- носит ли график зависимости фактора отклика от концентрации определяемого компонента линейный характер;
- какое математическое преобразование применялось при отсутствии линейной зависимости, какой зависимостью выражается аналитический сигнал как функция содержания определяемого компонента.

А.8 Диапазон применения

А.8.1 Диапазон применения зависит от назначения МИ и определяется при изучении линейности.

А.8.2 Диапазон применения устанавливается подтверждением того, что МИ имеет приемлемую степень линейности, правильности и прецизионности при анализе образцов (проб) с содержанием (количеством) определяемого компонента в диапазоне применения МИ или на его наибольшем и наименьшем значениях.

А.8.3 Приведенные ниже рекомендации по установлению диапазона применения МИ следует рассматривать как минимально допустимые:

- для количественного определения фармацевтической субстанции или лекарственного средства: от 80 % до 120 % заданной концентрации;
- для однородности дозирования: от 70 % до 130 % заданной концентрации, если для лекарственного средства не обоснован более широкий диапазон;

- для испытаний на растворимость, распадаемость: ± 20 % от значения, регламентированного ТНПА;
- для определения примесей: от значения концентрации, в которой примесь обычно обнаруживается, до 120 % от регламентированного содержания. Для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический эффект, предел обнаружения по А.5 и предел количественного определения по А.6 должны соответствовать тому уровню, на котором эти примеси должны контролироваться. При проведении валидации МИ на содержание примесей необходимо в процессе выполнения работы рассмотреть диапазон применения, внутри которого находится предполагаемый предел регламентирования примесей;

- при совместном испытании на примеси и количественном определении с использованием только образца с максимальной степенью чистоты диапазон применения должен быть линейным от обнаруживаемой концентрации примесей до 120 % от указанного содержания для количественного определения.

А.8.4 Ориентировочный перечень вопросов, на которые должны быть даны исчерпывающие ответы при определении диапазона применения:

- какова область надежных данных по данной МИ;
- входят ли в данный диапазон измерений пробы, содержащие неизвестные концентрации определяемого компонента (например, нестабильные пробы или образцы, подвергнутые стрессовым испытаниям);
- является ли приемлемой линейность, правильность и прецизионность измерений по данной МИ в пределах от 80 % до 120 % от испытываемой концентрации;
- были ли использованы по меньшей мере пять концентраций для доказательства линейности.

Приложение Б
(рекомендуемое)

Форма плана валидации

План валидации № _____
 Наименование МИ _____
 Разработчик: _____
 Заказчик: _____

План составлен:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)
Согласован:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)
Утвержден:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

- Б.1** Назначение
- Б.2** Цель и задачи валидации
- Б.3** Обоснование выбора метода испытаний и средств измерений
- Б.4** Последовательность выполнения испытаний
- Б.5** Аттестация лабораторного оборудования
- Б.6** Испытание пригодности системы
- Б.7** Обоснование выбора валидационных характеристик и показателей точности
- Б.8** Требования к оформлению данных валидации
- Б.9** Требования к оформлению валидированной методики испытаний
- Б.10** Обязанности и ответственность
- Б.11** Сроки выполнения

Приложение В
(рекомендуемое)

Форма отчета о проведении валидации

Отчет о проведении валидации №
методики испытаний _____

Разработчик: _____

Заказчик: _____

Составлен:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Согласован:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Утвержден:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

В.1 Назначение

В.2 Цель и задачи валидации

В.3 Обоснование выбора метода испытаний и средств измерений

В.4 Последовательность выполнения испытаний

В.5 Аттестация лабораторного оборудования

Замечания.

Выполнил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Проверил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Заключение.

Руководитель разработки:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

В.6 Испытание пригодности системы

Замечания.

Выполнил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Проверил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Заключение.

Руководитель разработки:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

В.7 Обоснование выбора валидационных характеристик и показателей точности

Замечания.

Выполнил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Проверил:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

Заключение.

Руководитель разработки:	_____	_____	_____
	(должность, ФИО)	(подпись)	(дата)

В.8 Выводы по результатам валидации

Библиография

- [1] CPMP/ICH/4106/2000
(Руководство CPMP/ICH/4106/2000) Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. 2000
(Руководящие указания по надлежащей практике производства активных фармацевтических ингредиентов. 2000)
- [2] CPMP/ICH/281/95
(Руководство CPMP/ICH/281/95) Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology, 1995
(Валидация аналитических методов. Термины и определения, 1995)
- [3] CPMP/ICH/381/95
(Руководство CPMP/ICH/381/95) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology 1994
(Валидация аналитических методик. Текст и методология, 1994)
- [4] Validation of Analytical Procedures used in the Examination of Pharmaceutical Materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty second Report. Geneva, World Health Organization, 1992:117-121(WHO Technical Report Series, № 823)
(Валидация аналитических методик, используемых при экспертизе фармацевтических материалов. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, ВОЗ, 1992:117-121 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823))
- [5] WHO/VSQ/97.02 A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements, 1997
(Руководство ВОЗ по требованиям GMP. Надлежащей практике организации производства, 1997)
- [6] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2009
(Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека и ветеринарии, 2009)
- [7] Recommendation. General Plan of Validation. Installation Qualification and Operational Qualification (PIC) Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): PIC/S, July 2001
- [8] Государственная фармакопея, одиннадцатое издание, выпуск 1, 2006
- [9] Руководство для предприятий фармацевтической промышленности/ методические рекомендации по валидации методик анализа лекарственных средств под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гельмана, А.А. Малина, В.В. Косенко, М. Издательство «Спорт и культура-2000», 2007