

Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулықты бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 113 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына және Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 2-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулық бекітілсін.

2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2018 жылғы 17 шілдедегі
№ 113 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулықта дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелері валидациясының қағидалары, сондай-ақ көрсетілген әдістемелердің валидациясы кезінде бағалауға және Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі тиісінше – мүше мемлекеттер, Одақ) уәкілетті органдарына берілетін тіркеу құжаттамасына қосылуға жататын сипаттамалар тізбесі анықталады.

2. Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелері валидациясының мақсаты оның орынды пайдаланылуға жарамдылығын құжаттамалық растау болып табылады.

II. Анықтамалар

3. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін мыналарды білдіретін ұғымдар пайдаланылады:

"аналитикалық әдіс" (analytical procedure) – дәрілік заттарды сынақтан өткізудің әдісі, онда аналитикалық сынақтан өткізуді орындау үшін қажетті әрекеттер

дәйектілігінің егжей-тегжейлі сипаттамасы (оның ішінде сынақтан өткізілетін үлгілер, стандартты үлгілер, реактивтер дайындығының, жабдықты пайдаланудың, сатыланған қисық сызығы құрылысының, пайдаланылатын есеп-қисап формуласының сипаттамасы және т.б.) қамтылады;

"қайта жаңару" (reproducibility) – зертханааралық сынақтарда дәлдікті сипаттайтын белгі;

"қолданылу диапазоны (талдау саласы)" (range) – үлгіде анықталатын заттың ең көп және ең аз концентрациясы (саны) арасындағы арақашықтық (осы концентрацияны қоса алғанда), бұл үшін аналитикалық әдістеме дәлдігінің, дұрыстығының және сызықтығының тиімді деңгейі болатыны көрсетілген;

"сызықтық" (linearity) – аналитикалық сигналдың әдістемені қолдану (талдау саласы) диапазоны шегіндегі үлгіде анықталатын заттың концентрациясына (санынан) тікелей пропорционалды тәуелділігі;

"ашықтық (алынуы)" (recovery) – тиісті сенімді арақашықтық ескеріле отырып алынған орташа және шынайы (тірек) мәндер арасындағы арақатынас;

"қайталануы (әдістеме ішіндегі дәлдік)" (repeatability (intra-assay precision)) – қысқа уақыт ішінде сынақтар бірдей жұмыс жағдайында қайта өткізілген кездегі әдістеменің дәлдігі (мәселен, сол бір талдау жүргізуші немесе талдау жүргізушілер тобы, сол бір жабдықта, сол бір реактивтермен өткізілген сынақтар және т.б.);

"дұрыстық" (accuracy, trueness) – ашықтық шамасымен көрсетілетін қабылданған шынайы (тірек) мән мен алынған мән арасындағы жақындық;

"санмен анықтау шегі" (quantitation limit) – заттың тиісті дәлдік пен дұрыстық арқылы санмен анықтауға болатын үлгідегі ең аз саны;

"көріну шегі" (detection limit) – үлгідегі айқындалатын заттың ең аз саны, ол көрінуі мүмкін, бірақ саны нақты айқындалуы міндетті емес;

"дәлдік" (precision) – әдістеде жазылған шарттармен сол бір біртекті сынамадан алынған сынамалардың көбіне өткізілген өлшемдер сериялары арасындағы нәтижелер (мәндер) жақындығының (әралуандылық дәрежесінің) көрсетілуі;

"аралық (зертханаішілік) дәлдік" (intermediate precision) – зертхана ішіндегі өзгермелі нысандардың (әртүрлі күндер, әртүрлі талдаушылар, әртүрлі жабдық, реактивтердің түрлі сериялары (партиялары) және т.б.) сол бір сериядан іріктеп алынған бірдей үлгілер сынағының нәтижесіне әсері;

"өзіне тән ерекшелік" (specificity) – аналитикалық әдістің сынақ өткізілетін үлгіде болатын басқа заттарға (қоспаларға, дегредация өнімдеріне, қосалқы заттарға, матрицаға (ортаға) және басқаға) қарамастан анықталатын затты бір мағынада бағалау қабілеттілігі;

"орнықтылық (тұрақтылық)" (robustness) - аналитикалық әдістеменің сынақ өткізу жағдайында енгізілетін шамалы өзгерістерге тұрақты болу қабілеттілігі, бұл әдетте (стандартты) пайдалану кезінде оның сенімділігін көрсетеді.

III. Валидацияға жататын аналитикалық әдістемелердің түрлері

4. Осы Нұсқаулықта аналитикалық әдістеменің неғұрлым кең тараған 4 түрінің валидациясына арналған тәсілдер қарастырылады:

а) сәйкестендіру (түпнұсқалық) үшін сынақ өткізу;

б) қоспалар құрамының санын анықтау үшін сынақ өткізу (quantitative tests for impurities content);

в) сынамадағы қоспалардың шекті құрамын анықтау үшін сынақ өткізу (limit tests for the control impurities);

г) сынақ өткізілетін үлгідегі әсер етуші зат молекуласының белсенді бөлігін анықтау үшін сандық сынақ өткізу (құрамында болуы немесе белсенділігі) (quantitative tests of the active moiety).

5. Дәрілік заттардың сапасын бақылау үшін пайдаланылатын аналитикалық әдістемелердің бәрін валидациялау қажет. Осы Нұсқаулықтың 4-тармағына қосылмаған сынақтар түрлеріне арналған аналитикалық әдістемелердің валидациясы осы Нұсқаулықта көзделмейді (мәселен, фармацевтік субстанцияны еріту немесе оның бөлшектерінің (бытыраңқылығының) көлемін анықтау үшін сынақ өткізу және басқа).

6. Сәйкестендіру (түпнұсқалық) үшін сынақ өткізу, әдетте, сынақ өткізілетін және стандартты үлгілердің қасиеттерін (мәселен, спектрлік сипаттамаларын, хроматографиялық қасиеттерін, химиялық белсенділігін және т.б.) салыстыруды білдіреді.

7. Қоспалар құрамының санын анықтау сынақ өткізу және сынамадағы қоспалардың шекті құрамын анықтау үшін сынақ өткізу сынама тазалығының көрсеткіштерін дұрыс сипаттауға арналған. Қоспалар санын анықтау әдістемелерінің валидациясына қойылатын талаптар сынамадағы қоспалардың шекті құрамын анықтау әдісінің валидациясына қойылатын талаптардан ерекшеленеді.

8. Сандық сынақтар әдісі сынақ өткізілетін үлгіде анықталатын заттың құрамын өлшеуге бағытталған. Осы Нұсқаулықта санмен айқындау деп фармацевтік субстанцияның негізгі компоненттерін сандық өлшеу түсініледі. Ұқсас валидациялық параметрлер дәрілік препараттың әсер етуші затының немесе басқа да компоненттерін санмен анықтауға қатысты қолданылады. Басқа да аналитикалық әдістемелерде санмен анықтаудың валидациялық параметрлерін пайдалануға жол беріледі (мәселен, еріту үшін сынақ өткізу кезінде).

Аналитикалық әдістемелердің мақсаты нақты айқындалуға тиіс, өйткені валидация барысында бағалануға тиіс валидациялық сипаттамалардың таңдалуы осыған байланысты болады.

9. Аналитикалық әдістемелердің мынадай типтік валидациялық сипаттамалары бағалануға жатады:

а) дұрыстығы (accuracy (trueness));

- б) дәлдігі (precision);
- қайталануы (repeatability);
- аралық (зертханашілік) дәлдік (intermediate precision);
- в) өзіне тән ерекшелік (specificity);
- г) көріну шегі (detection limit);
- д) санмен анықтау шегі (quantitation limit);
- е) сызықтық (linearity);
- ж) қолданылу диапазоны (талдау саласы) (range).

10. Аналитикалық әдістемелердің алуан түрлерінің валидациясына арналған неғұрлым маңызды валидациялық сипаттамалар кестеде келтірілген.

Кесте

Аналитикалық әдістемелердің алуан түрлерінің валидациясына арналған валидациялық сипаттамалар

Валидация сипаттамасы	Аналитикалық әдістемелердің түрі			
	сәйкестендіру (түпнұсқалық) үшін сынақ өткізу	қоспаларды айқындау үшін сынақ өткізу		сандық сынақтар ерітілуі (тек қана өлшем), құрамы (белсенділік)
		сандық құрам	шекті құрам	
дұрыстығы	-	+	-	+
дәлдігі қайталануы	-	+	-	+
аралық дәлдігі	-	++	-	++
өзіне тән ерекшелігі **	+	+	+	+
көріну шегі	-	***	+	-
санмен анықтау шегі	-	+	-	-
сызықтық	-	+	-	+
қолданылу диапазоны	-	+	-	+

* Егер дәлдігі айқындалса, аралық дәлдікті анықтау талап етілмейді.

** Бір аналитикалық әдістеменің ерекшелігі жеткіліксіз болса, бір немесе бірнеше қосымша аналитикалық әдістемелерді пайдалануға болады.

*** Кейбір жағдайларда (мәселен, айқындалатын қоспаның көріну шегі мен құрамының нормаланатын шегі жақын болғанда) талап етілуі мүмкін.

Ескерту. "-" - сипаттама бағаланбайды, "+" - сипаттама бағаланады.

Көрсетілген тізбені аналитикалық әдістемелердің валидациясы кезінде типтік ретінде қарастыру қажет. Дәрілік затты өндірушінің жекелеген негіздемесін талап ететін ескертулер болуы мүмкін. Аналитикалық әдістеменің орнықтылық (тұрақтылық)

сияқты сипаттамасы кестеде келтірілмеген, бірақ оны аналитикалық әдісті әзірлеудің тиісті кезеңінде қарастыру қажет.

Қайталап валидация (ревалидация) жүргізу мынадай:
фармацевтік субстанция синтезінің схемасы өзгерген;
дәрілік препарат құрамы өзгерген;

аналитикалық әдіс өзгерген жағдайларда қажет болуы мүмкін (бірақ бұлармен шектелмейді).

Егер өндіруші тиісті негіздеме ұсынған болса, қайталап валидация жүргізілмейді. Қайталап валидация жүргізу көлемі енгізілген өзгерістер сипатына байланысты болады.

IV. Аналитикалық әдістемелер валидациясының әдіснамасы

Талдамалық әдістемелер валидациясының әдіснамасына қойылатын жалпы талаптар

11. Осы бөлімде аналитикалық әдістемелердің валидациясы кезінде ескерілетін сипаттамалар келтірілген, сондай-ақ әрбір аналитикалық әдістемелердің түрлі валидациялық сипаттамаларын белгілеуге арналған кейбір тәсілдер мен ұсынымдар берілген.

12. Кейбір жағдайларда (мәселен, өзіне тән ерекшелікті дәлелдеу кезінде) фармацевтік субстанцияның немесе дәрілік препараттың сапасын қамтамасыз ету үшін бірнеше аналитикалық әдісті қабыстырып пайдалануға болады.

13. Валидация барысында жинақталған барлық тиісті деректер мен валидациялық сипаттамаларды есептеуге арналған формулаларды ұсыну және талдау қажет.

14. Осы Нұсқаулықта жазылған тәсілдерден басқа өзге тәсілдерді пайдалануға жол беріледі. Валидация рәсімі мен хаттамасын таңдап алу үшін жауапкершілік өтінім берушіде болады. Бұл ретте аналитикалық әдістеменің валидациясының негізгі мақсаты нысаналы мақсатқа арналған әдістеме жарамдылығын растау болып табылады. Өзінің күрделілігіне қарай биологиялық және биотехнологиялық препараттарға арналған аналитикалық әдістемелердің тәсілдері осы Нұсқаулықта сипатталғаннан өзгеше болуы мүмкін.

15. Валидациялық сипаттамаларды зерттеудің барлық кезеңінде құжаттамамен расталған белгілі сипаттамалары бар стандартты үлгілерді пайдалану керек. Стандартты үлгілердің қажетті дәрежедегі тазалығы нысаналы мақсатқа байланысты болады.

16. Осы бөлімнің жекелеген кіші бөлімдерінде түрлі валидациялық сипаттамалар қарастырылады. Осы бөлімнің құрылымы аналитикалық әдісті әзірлеу және бағалау процесінің барысын көрсетеді.

17. Эксперименттік жұмысты аналитикалық әдістеменің мүмкіндіктері (мәселен, ерекшелігі, сызықтығы, қолданылу диапазоны, дұрыстығы мен дәлдігі) туралы сенімді

деректерді ала отырып, тиісті валидациялық сипаттамаларды бір мезгілде зерттеу тұрғысынан жоспарлау керек.

2. Өзіне тән ерекшелік

18. Өзіне тән ерекшелікті зерттеуді сәйкестендіру, қоспаларды және санмен анықтау үшін сынақтар өткізу валидациясы барысында жүзеге асыру қажет. Ерекшелікті растау рәсімдері аналитикалық әдістеменің нысаналы мақсатына байланысты.

19. Өзіне тән ерекшелікті растау тәсілі осы аналитикалық әдіс шешілуіне арналған міндеттерге байланысты. Аналитикалық әдістеменің осы айқындалатын затқа қатысты қолайлы екенін барлық жағдайда бірдей растау мүмкін бола бермейді (толығымен таңдау қажет). Мұндай жағдайда 2 және одан да көп аналитикалық әдістемені қабыстырып пайдалану ұсынылады.

Бір аналитикалық әдістеменің өзіне тән ерекшелігі жеткіліксіз болған жағдайда бір немесе бірнеше қосымша аналитикалық әдістемелерді пайдалануға болады.

20. Сынақтардың алуан түрлері үшін өзіне тән ерекшелік мыналарды білдіреді:

а) сәйкестендіруге сынақ өткізу кезінде - әдістеменің нақ сол анықталатын затты сәйкестендіруге мүмкіндік беретінін растайды;

б) қоспаларды анықтауға сынақ өткізу кезінде – әдістеменің үлгідегі қоспаларды дұрыс тануға мүмкіндік беретінін растайды (мәселен, тектес қосындыларды, ауыр металдарды, құрамында қалдық ерітінділердің болуын және т.б. анықтауға сынақ өткізу);

в) санмен анықтауға сынақ өткізу кезінде - әдістеменің үлгідегі нақ сол айқындалатын заттың құрамын немесе белсенділігін белгілеуге мүмкіндік беретінін растайды.

Сәйкестендіру

21. Сәйкестендіру үшін өткізілетін қанағаттанарлық сынақтар сынамада болуы мүмкін, құрылымдық жағынан жақын тектес қосындыларды өзара ажыратуға қабілетті болуға тиіс. Аналитикалық әдістеменің таңдамалы болуы құрамында айқындалатын компоненті бар үлгілер үшін оң нәтижелер және құрамында айқындалатын компоненті жоқ үлгілер үшін теріс нәтижелер алу арқылы (мүмкін, белгілі стандартты үлгімен салыстыру жолымен) расталуы мүмкін.

22. Жалған оң нәтижелердің жоқтығын растау үшін сәйкестендіруге арналған сынақ құрылымы жақын заттар үшін немесе анықталатын затқа қоса жүретін заттар үшін өткізілуі мүмкін.

23. Сынақ өткізуге кедергі келтіретін ықтимал заттарды таңдап алу негізделуге тиіс.

Қоспаларды санмен анықтау және сынақтан өткізу

24. Хроматографиялық бөліну әдісін пайдалана отырып, аналитикалық әдістеменің өзіне тән ерекшелігін растау кезінде жеке-дара компоненттерін тиісінше көрсете отырып, репрезентат хроматограммалар ұсынылуға тиіс. Бөлінуге негізделген басқа да әдістемелерге осыған ұқсас тәсілдерді пайдалану керек.

25. Хроматографиядағы аумалы бөліну тиісті деңгейде зерттелуге жатады. Аумалы бөліну жағдайында шайылып шығарылатын неғұрлым жақын 2 компонентке рұқсат ету шамасы белгіленуге тиіс.

26. Санмен анықтаудың өзіне тән емес ерекшелігін пайдалану кезінде қосымша аналитикалық әдістемелерді қолданған және әдістемелердің барлық кешенінің өзіне тән ерекшелігін растаған дұрыс. Мәселен, егер фармацевтік субстанцияны шығару кезінде санмен анықтау титриметриялық әдіспен жүргізілетін болса, оны қоспаларға сынақ өткізумен толықтыруға болады.

27. Бұл тәсіл санмен анықтау үшін де, қоспаларды анықтауға сынақ өткізу үшін де жарамды.

Қоспалар үлгілерінің болуы

28. Қоспалар үлгілері болған кезде аналитикалық әдістеменің өзіне тән ерекшелігін анықтау мыналарды қамтиды:

а) санмен анықтау кезінде үлгідегі қоспада және (немесе) басқа да компоненттерде болатын затты анықтаудың таңдап алынуын растау қажет. Шын мәнінде бұл үлгіге (фармацевтік субстанцияға немесе дәрілік препаратқа) қоспаларды және (немесе) қосалқы заттарды тиісті мөлшерде қосу арқылы және әсер етуші затты санмен анықтау нәтижесіне олардың әсері болмайтынына дәлел болған кезде жүзеге асырылады;

б) қоспаларды анықтауға сынақ өткізу кезінде өзіне тән ерекшелік фармацевтік субстанцияға немесе дәрілік препаратқа белгілі бір мөлшерде қоспалар қосу арқылы және бұл қоспалардың бір-бірінен және (немесе) үлгінің басқа компоненттерінен бөлініп кететініне дәлел болған кезде белгіленуі мүмкін.

Қоспалар үлгілерінің болмауы

29. Егер қоспалардың немесе деградация өнімдерінің стандартты үлгілері болмаса, өзіне тән ерекшелікті құрамында қоспалар немесе деградация өнімдері бар сынамалар сынақтарының нәтижелерін басқа валидацияланған әдістеменің (мәселен, фармакопоялық немесе өзге де валидацияланған аналитикалық (тәуелсіз) нәтижелерімен салыстыру арқылы растауға болады. Тиісті жағдайларда қоспалардың стандартты үлгілері белгілі бір стрессті жағдайларда (жарық, қыздыру, ылғал, қышқыл (негізгі) гидролиз және қышқылдану) сақталуға ұшыраған сынамаларды қамтуға тиіс.

30. Санмен анықтау жағдайында 2 нәтижені салыстыру қажет.

31. Қоспаларға сынақтар жүргізген жағдайда қоспалардың бейінін салыстыру қажет

32. Анықталған заттың ең жоғары мәні бір ғана компонентке сәйкестігін дәлелдеу үшін ең жоғары мәндердің тазалығына зерттеу жүргізген дұрыс болады (мәселен, диодтық-матрицалық детектор, масс-спектрометрия қолдану).

3. СЫЗЫҚТЫҚ

33. СЫЗЫҚТЫҚ тәуелділікті аналитикалық әдісті қолданудың барлық диапазоны шегінде бағалау қажет. Оны, ұсынылған әдістемені пайдалана отырып, фармацевтік субстанция (негізгі стандартты ерітіндіні араластыру арқылы) және (немесе) дәрілік препарат компоненттерінің жасанды (модельдік) қоспаларының жекелеген жүзгіндері арқылы тікелей растауға болады. Соңғы аспектіні әдістемені қолдану диапазонын (талдау саласын) айқындау барысында зерттеуге жол беріледі.

34. СЫЗЫҚТЫҚ анықталатын заттың концентрациясынан немесе санынан болатын функция ретіндегі талдау сигналына байланысты график бойынша көзбен бағаланады. Анық сызықтық тәуелділік болған кезде, алынған нәтижелерді лайықты статистикалық әдістемелермен өңдеу қажет (мәселен, ең аз шаршылар әдістемесімен регрестік сызықты анықтау жолымен). Санмен анықтау және сынамалардың концентрациясы нәтижелерінің арасындағы сызықтықты регрестік талдау жүргізілгенге дейін алу үшін сынақ нәтижелерін математика әдістерімен есептеу талап етілуі мүмкін. Регресс сызығын талдау нәтижелері сызықтық дәрежесін математика тұрғысынан бағалау үшін пайдаланылуы мүмкін.

35. СЫЗЫҚТЫҚ болмаған кезде, сынақтар деректерін регрестік талдау жүргізілгенге дейін математика әдістерімен есептеу керек.

36. СЫЗЫҚТЫҚТЫ растау үшін корреляция коэффициенті немесе детерминация коэффициенті, сызықтық регресінің еркін мүшесі, регресс сызығының еңісі бұрышының тангенсі және ауытқу шаршысының қалдық сомасы айқындалуға және ұсынылуға, сондай-ақ барлық эксперименттік деректері бар график қоса берілуге тиіс.

37. Егер сызықтық математика әдістерімен есептеудің ешбір түрінде де (мәселен, иммундық-аналитикалық әдістеме валидациясы кезінде) байқалмаса, аналитикалық сигналды сынамада айқындалатын компонент концентрациясының (санының) тиісті функциясының көмегімен сипаттау қажет.

38. СЫЗЫҚТЫҚТЫ белгілеу үшін аз дегенде 5 концентрацияны пайдалану ұсынылады. Басқа тәсілдерді пайдалану негіздеуді талап етеді.

V. Қолданылу диапазоны (талдау саласы)

39. Аналитикалық әдістемені қолдану диапазоны оның мақсатына байланысты және сызықтықты зерттеу кезінде айқындалады. Қолданылу диапазоны шегінде әдістеме талап етілетін сызықтықты, дұрыстықты және дәлдікті қамтамасыз етуге тиіс.

40. Аналитикалық әдістелерді қолданудың мынадай диапазоны (талдау салалары) жол берілетін ең аз қолданылу диапазоны (талдау салалары) ретінде қарастырылуға тиіс:

а) фармацевтік субстанциядағы немесе дәрілік препараттағы әсер етуші заттың санын анықтау үшін – номиналды концентрацияның (құрамында болудың) 80 пайыз концентрациясынан (құрамында болудан) 120 пайыз концентрациясына (құрамында болуға) дейін;

б) дозаның біртекті болуы үшін - егер дәрілік препарат үшін дәрілік нысанға байланысты неғұрлым ауқымды диапазон негізделмесе (мәселен, дозалы ингаляторлар) , 70 пайыз концентрациядан (құрамында болудан) 130 пайыз концентрацияға (құрамында болуға) дейін;

в) ерітілуіне сынақ өткізу үшін – қолданылуының номиналды диапазонынан ± 20 пайыз (абсолюттік). Мәселен, егер модификацияланып босатылатын препараттың өзіне тән ерекшелігі мәлімделген қамтылымның бірінші сағатта 20 пайыздан бастап 24 сағат ішінде 90 пайызға дейінгі тұсын қамтыса, қолданудың валидацияланған диапазоны мәлімделген қамтылымның 0-ден 110 пайызға дейін болуға тиіс;

г) қоспаларды айтқанда үшін – қоспалар анықталған шектен бастап өзіне тән ерекшелікте көрсетілген 120-пайыздық мәнге дейін;

д) әсер етуі өте күшті немесе уытты немесе фармакологиялық әсері болжанбайтын қоспалар үшін көріну шегі мен санмен анықтау шегі қоспалар бақылануға тиіс деңгейге сәйкес келуге тиіс. Сынақ әдістемесін әзірлеу барысында қолданылатын қоспаларға валидация жүргізу мақсатында болжамды (ықтимал) шегі маңында талдамалық тұсты белгілеу талап етілуі мүмкін;

е) егер санмен анықтау және жиілік бір сынақтың көмегімен бір мезгілде зерттелсе және тек қана 100-пайызды стандарт пайдаланылатын болса, сызықтық тәуелділік қоспаларға арналған ақпараттандыру шегінен бастап (Еуразиялық экономикалық комиссия бекітетін дәрілік заттардағы қоспаларды зерттеу және өзіне тән ерекшеліктерде оларға қойылатын талаптарды белгілеу қағидаларына сәйкес) санмен анықтауға арналған өзіне тән ерекшелікте көрсетілген 120-пайыздық қамтылымға дейін аналитикалық әдістемені қолданудың барлық диапазонында болуға тиіс.

VI. Дұрыстық

41. Дұрыстық аналитикалық әдістемені қолданудың барлық диапазоны үшін белгіленуге тиіс.

1. Фармацевтік субстанцияның белсенділігін санмен анықтау

Фармацевтік субстанция

42. Дұрыстықты бағалаудың бірнеше тәсілдері пайдаланылуы мүмкін:

аналитикалық әдістемені тазалығы белгілі дәрежедегі талданатын субстанцияға (мәселен, стандартты материалға) қолдану;

валидацияланатын аналитикалық әдістеме пайдаланылып алынған талдау нәтижелерін дұрыстығы белгілі әдістеме және (немесе) тәуелсіз әдістеме арқылы алынған нәтижелермен салыстыру.

Дұрыстық туралы қорытындыны дәлдік, сызықтық және өзіне тән ерекшелік белгіленгеннен кейін шығаруға болады.

Дәрілік препарат

43. Дұрыстықты бағалаудың бірнеше тәсілдері пайдаланылуы мүмкін:

Анықталатын заттың алдын ала белгілі болған саны қосылған дәрілік препарат компоненттерінің жасанды (модельдік) қоспаларына аналитикалық әдістемені қолдану;

дәрілік препараттың барлық компоненттерінің үлгілері болмаған кезде, дәрілік препаратқа фармацевтік субстанцияның алдын ала белгілі болған саны қосылуы немесе дұрыстығы белгілі басқа әдістеме және (немесе) тәуелсіз әдістеме көмегімен алынған нәтижелер салыстырылуы мүмкін.

Дұрыстық туралы қорытындыны дәлдік, сызықтық және өзіне тән ерекшелік айқындалғаннан кейін шығаруға болады.

2. Қоспаларды санмен анықтау

44. Дұрыстық қоспалардың белгілі бір саны қосылған сынамаларда (фармацевтік субстанция мен дәрілік препарат сынамаларында) айқындалады.

45. Айқындалатын қоспалардың үлгілері және (немесе) деградация өнімдері болмаған кезде, нәтижелерді тәуелсіз әдістеме көмегімен алынған нәтижелермен салыстыруға болады. Әсер етуші заттың аналитикалық сигналын пайдалануға жол беріледі.

46. Құрамындағы жеке-дара қоспаларды немесе олардың сомасын көрсетудің нақты тәсілін көрсету қажет (мәселен, массалық пайызбен немесе ең жоғары мәнінің алаңына қатысты пайызбен, алайда барлық жағдайларда негізгі айқындалатын затқа қатысты).

3. Зерттеулердің ұсынылатын көлемі және дұрыстық көрсеткіштері

47. Дұрыстық қолданудың барлық диапазонын қамтитын 3 түрлі концентрацияның кемінде 9 анықтамасы үшін бағаланады (яғни 3 концентрация және әрбір концентрация үшін 3 қайталау). Анықтамалар әдістеменің барлық кезеңдерін қамтуға тиіс.

48. Дұрыстық талданатын үлгіге белгілі бір санда қосылған затты санмен анықтаудың нәтижелері бойынша пайызбен ашу шамасымен немесе тиісті сенімді арақашықтық ескеріле отырып, алынған орташа және шынайы (тірек) мәндер арасындағы айырмашылықпен көрсетіледі.

VII. Дәлдік

49. Санмен анықтауға және қоспалар сынағына валидация дәлдікті айқындауды көздейді.

50. Дәлдік 3 деңгейде белгіленеді: қайталануы, аралық дәлдік және қайта жаңаруы. Дәлдікті біртекті теңтүпнұсқалық үлгілерді пайдалана отырып анықтау керек. Біртекті үлгіні алу мүмкін болмаған жағдайда, жасанды жолмен әзірленген (модельдік) үлгілердің немесе үлгінің ерітіндісінің көмегімен дәлдікті айқындауға жол беріледі. Аналитикалық әдістеменің дәлдігі, әдетте, өлшем дисперсия серияларының шамасынан , стандартты ауытқуынан немесе түрлену коэффициентінен көрінеді.

VIII. Қайталану

51. Қайталану аналитикалық әдістемені қолдану диапазонына кіретін концентрациялардың кемінде 9 анықтамасын (3 концентрация және әрбір концентрация үшін 3 қайталау) немесе құрамында айқындалатын зат 100 пайыз болатын үлгілер үшін концентрацияның кемінде 6 анықтамасын орындау арқылы айқындалады.

IX. Аралық (зертханаішілік) дәлдік

52. Аралық дәлдікті анықтау дәрежесі аналитикалық әдістемені пайдалану шарттарына байланысты. Өтініш беруші аналитикалық әдістеменің дәлдігіне әсер ететін кездейсоқ факторларды анықтауы қажет. Әртүрлі күндер, аналитиктер, жабдық және т.б. зерттелетін типтік (вариабельді) факторлар болып табылады. Аталған әсерлерді жеке-жеке талдау талап етілмейді. Түрлі факторлардың әсерін зерттеу кезінде экспериментті жоспарлаған дұрыс.

X. Қайта жаңарту

53. Қайта жаңарту дәлдікті зертханааралық экспериментте сипаттайды. Қайта жаңартуды аналитикалық әдістемені стандарттау жағдайында (мәселен, оны Одақтың фармакопөясына немесе мүше мемлекеттер фармакопөясына енгізу кезінде) анықтау керек. Қайта жаңарту туралы деректерді тіркеу дерекнамасына қосу талап етілмейді.

XI. Деректерді ұсыну

54. Дәлдіктің әрбір түрі үшін стандартты ауытқуды, біршама стандартты ауытқуды (түрлену коэффициентін) және сенімді аралықты көрсету қажет.

XII. Көріну шегі

55. Әдістеменің құрал-сайманды немесе құрал-саймансыз болуына ұарай көріну шегін анықтаудың түрлі тәсілдері болуы мүмкін. Басқа да тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

XIII. Көзбен көріп бағалау

56. Көзбен көріп бағалау құрал-саймансыз әдістемелер үшін де, құрал-сайманды әдістемелер үшін де пайдаланылуы мүмкін. Көріну шегі анықталатын заттың белгілі болған бір концентрацияларынан сынамаларды талдау және оның анық көрінетін ең аз құрамын анықтау арқылы белгіленеді.

XIV. "Сигнал/шу" арақатынасының көріну шегін бағалау

57. Осы тәсіл тек базалық шу байқалатын аналитикалық әдістемелерге ғана қолданылады.

58. "Сигнал/шу" арақатынасын анықтау белгілі концентрациялары төмен сынамалардан алынған сигналдарды, бос сынамалардан алынған сигналдарды салыстыру және анықталатын заттың анық көрінуі мүмкін ең аз концентрацияны анықтау әдісімен жүргізіледі. Көріну шегін бағалау үшін "сигнал/шу" арақатынасының 3:1-ден 2:1-ге дейінгі шамасы қолайлы деп есептеледі.

XV. Талдау сигналының стандартты ауытқуы және сатыланған қисық сызықтың еңісі бойынша көріну шегін бағалау

59. Көріну шегі (ТШ) былай белгіленуі мүмкін:

$$ПО = 3.3 \cdot \frac{s}{k},$$

мұнда:

s – аналитикалық сигналдың стандартты ауытқуы;

k - сатыланған қисық сызық еңісі бұрышының тангенсі.

60. k-нің мәні айқындалатын заттың сатыланған қисық сызығы бойынша есептеледі. S-ті бағалау бірнеше тәсілмен жүзеге асырылуы мүмкін:

а) бос сынаманың стандартты ауытқуы бойынша. Бос сынамалардың жеткілікті саны үшін аналитикалық сигналдың шамасы өлшенеді және олардың мәндерінің стандартты ауытқуы есептеледі;

б) сатыланған қисық сызық бойынша. Көріну шегіне жақын, құрамында анықталатын зат болатын үлгілер үшін жасалған, алынған сатыланған қисық сызықты талдау қажет. Стандартты ауытқу ретінде регресті түзудің қалдықты стандартты ауытқуы немесе ординат осімен түйісетін нүктенің стандартты ауытқуы пайдаланылуы мүмкін (сызықты регрессия еркін мүшесінің стандартты ауытқуы).

XVI. Деректерді беру

61. Көріну шегін және оны анықтау әдістемесін көрсету қажет. Егер көріну шегін анықтау көзбен көріп бағалауға немесе "сигнал/шу" арақатынасына негізделетін болса, тиісті хроматограммаларды ұсыну оны негіздеу үшін жеткілікті болып табылады.

62. Егер көріну шегінің мәні есеп-қисап немесе экстраполяция арқылы алынған болса, бағалау шегіне сәйкес келетін немесе оған мәні жағынан жақын, құрамында анықталатын зат бар үлгілердің жеткілікті санына тәуелсіз сынақ жүргізу арқылы расталуы мүмкін.

XVII. Санмен анықтаудың шегі

63. Санмен анықтаудың шегі үлгідегі заттар құрамының аз мөлшерін анықтау үшін, атап айтқанда, қоспаларды және (немесе) деградация өнімдерін анықтау үшін пайдаланылатын әдістемелердің қажетті валидациялық сипаттамасы болып табылады.

64. Әдістеменің құрал-сайманды немесе құрал-саймансыз болуына қарай санмен анықтаудың шегін белгілеудің түрлі тәсілдері болуы мүмкін. Басқа да тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

XVIII. Көзбен көріп бағалау

65. Көзбен көріп бағалау құрал-саймансыз әдістемелер үшін де, құрал-сайманды әдістемелер үшін де пайдаланылуы мүмкін.

66. Санмен анықтаудың шегі әдетте анықталатын заттың белгілі концентрациялары бар сынамаларды талдау және қолайлы дұрыстық пен дәлдікті санмен анықтауға болатын анықталатын заттың ең аз құрамын бағалау арқылы анықталады.

XIX. "Сигнал/шу" арақатынасы бойынша санмен анықтаудың шегін бағалау

67. Осы тәсіл тек базалық сызық шуы байқалатын өлшеулер әдістемелеріне ғана қолданылады.

68. "Сигнал/шу" арақатынасын анықтау белгілі төмен концентрациялары бар анықталатын зат үлгілерінен алынған өлшенетін сигналдарды салыстыру және бос сынамалардан алынған сигналдармен анықталатын зат саны жағынан айқындалуы мүмкін ең аз концентрацияны анықтау әдісімен жүргізіледі. Әдетте "сигнал/шу" арақатынасы 10:1-ді құрайды.

XX. Санмен айқындау шегін сигналдың стандартты ауытқуы және сатыланған қисық сызықтың еңісі бойынша бағалау

69. Санмен айқындау шегі (САШ) былай белгіленуі мүмкін:

$$ПКО = 10 \cdot \frac{s}{k}$$

мұнда:

s – аналитикалық сигналдың стандартты ауытқуы;

k – сатыланған қисық сызық еңісі бұрышының тангенсі.

70. k -нің мәні айқындалатын заттың градустық қисық сызығы бойынша есептеледі. s -ті бағалау бірнеше тәсілмен жүзеге асырылуы мүмкін:

а) бос сынаманың стандартты ауытқуы бойынша. Бос сынамалардың жеткілікті саны үшін аналитикалық сигналдың шамасы өлшенеді және олардың мәндерінің стандартты ауытқуы есептеледі;

б) сатыланған қисық сызық бойынша. Санмен анықтау шегіне жақын, құрамында айқындалатын зат болатын үлгілер үшін жасалған, алынған сатыланған қисық сызықты талдау қажет. Стандартты ауытқу ретінде регресті түзудің қалдықты стандартты ауытқуы немесе ординат осімен түйісетін нүктенің стандартты ауытқуы пайдаланылуы мүмкін (сызықты регрессия еркін мүшесінің стандартты ауытқуы).

XXI. Деректерді беру

71. Санмен анықтау шегін және оны айқындау әдісін көрсету қажет.

72. Санмен анықтау шегін кейіннен санмен анықтау шегіне тең немесе оған мәні жақын айқындалатын заты бар сынамалардың жеткілікті санын талдау көмегімен кейіннен растау қажет.

73. Жоғарыда санамалап көрсетілгендерден өзгеше басқа да тәсілдер қолайлы болуы мүмкін.

XXII. Орнықтылық (тұрақтылық)

74. Орнықтылықты (тұрақтылықты) зерттеуді оны әзірлеу кезеңінде жүзеге асыру қажет, зерттеулердің көлемі қарастырылып отырған аналитикалық әдістемеге байланысты. Әдістеменің параметрлерін (шарттарын) әдейі түрлендірген кезде, талдаудың сенімділігін көрсету қажет.

75. Аналитикалық әдістемені қолдану шарттарындағы өзгерістерге өлшемдер нәтижесі байланысты болса, сынақ өткізу кезінде сондай шарттардың сақталуын қатаң бақылау немесе сақтық шараларын келісу қажет.

76. Аналитикалық әдістеменің анықтығын қолдауды қамтамасыз ету мақсатында оны қолдану кезінде жүйе жарамдылығы параметрлерінің серияларын белгілеу (мәселен, рұқсат алуға сынақ өткізу (resolution test)). орнықтылықты (тұрақтылықты) зерттеу салдарының біріне айналуға тиіс.

77. Мыналар:

аналитикалық әдістемелерде пайдаланылатын ерітінділердің тұрақтылығы; айырып алыну уақыты параметрлердің жалпы түрленулері болып табылады.

Мыналар:

pH жылжымалы фазасының өзгеруі;

жылжымалы фаза құрамының өзгеруі;

әртүрлі бағандар (әртүрлі сериялар мен өнім берушілер);

температура;

жылжымалы фаза жылдамдығы (ағын жылдамдығы) сұйықтық хроматография түрленуінің параметрлері болып табылады.

Мыналар:

әртүрлі бағандар (әртүрлі сериялар мен өнім берушілер);

температура;

газ-тасымалдығыштың жылдамдығы газды хроматография түрленуінің параметрлері болып табылады

XXIII. Жүйенің жарамдылығын бағалау

78. Жүйенің жарамдылығын бағалау көптеген аналитикалық әдістеменің ажырамас бөлігі болып табылады. Бұл сынақтар жабдық, электрондық техника, аналитикалық операциялар және талданатын үлгілер тұтас жүйені құрайды деген тұжырымдамаға негізделеді және оны солай бағалауды талап етеді. Жүйе жарамдылығының параметрлері нақты бір әдістеме үшін белгіленуге тиіс және валидацияланатын аналитикалық әдістеме түріне байланысты болады. Қосымша ақпаратты Одақтың фармакопөясынан немесе мүше мемлекеттер фармакопөясынан алуға болады.