

УДК 615.12:615.072

О. Л. Левашова, С. М. Коваленко

Національний фармацевтичний університет

ОРГАНІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ВНУТРІШНЬОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ В АНАЛІТИЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ

У статті розглянуті питання організації системи внутрішнього контролю якості в аналітичній лабораторії. Визначені чинники, що впливають на якість результатів аналізу та намічені заходи щодо їх усунення.

Ключові слова: система внутрішнього контролю, якість результатів випробування

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

З питанням забезпечення якості і надійності отриманих результатів у своїй діяльності стикається як виробник фармацевтичної продукції, так і контролююча лабораторія, що підтверджує якість лікарських засобів (ЛЗ).

Будь-яка лабораторія з контролю якості ЛЗ несе велику відповідальність за одержані результати та зроблені на їх основі висновки щодо відповідності того, що активні інгредієнти, ексципієнти і фармацевтичні препарати відповідають вимогам специфікації якості. Правильність і точність одержаних аналітичних результатів залежить від багатьох взаємопов'язаних чинників (якості управління лабораторією, правильного ведення документації, рівня підготовки фахівців, якості аналітичної роботи, матеріалів, приладів, реактивів, програмного забезпечення тощо) [1].

Отже, висновки контролюючих аналітичних лабораторій про відповідність перевірених зразків вимогам аналітичних специфікацій є підставою до дій регулюючих органів щодо реєстрації ліків, ліцензування виробників, заборони реалізації окремих серій препаратів тощо.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У більшості розвинутих країн існують нормативні документи, які описують основні правила лабораторних та клінічних випробувань, виробництва, розповсюдження та реалізації ЛЗ (GLP, GCP, GMP, GD, GPP) [2].

Найбільш докладні рекомендації розроблені ВООЗ спеціально для лабораторій з контролю якості ліків [3].

Забезпечення якості результатів випробувань контролюючих аналітичних лабораторій є також необхідною вимогою міжнародного стандарту ISO/IEC 17025: 2005 [4].

Виконання цих рекомендацій, що мають у більшості країн офіційний статус, забезпечує одержання надійних та правильних результатів будь-яких досліджень ліків та їх якісне виробництво.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Одним з найвагоміших аспектів функціонування системи контролю якості ліків є питання довіри до результатів, що отримуються випробувальними лабораторіями. Тому правильно організована і функціонуюча система внутрішнього контролю якості (СВКЯ) у кожній окремій лабораторії дасть змогу ефективно реалізувати та забезпечувати достовірність кожного результату проведеного випробування і тим самим позитивно впливати на діяльність всієї лабораторії.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Система внутрішнього контролю якості (СВКЯ) – це частина системи менеджменту якості всієї організації. Цілями системи внутрішнього контролю якості в лабораторії є: по-перше, забезпечення умов проведення аналізів, усунення негативних чинників (навколишнє середовище, реактиви, технологічні параметри тощо); по-друге, підтримка процесів в статистично керованих параметрах (тобто показники якості повинні підтримуватися на заданому рівні); по-третє, забезпечення необхідної точності результатів; по-четверте, встановлення остаточного результату аналізу тощо.

Метою проведених нами досліджень було вдосконалення системи забезпечення якості результатів випробувань фармацевтичної аналітичної лабораторії (ФАЛ) Laboval (м. Монреаль, Канада) шляхом організації системи внутрішнього контролю якості. Вивчення нормативних вимог та аналіз діяльності аналітичної лабораторії з контролю якості ліків, а також визначення внутрішнього контролю як дієвого інструменту системи забезпечення якості, що дозволило визначити методологію та алгоритм його впровадження.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Повний аналіз зразка лікарського засобу включає ряд різних випробувань, якість яких залежить від цілого ланцюга факторів, що охоплюють всі сторони діяльності лабораторії.

При проведенні аналізу діяльності ФАЛ були визначені основні фактори, що впливають на якість результатів випробувань – це персонал, приміщення та устаткування, використані матеріали та реактиви, методики проведення випробувань, умови довкілля.

Продуктом роботи ФАЛ є видача протоколу о результатах випробувань (тобто інформаційна послуга). Значущим показником якості є форма видачі результату, а також і час, протягом якого видається результат.

Нерідко, за підсумками проведених випробувань, видається негативний результат, який в ході подальшого переконтролю в інших акредитованих аналітичних випробувальних лабораторіях не підтверджується.

У аналітичних лабораторіях за підсумками проведених випробувань лікарських засобів видається протокол, в якому робиться висновок на відповідність випробовуваного зразка затвердженим нормам (монографіям USP, специфікаціям і іншим НД).

При проведенні досліджень якості продукції, що поступила на аналіз у фармацевтичну

аналітичну лабораторію, завжди є ризик отримання помилкових результатів (як позитивних, так і негативних). В результаті можливе отримання чотирьох видів висновків про результати проведених аналізів (табл. 1).

У будь-якій аналітичній лабораторії при отриманні негативного результату застосовуються механізми переконтролю і додаткових перевірок, а при отриманні помилково-позитивного результату ніяких дій не робиться, і результат видається замовникові.

Для виключення видачі «Помилкових» результатів, у ФАЛ розроблена й упроваджена система внутрішнього контролю якості (СВКЯ) (рис. 1), яка, будучи частиною системи забезпечення якості (СЗЯ), дозволяє в ході роботи постійно використовувати методи і критерії контролю, підтверджуючи достовірність отриманого результату.

В основі «попереднього контролю» лежить ідея попередити можливість виникнення помилки в ході діяльності лабораторного устаткування, персоналу лабораторії і т. д.; а в основі «оперативного контролю» – виключити вірогідність виникнення помилок в ході проведення робіт.

Попередній контроль – це контроль наявності у випробувальній лабораторії умов для проведення аналізів.

До цих чинників контролю відносяться: валідація (атестація) лабораторного устаткування, перевірка засобів вимірювань, навчання персоналу, умови і терміни зберігання реактивів і розчинів тощо, що у свою чергу пов'язане з підвищенням вартості робіт, за рахунок підвищення додаткових витрат, на пряму не пов'язаних з отриманням результату випробувань.

Вимоги до персоналу: кваліфікація, досвід роботи, навчання, атестація тощо.

Вимоги до устаткування: кваліфікація, валідація, перевірка, навчання персоналу роботи на приладах, устаткуванні.

Таблиця 1

ВИДИ ВИСНОВКІВ ПРО РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ

1. Позитивне висновок	По всіх проведених випробуваннях не виявлено відхилення від вимог НД.
2. Негативне	В ході випробувань виявлена невідповідність отримуваних результатів вимогам НД по одному і більше показникам.
3. Помилково-позитивне	Видача висновку при грубих порушеннях в ході проведення в лабораторії випробувань ЛС, і, відповідно, не виявлення відхилень при їх фактичній присутності у випробовуваному зразку.
4. Помилково-негативне	Забравання зразка на підставі отримання негативного результату, отриманого при неналежному виконанні вимог процедур випробування.



Рис. 1. Схема внутрішньолабораторного контролю якості

Таблиця 2

ГРАФІК ВАЛІДАЦІЇ ЛАБОРАТОРНОГО УСТАТКУВАННЯ

Найменування лабораторного устаткування	Періодичність проведення валідаційних робіт
Хроматографи: • ВЕРХ • ГРХ	Щорічно Щорічно
Фотометри: • УФ-спектрофотометри • ІК-спектрофотометр	Щокварталу Щокварталу
Титратори: • Автоматичний • Методом К.Фішера	Двічі на рік Двічі на рік
Інше аналітичне устаткування: Аналітичні ваги рН-метр Рефрактометр Точка плавлення тощо	Щорічно Щорічно Щорічно Щорічно

Вимога до матеріалів і реактивам: надійність постачальників, сертифіковані матеріали і реактиви, стандарти тощо.

Допуск персоналу й устаткування до роботи:

Кожна ФАЛ самостійно розробляє графік валідації лабораторного устаткування залеж-

но від стану матеріальної бази, але при цьому необхідно гарантувати стабільність отримуваних результатів в перебігу міжвалідаційних періодів. Зразковий графік валідації лабораторного вимірювального устаткування представлений у таблиці 2.

ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ РЕАКТИВІВ

№	Реактиви	Продовження терміну придатності
1	PCO, стандарт — титри, речовини ОСЧ та інші, що застосовуються для встановлення показників якості інших реактивів і чистих речовин	Не підлягають
2	Реактиви, буферні розчини, титровані розчини	Не більш 3-х місяців
3	Допоміжні реактиви, кислоти, луги, осушувачі, каталізатори	Не більш 6-ти місяців
4	Органічні розчинники для екстракції і приготування розчинів	

Помилки, обумовлені людським чинником, займають приблизно 80% від всіх отримуваних невідповідностей:

- не знання деяких процедур,
- недотримання і невиконання розпоряджень СОП,
- неуважність (в т.ч. викликана великим об'ємом виконуваних паралельно дій).

Для вирішення цих проблем існують різні підходи. Заходи з усунення помилок, обумовлених людським фактором:

- Курси підвищення кваліфікації – дозволяють відстежувати постійно оновлювані підходи до стандартних методів випробувань.
- Внутрішньолaboratorний іспит на знання виконуваних процедур.
- Іспити на допуск до самостійної роботи.
- Робота під контролем найбільш досвідчених співробітників ФАЛ.
- Проведення днів якості, де розбираються спірні ситуації, обговорюються підходи до нових методик тощо.

Якість матеріалів і реактивів

Важливу роль в отримуваному результаті грають використовувані для аналізу витратні матеріали (реактиви, колонки, пластинки ТСХ і т.п.).

Виробник при випуску реактивів встановлює гарантований термін зберігання, протягом якого несе відповідальність перед споживачем за відповідність якості реактивів вимогам НД. Крім того, повинна бути підтверджена надійність постачальників (відповідність вимогам USP, ISO та ін.).

Терміни придатності на використовувани реактиви і розчини

Після закінчення гарантованого терміну зберігання використання реактиву, якість якого може зробити вплив на результат аналізу, допу-

стимо тільки після проведення перевірки його придатності до застосування (табл. 3).

Можливе продовження термінів придатності реактивів на термін, вказаний в таблиці, зважаючи на довідкові дані про стабільність реактиву, відповідності умов зберігання реактиву в лабораторних умовах і т.п.

Перевірка придатності реактивів може здійснюватися 2 способами:

- перевірка на відповідність вимогам НД;
- способом внутрішньолaboratorного контролю точності вимірювань (за методиками, що передбачають використання даного реактиву).

Оперативний контроль – це оперативне підтвердження якості аналізів й ухвалення при необхідності оперативних заходів щодо його підвищення.

Проводиться оперативний контроль виконавцем аналізу з метою оперативної оцінки якості отримуваного результату випробувань.

Відповідальні особи

Для вирішення завдань оперативного контролю у фармацевтичній аналітичній лабораторії повинні бути чітко розподілені відповідальність і обов'язки кожного співробітника лабораторії.

Розподіл відповідальності учасників випробувань, ухвалення рішень представлений в таблиці 4.

У ході використання оперативного контролю, оцінюється поточна ситуація і дається миттєва оцінка придатності (надійності) отримуваного результату. В основі контролю лежать дані, отримані на основі раніше проведеної атестації лабораторного устаткування з урахуванням погрешностей, що вносяться співробітниками ФАЛ, при проведенні робіт.

Для зменшення ризику отримання помилки в процесі роботи лабораторії необхідно викори-

Таблиця 4

ДІЇ ВІДПОВІДАЛЬНИХ ОСІБ

Етап контролю	Вид контролю, дії
Інженер метролог	Загальний аналіз статистичного контролю, аналіз тенденцій, графіки повірок /валідації и т.п.
Начальник ФАЛ	Призначення відповідальних за проведення контролю, ухвалення рішень за наслідками попереджувального і оперативного контролю
Старший хімік-аналітик	Статистичний контроль, участь в розборах невідповідностей, рішення по оперативному контролю
Хімік-аналітик, що не бере участь у випробуванні	Вірність і точність внесення запису в робочий журнал, підтвердження нерестрованих приладами процедур, другий підпис.
Хіміки-аналітики, що проводять випробування	Збіжність результатів паралельних випробувань на відповідність нормативним документам (точність, відтворюваність)

Таблиця 5

ОЦІНКА ПРИЙНЯТНОСТІ

Метод випробування	Мінімальне число паралельних випробувань (якщо не вказано в НД)	RSD, %
ГРХ	5	5
ВЭРХ	5	1
УФ-спектрофотометр	3	1
Титрування автоматичне	5	0,2
Титрування ручне	3	5
Поляриметр	3	1
Рефрактометр	3	1
pH	3	0,5
Визначення білка (авто)	4	3
Хімічний аналіз	2	-
Кольорові реакції	2	-
Вагові методи	5	Залежно від класу терезів
тощо	-	-

стовувати «контрольні процедури» оперативної перевірки отриманих і проміжних результатів.

Контрольні процедури можуть бути реалізовані різними способами:

- із застосуванням зразка для контролю;
- методів добавок і розбавлення проби;
- контрольної методики аналізу й іншими способами.

Контроль виконавцем процедури виконання аналізу.

Згідно з вимогами USP в лабораторіях повинні бути розроблені й упроваджені (актуалізовані) СОПи на основні методики випробувань.

Як приклад розглянемо алгоритм контролю виконання однієї з СОП.

Алгоритм контролю виконання СОП «Приготування РСО»

Перед початком проведення випробування, проводиться підготовка до роботи устаткування, яка включає: прогрівання приладу, вивід на робочий режим, калібрування, перевірку за робочим стандартом.

Для проведення контролю приготування РСО готується не менше двох розчинів (PCO 1 і PCO 2).

За першим стандартом (PCO 1) підтверджують відтворюваність у роботі устаткування (постійність значення необхідного критерію – якщо це маса, площа піку, час відгуку тощо)

За другим стандартом (PCO 2) оцінюють точність роботи персоналу і придатності до роботи системи в цілому.

Критерієм оцінки служить відхилення свідчення розрахункового (для РСО № 2) від істинного, отриманого при підготовці самого зразка. Допускається відхилення не більше 0,2%.

А у разі відхилень, використовується третій стандартний зразок (РСО 3).

Оцінка прийнятності отримуваних результатів приведена в таблиці 5.

Контроль стабільності результатів аналізу на контрольних зразках

Для гарантування надійності отримання достовірних результатів можна використовувати наступну методику:

– через визначену кількість випробовуваних зразків аналізується контрольний зразок.

За відтворюваністю отриманого результату при контролі контрольного зразка дається оцінка стабільності системи в цілому.

Невідповідність вимогам НД

Важливу роль в роботі аналітичних лабораторій відіграє і порядок дій лабораторного персоналу у випадках виявлення (встановлення) результатів, невідповідних вимогам специфікації. Правильно складена процедура дозволяє в найкоротші терміни усунути або підтвердити невідповідність, а також визначити слабкі місця в роботі лабораторії і прийняти попереджувальні заходи щодо подальшого недопущення виникнення невідповідності, викликані роботою лабораторії.

Всі співробітники, що беруть участь в контролі якості зразків повинні знати і чітко виконувати порядок дій, що проводяться у випадку:

- виявлення результатів, невідповідних вимогам специфікації (НД);
- розбіжності результатів паралельних випробувань (реакції на достовірність, якісні реакції);
- відхилень результатів паралельних випробувань, що проводяться одним співробітником більше за задану норму на випробування;
- не відтворюваності методики, представленої в НД.

Всі ці відхилення можуть бути викликані різними чинниками.

Для виявлення причини отриманого відхилення проводиться розслідування і визначаються можливі причини отримання результату, невідповідного вимогам специфікації.

Види помилок в роботі аналітичної лабораторії наведені в таблиці 6.

При виявленні помилок, викликаних роботою устаткування або персоналу, необхідна перевірка достатності заходів «попереджувального контролю», про які було сказано вище.

Помилки, викликані роботою устаткування

Одним із способів зниження чинника помилки, викликаного роботою лабораторного устаткування, служить проведення щорічних перевірок вимірювального устаткування в системі стандартизації і метрології і його періодична валідація (кваліфікація).

Другим способом зниження чинника помилки є проведення валідації (кваліфікації) устаткування. Валідація виявляє діапазони застосовуваності устаткування і його стійкість (працездатність) в цьому діапазоні, а також дозволяє визначити ступінь відтворюваності отримуваних результатів.

Персонал

При врахуванні людського чинника особливу увагу слід приділити компетентності і на стандартності виконання процедури.

Для цього розробляються СОПи та інструкції на робочих місцях.

Послідовність проведення розслідування:

- 1) аналіз документації на предмет описки і невірному розрахунку;
- 2) аналіз умов експерименту на предмет отримання проведеного випробування СОП і інструкціям;
- 3) відтворення методу іншим виконавцем з тією ж або новою партією аналізованої проби, порівняння з РСО або стандартом;
- 4) аналіз отриманих результатів і вживання коригувальних заходів.

Таблиця 6

ОЦІНКА ПРИЙНЯТНОСТІ

Помилка в роботі устаткування	Помилки персоналу	Інші види помилок
<ul style="list-style-type: none"> – помилка приладу – не проведено калібрування – прилад не відвалідований 	<ul style="list-style-type: none"> – помилка в розрахунках; – помилка в приготуванні реактивів; – помилка в приготуванні проби; – помилка при зважуванні; – помилка в записі результату 	<ul style="list-style-type: none"> – помилка в документації; – помилка у виборі методу

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

1. Проаналізовані критерії системи внутрішнього контролю якості результатів аналізу в фармацевтичній аналітичній лабораторії є частиною системи менеджменту якості всієї організації.

2. Визначені чинники, що впливають на якість результатів аналізу (персонал, устаткування, матеріали, реактиви тощо) та намічені заходи з їх усунення.

3. Визначені етапи та розроблена схема системи внутрішнього контролю якості як одного із методів забезпечення достовірності отримуваних результатів.

4. Упроваджено систему внутрішнього контролю якості в діяльність фармацевтичної аналітичної лабораторії.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Laboratory services. In: Quality assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 1997. – P. 154–186.

2. Надлежщие практики в фармаци: учебник/Левашова И. Г., Мурашко А. Н., Подпужников Ю. В. – К.: МОРИОН, 2006. – 256 с.

3. Good Practices for National Drug Control Laboratories/WHO Technical Report Series, 2002. – № 902. – 38 p.

4. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. // ISO/IEC 17025:2005. – 2005. – 38 p.

5. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій. // ДСТУ ISO/IEC 17025:2006. – К.: Держспоживстандарт. – 2007. – 40 с.

6. Державна Фармакопея України/Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с. – Доповнення 3. – 2009. – 280 с.

7. Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів./[Варченко В. Г., Сур С. В., Черних В. П. та ін.] – Харків, 2001. – 203 с.

УДК 615.12:615.072

О.Л. Левашова, С.Н. Коваленко

**ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА В АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ**

В статье рассмотрены вопросы организации системы внутреннего контроля качества в аналитической лаборатории. Определены факторы, которые влияют на качество результатов анализа и намечены мероприятия по их устранению.

Ключевые слова: система внутреннего контроля, качество результатов испытания.

УДК 615.12:615.072

O.L. Levashova, S.N. Kovalenko

**ORGANIZATION OF INTERNAL CHECKING OF QUALITY
SYSTEM IS IN ANALYTICAL LABORATORY**

In the articles considered question of organization of the internal checking of quality system in an analytical laboratory. Factors which influence on quality of results of analysis and mapped out measures on their removal are certain.

Keywords: internal checking system, quality of results of test.

Адреса для листування:
61058 м. Харків,
вул. Данилевського, буд. 19, кв. 15
E mail: lev-26@list.ru
д. телефон: 705-39-53
конт.тел.+38 0992856760

Надійшла до редакції:
20.12.2009 р.