

УДК 615.12:615.072:658.562

Р. Ф. Єрмоєнко, С. М. Коваленко, О. В. Глуценко

Національний фармацевтичний університет

ОРГАНІЗАЦІЯ ВНУТРІШНЬОГО КОНТРОЛЮ В ЛАБОРАТОРІЇ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

У статті розглядаються питання організації внутрішнього контролю в лабораторії контролю якості лікарських засобів. Запропонована методологія та основні етапи його впровадження й визначено чинники, що впливають на якість результатів випробувань.

Ключові слова: внутрішній контроль; контроль якості; якість результатів випробувань.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Стратегічним напрямом роботи фармацевтичної галузі є реалізація конституційного права кожного громадянина на забезпечення якісними лікарськими засобами (ЛЗ).

Критерії якості ЛЗ, відповідно до встановлених ВООЗ вимог, у першу чергу, визначаються безпекою їхнього застосування та ефективністю. Забезпечення якості в фармацевтичній промисловості є всеохоплюючою концепцією, що включає в себе дослідження і розробку, виробництво, контроль якості, зберігання і контроль в мережі розповсюдження ЛЗ [1]. Кожен з елементів забезпечення якості ЛЗ однаково значимий (критичний) для системи в цілому.

Одним з основних завдань контролю якості, як одного з основоположних елементів забезпечення якості ЛЗ, є проведення випробувань сировини, напівпродуктів та готової продукції з метою визначення їхньої відповідності вимогам специфікацій. Отримані результати проведених випробувань стають основою для прийняття рішення про видачу або заборону дозволу на реалізацію (чи на використання у виробництві/наступній стадії технологічного процесу).

Отже, від достовірності отриманих результатів залежить те, чи отримає пацієнт якісні ЛЗ і чи не будуть завдані фінансові збитки підприємству внаслідок вибраковування якісних ЛЗ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Забезпечення якості результатів випробувань є також необхідною вимогою стандарту ISO/IEC 17025: 2005 [2].

При цьому застосовують різні рівні забезпечення якості результатів випробувань: починаючи від оперативного контролю, який проводить аналітик кожного разу при проведенні випробувань, закінчуючи участю в міжлабораторних порівняннях чи програмах професійного тестування (ППТ).

Метою внутрішньолабораторного контролю (ВЛК) є внутрішній аудит системи якості. При отриманні незадовільних результатів найбільш ймовірні такі дії, як навчання персоналу, організація підтримання устаткування в належному стані та ін.

Мета зовнішнього контролю — незалежний аудит системи якості в рамках її зовнішньої незалежної експертної оцінки. При цьому найчастіше виявляються проблеми, на вирішення яких у лабораторії може не вистачити компетентності (нерідко лабораторія може навіть не помічати даної проблеми). Проведення зовнішнього контролю шляхом міжлабораторних (ППТ) дозволяє оцінити стан за досліджуваними методами/методиками в галузі [3].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

ППТ, безперечно, відіграють важливу роль у виявленні труднощів та проблем у роботі лабораторій і оцінці тенденцій в галузі, видачі загальних рекомендацій та шляхів удосконалення. Але лише правильно організована і функціонуюча система внутрішнього контролю в кожній окремій лабораторії дасть змогу ефективно реалізовувати дані рекомендації, постійно вдосконалюватись та забезпечувати достовірність кожного результату проведеного випробування і таким чином позитивно впли-

нути на ситуацію як в окремо взятій лабораторії, так і галузі взагалі.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТИ

Внутрішній контроль лабораторії є одним із інструментів вдосконалення діяльності системи менеджменту якості (СМЯ) лабораторії, оскільки дозволяє проаналізувати проходження процесів, виявити невідповідності, встановити їхні причини, а також визначити способи для зменшення ризиків отримання недостовірних результатів проведених випробувань у майбутньому.

Метою проведених нами досліджень було вдосконалення системи забезпечення якості результатів випробувань лабораторії контролю якості фармацевтичного підприємства ЗАТ «ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ»» шляхом організації внутрішнього контролю. Вивчення нормативних вимог та аналіз діяльності лабораторій з контролю якості, а також визначення внутрішнього контролю як одного з процесів, дали змогу визначити методологію та алгоритм його впровадження.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Якість результатів випробувань, що виконуються в лабораторії, визначається комплексом факторів, які охоплюють всі сторони діяльності лабораторії.

Під час проведення аналізу діяльності лабораторії були визначені основні фактори, що впливають на якість результатів випробувань:

- персонал;
- приміщення;
- устаткування;
- методика проведення випробування;
- відбір зразка та підготовка проби для проведення випробування;
- використовувані реактиви та стандартні зразки (СЗ).

Залежно від того, які фактори впливу на достовірність результатів випробувань підлягають контролю, можна виділити загальний ВЛК над здійсненням всіх заходів із забезпечення якості результатів випробувань та ВЛК за виконанням конкретних випробувань. Основні заходи із забезпечення загального ВЛК представлені в табл. 1.

Під час організації внутрішнього контролю, контроль проведення методик випробувань, як основної діяльності лабораторії, має ключове значення. При реалізації мети даного дослідження, нами була запропонована наступна схема організації внутрішнього контролю випробувань (рис. 1) і розроблена документована процедура (СОП-02/01-08 «Організація внутрішнього контролю в лабораторії контролю якості»).

Наступним етапом впровадження внутрішнього контролю була розробка Плану-графіка проведення контролю. План-графік був сформований таким чином, що протягом року весь персонал та всі методики проведення випробувань були охоплені контролем. В ньому також були вказані характеристики контролюючої методи-

Таблиця 1

ПРОВЕДЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОГО КОНТРОЛЮ

| Фактори, що впливають на якість результатів випробувань | Параметри, що підлягають контролю |
|---|--|
| Реактиви, СЗ, дистильована вода | <ul style="list-style-type: none"> • відповідність вимогам специфікацій; • відповідне маркування; • дотримання умов зберігання; • своєчасне вилучення з обігу та утилізація після закінчення терміну придатності |
| Устаткування | <ul style="list-style-type: none"> • термін дії повірки; • періодичність калібрувань; • ведення відліку відпрацьованого часу; • наявність відповідного маркування в разі несправності устаткування. |
| Персонал | <ul style="list-style-type: none"> • встановлення кваліфікаційних вимог; • організація навчання (зовнішнього та внутрішнього) з врахуванням поставлених завдань перед лабораторією; • контроль ефективності навчання, що проводилось зовнішніми організаціями, здійснюють кваліфіковані викладачі цих організацій; • контроль внутрішнього навчання на рівні підприємства проводиться шляхом щорічного екзаменування (спеціальна комісія); • контроль внутрішнього навчання на рівні відділу проводиться шляхом тестування після розгляду кожної теми; перевірка практичних навичок та вмінь проводиться при проведенні контролю певної методики. |
| Умови довкілля | <ul style="list-style-type: none"> • реєстрація температури та відносної вологості з встановленою періодичністю |
| Методики проведення випробувань | <ul style="list-style-type: none"> • оцінка придатності методу (валідація), як правило, проводиться на етапі розробки методики; • оперативний контроль (контроль при проведенні рутинних випробувань); • контроль стабільності результатів випробувань |

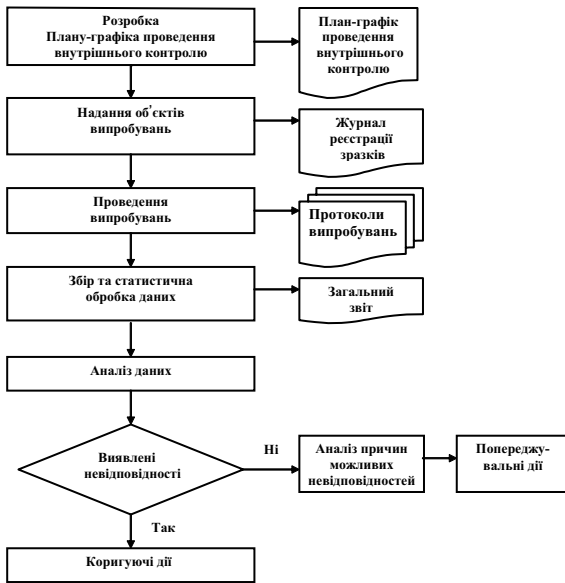


Рис.1. Блок-схема проведення внутрішнього контролю випробувань.

ки, методи контролю, періодичність, критерії прийнятності та відповідальних виконавців.

При цьому були визначені основні групи методів, які використовуються для проведення внутрішнього контролю випробувань (табл. 2).

Реалізуючи заплановані заходи щодо проведення внутрішнього контролю випробувань, в лабораторії було організовано проведення даної процедури.

Як один із прикладів впровадження ВЛК, нижче представлені результати проведення контролю методики випробування «Визначення концентрації метилсиліконату натрію в робочих розчинах». Дана методика використовується при проведенні виробничого контролю напівпродукту — метилсиліконату натрію. Оскільки визначена сполука є стабільною лише протягом

5 днів, то застосування методів з використанням СЗ для цієї методики є обмеженим. Тому було застосовано метод без використання СЗ — метод повторних випробувань, а досліджуваною характеристикою була визначена внутрішньолабораторна прецизійність.

Для визначення внутрішньолабораторної прецизійності проводили по три паралельні випробування для того самого зразка робочого розчину метилсиліконату натрію в три різні дні і різними аналітиками. Випробування досліджуваного зразка здійснювали разом із щоденними аналізами, у тих же умовах, з використанням тих самих реактивів та лабораторного посуду, тими ж аналітиками, які зазвичай це роблять.

Перед проведенням випробувань аналітики разом з формами протоколів проведення випробувань, в яких фіксуються дані з проведення рутинних аналізів, отримали також і розроблені нами відповідні форми протоколів ВЛК. Отримані результати наведені на рис.2.

На рис.2 представлені середні значення концентрації з трьох паралельних визначень кожним з аналітиків, при цьому номінальне значення відповідно до специфікації 300 г/л (допустимі межі 240–360 г/л).

Критерії прийнятності внутрішньолабораторної прецизійності були розраховані при оцінці придатності методу і наведені в відповідному протоколі та звіті валідації.

Розраховане значення відносного довірчого інтервалу задовольняє критерій прийнятності, якщо воно не перевищує максимально допустиму невизначеність випробування. При цьому максимально допустима невизначеність методики [4–6] встановлена відповідно до меж нормування вмісту метилсиліконату натрію в робочому розчині.

Отже, критерій прийнятності для внутрішньолабораторної прецизійності складає 6,4%.

Таблиця 2

ОСНОВНІ МЕТОДИ ПРОВЕДЕННЯ ВНУТРІШНЬОГО КОНТРОЛЮ ВИПРОБУВАНЬ

| Групи методів | Методи |
|--|---|
| Методи визначення показників якості результатів випробувань з використанням СЗ | Проведення випробувань за стандартизованими методиками з регулярним використанням сертифікованих СЗ з подальшим порівнянням отриманих результатів із встановленими характеристиками даного СЗ, і визначення у такий спосіб показників якості результатів випробувань. |
| Методи визначення показників якості результатів випробувань без використання СЗ | Проведення повторних (паралельних) випробувань досліджуваного зразка в однакових умовах і майже одночасно. |
| | Проведення повторних випробувань однієї і тієї ж проби досліджуваного зразку при зміні однієї або декількох умов проведення випробування. |
| | Використання іншої методики проведення випробування. Метод полягає в порівнянні результатів випробувань одного і того ж зразка, отриманих в однакових умовах при використанні контрольної методики та методики, яку контролюють, з критеріями прийнятності за досліджуваними характеристиками методики. |
| | Метод добавок. Метод розбавлення зразка. |

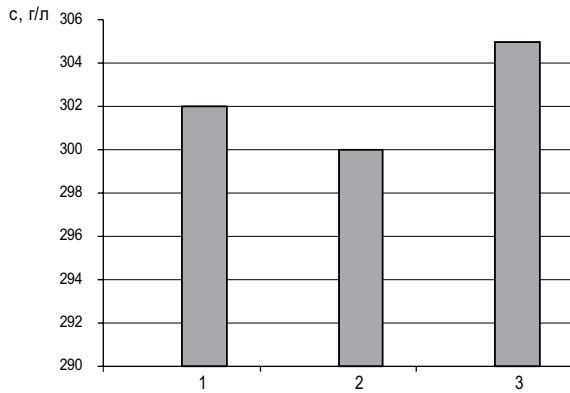


Рис.2. Результати визначення концентрації метилсиліконату натрію в робочому розчині (1 — аналітик 1, 2 — аналітик 2, 3 — аналітик 3).

Беручи до уваги отримані дані, можна зробити висновок, що вони цілком задовольняють критерій прийнятності.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Визначено чинники, що впливають на якість результатів випробувань.
2. Визначено методологію та основні етапи впровадження внутрішнього контролю в діяльність лабораторії контролю якості як одного із методів забезпечення достовірності отримуваних результатів.
3. Розроблено основні регламентуючі документи та форми реєструючих документів, необхідні для організації внутрішньолабораторного контролю якості.
4. Упроваджено внутрішній контроль в діяльність лабораторії контролю якості.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2001. — 26с.
2. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (ISO/IEC 17025:2005, IDT): ДСТУ ISO/IEC 17025:2006. — [Чинний від 2007-07-07]. — К.: Держспоживстандарт України, 2007. — 40 с. — (Національний стандарт України).
3. Гризодуб А.И. Метрологический контроль качества результатов измерений / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев // Фармаком. — 2007. — №2. — С.16–25.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ТОВ «PIPEГ», 2001. — 556с., ISBN 966-95824-1-5.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ТОВ «PIPEГ», 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520с., ISBN 966-95824-3-1.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ТОВ «PIPEГ», 2001. — Доповнення 2. — 2008. — 587с., ISBN 966-95824-4-2.

УДК 615.12:615.072:658.562

Р. Ф. Еременко, С. Н. Коваленко, О. В. Глущенко

**ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ В ЛАБОРАТОРИИ
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ**

В статье рассматриваются вопросы организации внутреннего контроля в лаборатории контроля качества лекарственных средств. Предложена методология и основные этапы его внедрения и определены факторы, которые влияют на качество результатов испытаний.

Ключевые слова: внутренний контроль; контроль качества; качество результатов испытаний.

UDK 615.12:615.072:658.562

R. F. Eremenko, S. N. Kovalenko, O. V. Glushchenko.

**ORGANIZATION OF INTERNAL CONTROL IS IN LABORATORY CONTROL
OF QUALITY OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISE**

In the article the questions of organization of internal control are examined in the laboratory of control of quality of medications. The methodology and basic stages of his introduction and factors which influence on quality of results of tests are certain.

Key words: internal control; control of quality; quality of results tests.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра управління якістю НФаУ.
Тел: (057) 755-70-82.
e-mail: proskurlena@yandex.ru

Надійшла до редакції: 10.08.09