



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

LA VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

DÉFINITION ET TERMINOLOGIE

VICH GL1

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

LA VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE DÉFINITION ET TERMINOLOGIE

1. INTRODUCTION

Dans ce document, nous passons en revue les caractéristiques à considérer dans la validation des méthodes d'analyse qui sont utilisées pour les demandes d'approbation présentées dans les pays de la CE ainsi qu'au Japon et aux États-Unis. Les tests exigés aux fins d'approbation ou d'exportation dans d'autres régions du monde ne sont pas nécessairement l'objet de ce document. Par ailleurs, ce document est essentiellement un recueil de termes et de définitions et n'est pas destiné à servir de guide de validation. Les termes et les définitions qu'on y trouve sont plutôt censés réduire l'écart terminologique qui s'observe souvent entre les compendiums et les textes réglementaires des pays de la CE, du Japon et des États-Unis.

L'objectif de la validation des méthodes d'analyse est de démontrer qu'elles conviennent aux usages auxquels on les destine. Les caractéristiques que doivent présenter les méthodes d'identification, de contrôle des impuretés et de mesure de la teneur sont énumérées dans un tableau présenté plus loin. D'autres méthodes d'analyse pourraient faire l'objet d'additions futures au présent document.

2. TYPES DE MÉTHODES D'ANALYSE À VALIDER

Il sera question ici des quatre types de méthodes d'analyse les plus couramment utilisés:

- Épreuves d'identification.
- Dosage quantitatif des impuretés.
- Vérification des teneurs limites des impuretés.
- Dosage de la partie active ou d'une ou de plusieurs autres composantes de la substance médicamenteuse ou du produit fini.

Les produits finis et les substances médicamenteuses font l'objet de bien d'autres analyses, comme, par exemple, le test de dissolution dans le cas des produits finis ou une étude granulométrique dans le cas des substances médicamenteuses; ces analyses ne sont cependant pas abordées dans ce premier document. Elles seront peut-être traitées plus tard, car il est tout aussi important de valider les méthodes utilisées pour ces analyses que les méthodes traitées ici.

Voyons brièvement les divers types d'analyses considérés ici :

- Les tests d'identification servent à vérifier l'identité de la substance analysée dans un échantillon. Ils consistent normalement à vérifier une caractéristique de l'échantillon (p. ex. ses propriétés spectrales, ses caractères chromatographiques, sa réactivité chimique, etc.) avec celle d'un étalon de référence.
- L'analyse des impuretés peut être un dosage quantitatif ou la vérification d'une teneur limite. Dans les deux cas, il s'agit d'évaluer avec exactitude la pureté de l'échantillon. Les caractéristiques à évaluer diffèrent selon qu'on valide une méthode de dosage ou une méthode de vérification d'une teneur limite.
- Les analyses de teneur servent à mesurer un ingrédient dans un échantillon donné. Les analyses considérées dans le présent document portent sur la détermination quantitative des composantes majeures des substances médicamenteuses. Dans le cas des produits finis, les analyses visent l'ingrédient actif ou d'autres composantes spécifiques, et la validation des méthodes utilisées à cette fin porte sur des caractéristiques semblables. La validation d'autres méthodes de détermination peut être également fondée sur ces mêmes caractéristiques (p. ex. la dissolution).

Il importe de bien comprendre l'objectif de l'analyse, car c'est d'après ce facteur qu'on détermine quelles caractéristiques de validation doivent être évaluées. En général, la validation porte sur les caractéristiques suivantes:

- Exactitude
- Précision
 - *Répétabilité*
 - *Précision intermédiaire*
- Spécificité
- Limite de détection
- Limite de dosage
- Linéarité
- Écart d'utilisation

Toutes ces caractéristiques sont définies dans le glossaire inclus à la fin de ce document. Les caractéristiques les plus importantes à considérer selon le type de méthode à valider sont énumérées dans le tableau qui suit. Il s'agit des caractéristiques qu'il convient habituellement de valider, mais il y a parfois des exceptions et celles-ci doivent être traitées individuellement. Par ailleurs, même si la robustesse ne figure pas dans ce tableau, il convient de l'évaluer au moment opportun durant la mise au point de la méthode.

Il peut être nécessaire de revalider dans les circonstances suivantes:

- changements du procédé de synthèse de la substance médicamenteuse;

- changements dans la composition du produit fini;
- changements dans la méthode d'analyse.

La revalidation sera plus ou moins poussée selon la nature des changements. D'autres changements peuvent aussi rendre nécessaire une revalidation.

TABLEAU

Type d'analyse Caractéristique	Identification	Impuretés		Dosage
		Quantitat.	Teneur limite	- dissolution (mesure seulement) - teneur/activité
Exactitude	-	+	-	+
Précision	-	+	-	+
- Répétabilité	-			
- Précis. Interméd.	-	+ (1)	-	+ (1)
Spécificité (2)	+	+	+	+
Limite de détection	-	- (3)	+	-
Limite de dosage	-	+	-	-
Linéarité	-	+	-	+
Écart d'utilisation	-	+	-	+

- : Caractéristique qui n'est normalement pas évaluée

+ : Caractéristique normalement évaluée

- (1) Si la reproductibilité (voir le glossaire) est évaluée, il n'est pas nécessaire de déterminer la précision intermédiaire
- (2) Si la méthode est insuffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité d'une ou de plusieurs autres épreuves complémentaires auxquelles l'échantillon est soumis
- (3) Parfois nécessaire

GLOSSAIRE

1. MÉTHODE D'ANALYSE

La méthode d'analyse est la manière dont une analyse est réalisée. Chaque étape doit être décrite en détail. Il faut décrire notamment, mais non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, la production de la courbe d'étalonnage, l'application des formules de calcul, etc.

2. SPÉCIFICITÉ

La spécificité est la propriété qui fait qu'une méthode d'analyse rend compte sans ambiguïté de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes. Ces dernières peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice, etc.

Si une méthode d'analyse est insuffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité de l'une ou de plusieurs des autres analyses complémentaires.

Cette définition renvoie à plusieurs aspects:

Identification: Il s'agit de vérifier l'identité de la substance analysée.

Pureté: Il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.)

Dosage (teneur ou activité): Il s'agit d'obtenir un résultat indiquant exactement la concentration ou l'activité de la substance analysée.

3. EXACTITUDE

L'exactitude correspond au degré de concordance entre la valeur de la méthode obtenue et la valeur de référence ou la valeur considérée comme véritable par convention.

L'exactitude est un autre mot utilisé pour désigner l'authenticité.

4. PRÉCISION

La précision d'une méthode correspond au degré d'accord (degré de dispersion) entre les résultats des mesures obtenues par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, prélevés dans des conditions prescrites. La précision peut s'évaluer à trois niveaux: répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité.

L'évaluation de la précision doit se faire au moyen d'échantillons homogènes et authentiques. S'il est impossible d'obtenir des échantillons homogènes, on peut utiliser des échantillons préparés artificiellement ou une solution d'échantillon. La précision est

généralement exprimée par la variance, l'écart-type ou le coefficient de variation d'un ensemble de mesures.

- 4.1 La répétabilité est une expression de la précision de l'analyse lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation, après un court intervalle de temps. La répétabilité est aussi désignée précision intra-analyse.
- 4.2. La précision intermédiaire correspond aux variations survenant dans un même laboratoire : analyses effectuées des jours différents, par des personnes différentes, au moyen d'appareils différents, etc.
- 4.3. La reproductibilité correspond à la concordance des résultats entre laboratoires (travaux de collaboration visant généralement l'uniformisation de la méthodologie).

5. LIMITE DE DÉTECTION

La limite de détection d'une méthode d'analyse individuelle correspond à la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de détecter, sans nécessairement fournir la valeur exacte.

6. LIMITE DE DOSAGE

La limite de dosage d'une méthode d'analyse individuelle correspond à la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision et d'exactitude. La limite de dosage est un paramètre des analyses quantitatives des composés présents en faibles quantités dans les matrices d'échantillon; elle est plus particulièrement utilisée dans le dosage des impuretés et (ou) des produits de dégradation.

7. LINÉARITÉ

La linéarité d'une méthode d'analyse est sa capacité de donner des résultats qui sont directement (à l'intérieur de certaines limites) proportionnels à la concentration (quantité) de la substance analysée dans un échantillon.

8. ECART D'UTILISATION

L'écart d'utilisation d'une méthode d'analyse est l'intervalle entre la concentration la plus élevée et la concentration la plus faible (quantités) de la substance analysée dont on a démontré qu'elles pouvaient être déterminées avec un degré acceptable de précision, d'exactitude et de linéarité.

9. ROBUSTESSE

La robustesse d'une méthode d'analyse est une mesure de sa capacité à supporter sans conséquences de petites variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode; elle donne une idée de la fiabilité de la méthode.