Əczaçılıq kimyası II

2 məşğələ.

**Miqdarı təyinatın nəticələrinin statistik işlənməsi. Validasiya.**

**MİQDARI TƏYİNATIN NƏTİCƏLƏRİNİN METROLOJİ**

**XÜSUSİYYƏTLƏRİ**

Hər bir analizi başa çatdırdıqdan sonra onun nəticələrinə əsasən nisbi xətanı hesablayırlar. Nisbi xətanı müəyyən etmək üçün bir sıra hesablamalar aparılır.

1) Orta riyazi qiymətin hesablanması:



burada:

n – paralel təyinatların miqdarı;

X1; X2; X3; Xn – ayrı-ayrı təyinatların nəticəsi.

***Misal:*** Tutaq ki, X1 = 96,5%, X2 = 98,0%, X3 = 100,0%, X4 = 99,5%, X5 = 97,5%-dir. Bu zaman:

olur.

2) Ayrı-ayrı nəticələrin orta riyazi qiymətindən orta kvadratik kənara çıxmanın hesablanması:



Misalımıza tətbiq etdikdə:

l

3) Orta riyazi qiymətdən orta kvadratik kənara çıxmanın hesablanması:



Misalımıza tətbiq etdikdə:

alınır.

4) n-1 və α=0,95 olduqda orta nəticənin təyininin dəqiqliyinin hesablanması:

,

burada:

tα – Styudent əmsalıdır, n-1 üçün, yəni bizim misalımızda 5-1 üçün bu əmsal 2,776-ya bərabərdir (Styudent əmsalının ədədi qiymətlərinə bax: cədvəl 5)



5) Orta nəticənin nisbi xətasının hesablanması:



Misalımıza tətbiq etdikdə:

 alınır.

Cədvəl.

Styudent əmsalının ədədi qiymətləri.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **n-1** | **α=0,95** | **n-1** | **α=0,95** |
| 1 | 12,706 | 7 | 2,365 |
| 2 | 4,303 | 8 | 2,306 |
| 3 | 3,182 | 9 | 2,262 |
| 4 | 2,776 | 10 | 2,228 |
| 5 | 2,571 | 11 | 2,201 |
| 6 | 2,447 | 12 | 2,179 |

Dərman vasitələrinin keyfiyyətinin nə­zərdə tutulan reqlamentləşdirilmiş normalara uy­ğunluğunu təmin etmək üçün müxtəlif analitik üsul­lardan istifadə edilir. Bu zaman dərman va­si­tə­sinin keyfiyyətinə dair yekun nəticə müəyyən olun­muş tələblərə cavab verən üsulun key­fiy­yə­tin­dən əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır.

Hal-hazırda əksər sahələrdə validasiya an­la­yı­şı çox geniş tətbiq edilməkdədir. Artıq hər han­sı pro­ses və ya prosedurun validasiya olunmadan təs­diqi və tətbiqi məqbul hesab edilmir. Xüsusilə əc­­zaçılıq sahəsində validasiya böyük əhəmiyyət kəsb etməkdədir. Bu səbəbdən validasiya an­la­yı­şı­­nın, prosesinin nəzəri və təcrübi araşdırılması, öy­­rənilməsi və tətbiqi prioritet məsələlərdəndir. Va­­lidasiyanın təmizlənmə validasiyası, kompüter sis­­teminin validasiyası, analitik üsulun va­li­da­si­ya­sı, təmiz suyun alınmasının validasiyası və s. ki­­mi bir çox növləri mövcuddur. Bunlardan anal­i­tik üsulun validasiyası istər dərman vasitələrinin is­tehsalı, is­tər elmi-tədqiqat, istərsə də keyfiyyətə nə­zarət la­boratoriyalarında çox geniş tətbiq edil­mək­dədir və xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Bütün bun­lar nə­zə­rə alınaraq məqalədə analitik prosedur və üsul­ların validasiyasına dair ümumi an­la­yış­la­rın şər­hinə geniş yer verilmişdir.

Validasiya sözü ingilis dilində “*valid*” sö­zün­dən götürülmüşdür ki, bu da – həqiqi, etibarlı və s. kimi mənalara malikdir. Validasiya anlayışı əc­za­­çılıq sahəsində ilk dəfə 1970-ci illərdə FDA (Ame­­rika Ərzaq və Dərman üzrə Nəzarət İdarəsi) tə­­rə­fin­dən işlədilmişdir. Bir sıra beynəlxalq qu­rum və təşkilatlar validasiya termininə ma­hiy­yət eti­ba­rilə eyni olsa da fərqli tərif vermişlərdir.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatına (ÜST) əsa­sən ***validasiya*** bütün prosedurların, proseslərin, ava­­danlıqların, materialların, fəaliyyətlərin və ya sis­­temlərin həqiqətən nəzərdə tutulan nəticələr ver­­diyini təsdiq edən sənədləşdirilmiş aktdır.

Validasiya hazır məhsullara dair cari Etibarlı İs­­teh­salat Praktikasının (*cGMP*) mühim tə­ləb­lə­rin­­dən biridir.

Ümumilikdə hər bir validasiya prosesi aşa­ğı­da­­kı mərhələlərdən ibarətdir:

1. Validasiya protokolunun hazırlanması
2. Sınaqların həyata keçirilməsi
3. Sınaqların nəticəsinə dair hesabatın ha­zır­lan­­ması

**Analitik prosedurun validasiyasının məq­sə­di onun təyinatına uyğun olduğunu gös­tər­mək­dir.**

Analitik prosedurların əsasən 3 növü möv­cud­dur:

1. Tənzimləyici analitik prosedurlar

Ölkənin qanunvericiliyi tərəfindən və ya bey­nəl­xalq qəbul edilmiş rəsmi standartlar əsasında dər­man substansiyası və ya dərman vasitəsinin tə­yin edilmiş xarakteristikalarını öyrənmək üçün is­tifadə edilən analitik prosedurlardır. Buna əsa­sən farmakopeya üsulları aiddir.

1. Alternativ analitik prosedurlar

Alternativ analitik prosedurlar adından da mə­lum olduğu kimi tənzimləyici prosedurları əvəz edən prosedurlardır. Bu növ analitik prosedurları tət­biq etmək üçün sözügedən prosedurun artıq qə­bul edilmiş farmakopeya üsulundakı kimi və ya ondan daha məqbul (yaxşı) nəticələr verdiyini is­bat etmək lazımdır.

1. Stabilliyin yoxlanılması sınağı

Stabilliyin yoxlanılması sınağı dərman sub­stan­­siyası və ya dərman vasitəsinin müvafiq xü­su­­siyyətlərinin zamanla dəyişməsini öyrənən va­li­­dasiya olunmuş miqdari analitik prosedurdur.

Analitik prosedurların validasiyası dedikdə di­gər­­lərinə nisbətən daha çox tətbiq edilən 4 növ ana­­litik üsul nəzərdə tutulur:

* Eyniliyin təyini sınağı;
* Qatışıqların miqdari təyini sınağı;
* Qatışıqların yoxlanılmasında limitlərin tə­yi­ni sınağı;
* Dərman substansiyası və yaxud dərman va­sitəsi nümunələrində olan aktiv təsiredici mad­də­nin və ya dərman vasitəsində olan digər kom­po­nent(in)lərin miqdarının təyini sınağı.

Aktiv maddənin miqdari təyini proseduru nü­mu­nənin tərkibindəki aktiv təsiredici maddənin miq­darnı təyin etmək üçün nəzərdə tutulmuşdur. Dər­­man vasitəsinin tərkibindəki aktiv təsiredici mad­­dənin və yaxud digər komponentlərin təyini za­­manı da eyni validasiya göstəriciləri araşdırılır. Sö­­zügedən göstəricilər həllolma kimi digər ana­li­tik prosedurlar zamanı da tətbiq edilir.

Yalnız analitik prosedurun mahiyyətini aydın ba­şa düş­məklə qiymətləndirilməsinə ehtiyac du­yu­lan va­lidasiya göstəricilərini müəyyən etmək müm­kündür. Əsasən aşa­ğıda qeyd edilən va­li­da­si­ya göstəriciləri yox­la­nılır:

* Spesifiklik (Specificity)
* Düzgünlük (Accuracy)
* Dəqiqlik (Precision)

1. Analizlərarası dəqiqlik (Repeatability)

2. Laboratoriyadaxili dəqiqlik (Inter­­me­di­a­te pre­­cision)

3. Laboratoriyalararası dəqiqlik (Repro­du­ci­bi­li­ty)

* Təyinolunma həddi (Detection Limit)
* Miqdari təyinolunma həddi (Quantitation Li­mit)
* Xəttilik (Linearity)
* Tətbiq diapazonu (Range)
* Dayanıqlıq (Robustness)
* Etibarlılıq (Ruggedness)
* Sistem uyğunluğu (System suitability).

**Spesifiklik *(****Specificity****)***

Spesifiklik – tədqiq olunan nümunədə digər kom­ponentlərin mövcudluğunun ehtimal olun­ma­sı hallarında analizi nəzərdə tutulan maddənin ana­liz olunabilmə qabiliyyətinin qiy­mət­lən­di­ril­mə­sini ifadə edir. Digər komponentlər dedikdə adə­tən qatışıqlar, parçalanma məhsulları, kö­mək­çi maddələr və s. nəzərdə tutulur.

Hər-hansı analitik prosedurun spesifikliyinin aşa­ğı olması zamanı bu, digər köməkçi analitik pro­sedur(lar)la kompensasiya oluna bilər.

Miqdari təyin (tərkib və ya aktivlik): Nü­mu­nə­də analiz olunan maddənin miqdarı və ya ak­tiv­liyi barədə dəqiq və düzgün nəticələrin əldə edil­məsini təmin edir.

**2. Düzgünlük** *(Accuracy)*

Analitik prosedurun düzgünlüyü dedikdə əldə olu­nan nəticələrin artıq ümumqəbul olunmuş düz­gün nəticələrlə və ya müqayisə nəticələri ilə ya­xınlıq dərəcəsi nəzərdə tutulur.

Üsulun düzgünlük göstəricisi adətən sis­te­ma­tik xətanı ifadə edir (*bias.Systematic error*).

Dərman maddəsinin miqdari təyini zamanı bu gös­tərici məlum təmizlik dərəcəsinə malik stan­dart­dan istifadə etməklə və ya alınan nəticəni düz­günlük dərəcəsi artıq məlum olan üsulla mü­qa­yisə etməklə müəyyən etmək olar.

**3. Dəqiqlik** *(Precision)*

Analitik prosedurun dəqiqliyi dedikdə qeyd olun­muş şərtlərdə, eyni homogen seriyanın bir çox nümunəsinin analiz nəticələri arasındakı ya­xın­lıq dərəcəsi başa düşülür. Dəqiqlik 3 sə­viy­yə­də qiymətləndirilə bilər: analizlərarası, la­bo­ra­to­ri­ya­daxili və laboratoriyalararası.

Bu göstərici yalnız təsadüfü amillərdən ası­lı­dır və standart kənaraçıxma kəmiyyətini –va­ri­a­si­ya əmsalını əks etdirir.

**3.1 Analizlərarası dəqiqlik** *(repeatability)*

Analizlərarası dəqiqlik qısa zaman in­ter­va­lın­da, eyni şərtlərdə əldə olunan dəqiqliyi ifadə edir.

**3.2 Laboratoriyadaxili dəqiqlik** *(inter­me­di­ate precision)*

Müxtəlif günlər, müxtəlif analitiklər, müxtəlif ava­­­danlıqlar və s. şərtlərdə laboratoriyadaxili də­qiq­­liyi ifadə edir.

**3.3 Laboratoriyalararası dəqiqlik** *(rep­ro­du­ci­bility)*

Müxtəlif laboratoriyalarda aparılan eyni sın­a­ğın nəticələri arasındakı dəqiqliyi ifadə edir (adə­tən prosedurların standartlaşdırılmasında istifadə edi­­lən birgə anlaşmalar).

**4. Təyinolunma həddi** *(Detection limit)*

Təyin limiti hər hansı analitik prosedurda nü­mu­­nədəki analiz olunan maddənin təyin oluna bi­lən ən aşağı miqdarıdır. Lakin vacib deyil ki, miq­­dari hesablana bilən dəqiq rəqəm olsun.

**5. Miqdari təyinolunma həddi** *(Quantitation li­­mit)*

Miqdari hesablanma limiti hər hansı analitik pro­­sedurda nümunədəki analiz olunan maddənin la­­zımi dəqiqlik və düzgünlüklə miqdari olaraq tə­yin oluna bilən ən aşağı miqdarıdır. Miqdari he­sab­­lanma limiti analiz olunan nümunədə az miq­darda olan maddələrin, əsasən qatışıqların və/və ya parçalanma məhsullarının miqdari təyinində is­ti­fadə edilir.

**6. Xəttilik** *(Linearity)*

Analitik prosedurun xəttiliyi onun (verilmiş tə­yin diapazonunda) nümunədəki analiz olunan mad­dənin miqdarı ilə xətti asılı olaraq analiz nə­ti­cə­sini əldə edə bilmə qabiliyyətini əks etdirir.

**7. Tətbiq diapazonu** *(Range)*

Analitik prosedurun tətbiq diapazonu, onun qəbul olunan göstəricilərinin (dəqiqlik, düz­gün­lük və xəttilik) uyğun gəldiyi, nümunədə mad­də­nin yuxarı və aşağı konsentrasiyasını (miqdarını) əks etdirir.

**8. Dayanıqlıq** *(Robustness)*

Ana­litik prosedurun dayanıqlığı dedikdə pro­se­durun parametrlərinin kiçik, lakin məqsədyönlü də­yişdirilməsi zamanı prosedurun dəyişilməz qa­la bilməsi və normal şərtlərdə etibarlılığı nəzərdə tu­tulur.

**9. Etibarlılıq** *(Ruggedness)*

Eyni nümunənin müxtəlif laboratoriyalar, ana­li­tiklər, alətlər, günlər və s. kimi müxtəlif şərtl­ər­də analizinin nəticələrinin dəqiqlik dərəcəsini ifa­də edir.

**10. Sistem uyğunluğu** *(System suitability)*

Sistem uyğunluğu dedikdə prosedurun həyata ke­çirilməsi üçün lazım olan bütün vasitələrin (ava­danlıqlar, elektron sistemlər, analitik əmə­liy­yat­lar və analiz olunacaq nümunələr) möv­cud­lu­ğu və tam mütəşəkkil sistem təşkil etməsi nə­zər­də tutulur. Sistem uyğunluğu sınağı təsdiq edir ki, ana­liz zamanı sistem uyğun şəkildə fəaliyyət gös­tər­mişdir. Analitik prosedurun həyata keçirilməsi za­manı müvafiq sistem uyğunluğu kriteriyaları tə­yin edilməli və göstərilməlidir.