ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.0043

Вводится впервые

ВНЕДРЕНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК

Общая фармакопейная статья приводится для информации.

В общей фармакопейной статье предложен подход к внедрению фармакопейных методик для подтверждения их пригодности в реальных условиях применения в испытательной лаборатории. В соответствии с данным подходом термин «верификация» обозначает исключительно экспериментальную часть подтверждения пригодности фармакопейной методики.

Описанный подход действителен только при его применении в соответствии с принципами, изложенными в ОФС «Общие положения». Допускается использование других подходов для подтверждения пригодности фармакопейной методики для конкретного испытуемого образца.

Данная общая фармакопейная статья применима ко всем типам аналитических методик, приведённых в фармакопейных статьях.

1. ВВЕДЕНИЕ

Фармакопейные методики являются валидированными в соответствии с принятой научной практикой и действующими рекомендациями по валидации аналитических методик. Поэтому их валидация при внедрении не требуется, если иное не указано. Однако пользователь должен оценить, подходит ли и в какой степени подходит фармакопейная методика для подтверждения соответствия лекарственных средств требованиям фармакопейных статей, общих фармакопейных статей и систем качества, то есть подтвердить пригодность фармакопейной методики для конкретного испытуемого образца в реальных условиях испытательной лаборатории. В

ПРОЕКТ

процессе подтверждения пригодности фармакопейной методики может понадобиться её верификация.

Подтверждение пригодности фармакопейных методик является ответственностью их пользователя, а его результат должен быть документально описан.

2. ПРОЦЕСС ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

Процесс внедрения фармакопейной методики состоит из двух этапов.

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

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

При вступлении в силу фармакопейной статьи с изменённой аналитической методикой требуется повторно оценить возможность её внедрения.

2.1. ЭТАП 1. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

Соответствие ХЭАМ назначению фармакопейной методики подтверждают в ходе её валидации. Оценка возможности внедрения фармакопейной методики служит для выявления критических факторов, связанных с фактическими условиями её применения в испытательной лаборатории и способных повлиять на неё. В результате оценки возможности внедрения фармакопейной методики могут быть выявлены факторы, включающие следующие (но не ограничивающиеся ими):

ПРОЕКТ

– состав испытуемого образца;

– сложность подготовки образцов;

– реактивы, необходимые для выполнения методики;

– лабораторное оборудование, необходимое для выполнения методики;

– лабораторные условия.

Оценку проводят в сочетании с положениями, изложенными в фармакопейных статьях и соответствующих общих фармакопейных статьях, например, в соответствии с требованиями к пригодности и другим проверкам достоверности проводимого испытания.

В результате проведённой оценки возможен один из следующих выводов:

1. Если никакие факторы не выявлены как критические, фармакопейная методика может использоваться в испытательной лаборатории без дополнительной верификации;

2. Если выявленные факторы являются критическими, фармакопейная методика может использоваться в испытательной лаборатории при условии проведения верификации для оценки влияния выявленных критических факторов на выбранные ХЭАМ.

2.2. ЭТАП 2. ВЕРИФИКАЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ МЕТОДИКИ

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

Если в результате оценки возможности внедрения методики (этап 1) выявляют необходимость верификации, выбирают ХЭАМ, требующие проверки, в зависимости от предполагаемого назначения аналитической методики. Данная общая фармакопейная статья содержит рекомендации по выбору релевантных ХЭАМ, представленных в *таблице 1*.

Для оценки возможности внедрения методики в соответствии с её предполагаемым назначением составляют план верификации. В план верификации следует включать проверку критических ХЭАМ вместе с

ПРОЕКТ

соответствующими критериями приемлемости, определёнными пользователем.

Таблица 1 – ХЭАМ, рекомендуемые для верификации в зависимости от предполагаемого назначения аналитической методики

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

Примечание:

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

Критерии приемлемости верификации могут быть определены с помощью подхода, аналогичного используемому при валидации аналитической методики, и должны соответствовать пределам, установленным для испытуемого образца. Соответствие предварительно установленным критериям приемлемости подтверждает возможность внедрения фармакопейной методики для данного испытуемого образца.

ПРОЕКТ

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

2.2.1. Выбор и оценка характеристик эффективности аналитической методики

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

Специфичность. В испытаниях лекарственных средств аналитическая методика должна быть пригодна для идентификации действующего вещества в присутствии соответствующих вспомогательных веществ.

Чувствительность. Чувствительность предназначена для проверки нижнего предела диапазона применения аналитической методики, и её величину применяют вместо предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО), устанавливаемых в ходе валидации. Для испытаний на примеси наиболее низким уровнем валидируемого диапазона является порог информирования или неучитываемый предел, который может не совпадать с фактически достигаемым пределом количественного определения аналитической методики.

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

2.2.2. Выбор и оценка характеристик эффективности аналитической методики для других количественных испытаний

ПРОЕКТ

Другие количественные испытания (например, испытания физических или химических свойств или определённые испытания, указанные в разделе *Производство* фармакопейной статьи) рассматривают в каждом конкретном случае в зависимости от характера аналитической методики и предела спецификации (например, односторонний или двусторонний предел). Если чувствительность методики подвержена влиянию критических факторов, то есть когда предел спецификации близок к нижнему пределу диапазона применения, верификацию проводят так же, как и при испытаниях на примеси; в других случаях её рассматривают так же, как и при количественном определении. Однако для некоторых испытаний (например, определение размера частиц, кислотного числа или вязкости) специфичность может не требоваться.

ПРОЕКТ