

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Губарь Світлана Миколаївна

УДК 615.072:658.562:543.24:543.544.4:311.218

**СТАНДАРТИЗАЦІЯ ОЦІНКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОФЕСІЙНОГО
ТЕСТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ НА ПРИКЛАДІ
ФАРМАКОПЕЙНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі управління якістю Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
Сур Сергій Володимирович,
*Корпорація «Артеріум»,
директор з досліджень та розробок*

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
Кучеренко Людмила Іванівна,
*Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

кандидат фармацевтичних наук
Дмітрієва Марина Василівна,
*Державне підприємство «Український
науковий фармакопейний центр якості
лікарських засобів»,
керівник групи розробки та впровадження
Програми професійного тестування*

Захист відбудеться 19 грудня 2013 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий 16 листопада 2013 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В. А. Георгіянець

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лабораторії з контролю якості лікарських засобів (КЯЛЗ) посідають важливе місце у національних системах, які регулюють розробку, реєстрацію, виробництво та реалізацію лікарських засобів (ЛЗ).

Одним із найважливіших моментів в оцінці компетенції лабораторій з КЯЛЗ є участь у Програмі професійного тестування (ППТ) з метою перевірки рівня професійної роботи; відповідності вимогам належної практики для національних лабораторій з КЯЛЗ, а також своєчасного виявлення як наявних, так і потенційних проблем у роботі лабораторій. Згідно із сучасними міжнародними стандартами ППТ є елементом зовнішньої оцінки системи якості лабораторій з КЯЛЗ. Крім цього, використання великого масиву експериментальних даних ППТ надає унікальну можливість додатково вирішити цілу низку теоретичних і практичних проблем у галузі стандартизації та контролю якості ЛЗ.

Із уведенням нових вимог чинної версії настанови ВООЗ GPCl «Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів» система забезпечення якості (СЗЯ) лабораторії має переформуватися в систему управління якістю (СУЯ). Тобто, має бути створена дієва СУЯ, яка здатна мінімізувати або навіть виключити фактори ризику для якості результатів випробувань з урахуванням специфіки фармацевтичного аналізу. Принципи і підходи до формування СУЯ в лабораторіях не є стандартними – в настанові ВООЗ GPCl, як і в національних стандартах, зазначається лише необхідність результативного функціонування такої СУЯ, однак не описані шляхи її формування.

Одним із засобів вирішення цього питання стає розробка алгоритму загального оцінювання та контролю критичних факторів, що максимально впливають на одержання незадовільних результатів, для фармакопейних методів аналізу із застосуванням основних і допоміжних методів та інструментів управління ризиками для якості. Тобто, актуальним завданням є розробка алгоритму загального оцінювання критичних факторів, що дозволить урахувати результати зовнішньої оцінки компетенції лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ і правильно організувати та підвищити ефективність функціонування внутрішніх процедур аудиту в кожній окремій лабораторії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною комплексних досліджень, що проводяться у Національному фармацевтичному університеті, і виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Управління якістю у сфері створення, виробництва і обігу лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0108U009176) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження була оцінка рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ в Україні при використанні фармакопейних методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні та ТШХ у межах ППТ і розробка алгоритму загального оцінювання критичних факторів, що впливають на результати випробувань зазначеними методами, із

застосуванням управління ризиками для якості з метою оптимізації та вдосконалення роботи лабораторій з КЯЛЗ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– проаналізувати міжнародні та національні нормативні документи щодо вимог функціонування в лабораторії СЗЯ і визначити напрямки формування ефективної СУЯ; визначити роль і місце ППТ у системі моніторингу рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ; дослідити зарубіжний і вітчизняний досвід;

– проаналізувати перелік фармакопейних методів аналізу та обґрунтувати вибір методів, що потребують об'єктивної оцінки факторів ризику; узагальнити дані літературних джерел, нормативної документації та вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) до фармакопейних прямих методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні і ТШХ;

– визначити схему проведення досліджень: вибір тестових зразків (ТЗ), методів дослідження та методик визначення для 6-го (ППТ-6) і 7-го (ППТ-7) раундів ППТ з урахуванням досвіду проведення попередніх раундів ППТ;

– розробити критерії оцінки результатів ППТ при використанні методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні та ТШХ;

– провести загальний і статистичний аналіз результатів лабораторій з КЯЛЗ у ППТ-6 і ППТ-7 та оцінити рівень компетенції окремих лабораторій з КЯЛЗ та їх груп за обраними методами;

– визначити основні джерела помилок і похибок при проведенні випробувань за досліджуваними методами аналізу; з урахуванням результатів досліджень ППТ розробити та провести валідацію методик кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідрозині) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ в активному фармацевтичному інгредієнті (АФІ) «Метонату», капсулах «Метонату» по 250 мг та розчину для ін'єкцій «Метонату» 100 мг/мл по 5 мл в ампулах;

– обґрунтувати, розробити та практично апробувати алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів для якості результатів випробувань на результатах зовнішньої оцінки в межах ППТ компетенції лабораторій з КЯЛЗ;

– розробити методичні рекомендації щодо систематичного оцінювання факторів, що впливають на якість результатів випробувань, із застосуванням алгоритму загального оцінювання та контролю критичних факторів.

Об'єкт дослідження – впровадження елементів СУЯ лабораторій з КЯЛЗ.

Предмет дослідження – теоретичне та практичне обґрунтування критеріїв оцінки результатів ППТ при використанні фармакопейних прямих методів аналізу та розробка алгоритму загального оцінювання критичних факторів, що впливають на результати випробувань зазначеними методами, із застосуванням управління ризиками для якості.

Методи дослідження – фармакопейні методи аналізу (неводне титрування, втрата в масі при висушуванні і ТШХ), методи та інструменти управління ризиками для якості (метод FMEA – аналіз характеру наслідків відмов; ранжирування та фільтрація ризиків; допоміжні статистичні методи –

діаграми Парето). Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблено критерії оцінки результатів випробувань з урахуванням особливостей і специфіки прямих фармакопейних методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні і ТШХ.

Уперше проведено загальний і статистичний аналіз результатів ППТ і оцінено рівень компетенції окремих лабораторій з КЯЛЗ та їх груп за обраними методами аналізу.

Уперше розроблено та проведено валідацію методик кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ в АФІ «Метонату», капсулах «Метонату» по 250 мг та розчині для ін'єкцій «Метонату» 100 мг/мл по 5 мл в ампулах.

Уперше розроблено та практично апробовано алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів для якості на результатах зовнішньої оцінки компетенції лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ. Уперше запропоновано алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів для проведення внутрішніх аудитів лабораторій з КЯЛЗ з метою впровадження ефективних коригувальних або запобіжних дій.

Наукові дослідження мають значення для подальшого розвитку в галузі стандартизації та роботи лабораторій з КЯЛЗ. За результатами проведених досліджень оформлено три інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я: № 243-2013; № 244-2013; № 245-2013.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено основні джерела помилок і похибок і з урахуванням результатів досліджень ППТ розроблено методики кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ. Проведено валідацію цих методик за критеріями прийнятності згідно з вимогами ДФУ. Розроблені методики увійшли до затверджених методів контролю якості лікарського засобу (МКЯЛЗ), які є частинами Модуля 3 реєстраційних досьє, та впроваджені у науково-дослідну роботу. Це підтверджено трьома актами впровадження ТОВ «В.К. Реактив»:

- МКЯЛЗ до Р.П. № UA/10438/01/01 на Метонат, порошок (АФІ) у пакетах подвійних поліетиленових для виробництва стерильних та нестерильних лікарських форм (наказ МОЗ № 110 від 15.02.2010 р.);
- МКЯЛЗ до Р.П. № UA/11399/01/01 на Метонат, капсули по 250 мг № 50 (10×5) у блістерах (наказ МОЗ № 158 від 23.03.2011 р.);
- МКЯЛЗ до Р.П. № UA/11449/01/01 на Метонат, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 5 мл в ампулах №10 (наказ МОЗ № 241 від 28.04.2011 р.).

Практичне значення результатів дисертаційних досліджень щодо застосування алгоритму для систематичного оцінювання та контролю критичних факторів, що впливають на результати випробувань фармакопейними прямими методами аналізу, підтверджується актами

впровадження територіальних лабораторій з КЯЛЗ та медичної продукції Держлікслужби України в Донецькій області; лабораторій з КЯЛЗ АТ «Стома», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ТОВ «Стиролбіофарм», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» та уповноважених лабораторій Держлікслужби України – ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» і ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції».

Особистий внесок здобувача. У наукових працях, опублікованих зі співавторами Суром С.В., Коваленко С.М., Гризодубом О.І., Леонтьєвим Д.А., Зволінською Н.М., Денисенко Н.В., Мурашко А.М., Чикаловою С.О., Євсєєвою Л.В., Ковпак Л.А., Вепрецькою Л.В., Грищенко І.В., особисто автором виконано аналіз та інтерпретацію джерел наукової літератури за темою дисертаційної роботи; визначено схеми проведення досліджень ППТ-6 і ППТ-7; розроблено критерії оцінки результатів ППТ при використанні методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні і ТШХ; проведено загальний і статистичний аналіз результатів ППТ; оцінено рівень компетенції лабораторій з КЯЛЗ і визначено основні джерела помилок і похибок при проведенні випробувань за обраними методами аналізу; розроблено та валідовано методики кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ в АФІ «Метонату» і ГЛЗ – капсулах та розчині для ін'єкцій «Метонату»; обґрунтовано, розроблено та практично апробовано алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів для якості на результатах зовнішньої оцінки роботи лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ; розроблено методичні рекомендації щодо алгоритму загального оцінювання критичних факторів із застосуванням управління ризиками для якості результатів випробувань методами неводного титрування, втрати в масі при висушуванні і ТШХ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008); Третій науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2008); VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у наукових фахових виданнях, 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях та 3 інформаційних листи про нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку літературних джерел і 4 додатків; робота викладена на 253 сторінках. Обсяг основного тексту дисертації становить 159 сторінок машинописного тексту. Дисертація ілюстрована 12 рисунками та 51 таблицями. Список літератури містить 186 найменувань, з яких 107 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі викладено актуальність теми, мету та основні завдання досліджень, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

Розділ 1. Місце ППТ у системі моніторингу рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ (огляд літератури). Наведено аналіз літературних даних щодо проблеми переформування СЗЯ лабораторій у СУЯ та визначено напрямки формування ефективної СУЯ лабораторій з КЯЛЗ. Теоретично обґрунтовано та доведено актуальність застосування основних і допоміжних методів та інструментів управління ризиками для якості результатів випробувань з метою розробки ефективного механізму оптимізації та вдосконалення роботи лабораторій з КЯЛЗ. Висвітлено проблему та необхідність розробки алгоритму загального оцінювання та контролю критичних факторів для якості результатів випробувань на результатах зовнішньої оцінки роботи лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ. Доведено, що проведення об'єктивного аналізу критичних факторів важливо з погляду можливості виявлення наявних та потенційних проблем у роботі лабораторій. Проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану, міжнародного досвіду та історії створення національної системи ППТ. Визначено місце ППТ у системі моніторингу рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ. Охарактеризовано основні завдання та схему проведення перших п'яти раундів ППТ.

З огляду літератури визначено, що цікавими об'єктами та методами для подальшого дослідження є прямі методи аналізу для АФІ, які потребують об'єктивної оцінки факторів ризику, що впливають на достовірність, правильність і прецизійність результатів аналізу.

Розділ 2. Вибір об'єктів і методів дослідження, обґрунтування схеми проведення досліджень. Наведено критерії та умови вибору об'єктів і методів дослідження, визначено схему проведення досліджень.

Під час вибору ТЗ і методів дослідження враховано особливості та специфіку роботи лабораторій з КЯЛЗ, оскільки при рутинному контролі лабораторії проводять аналіз як АФІ, так і готових лікарських засобів (ГЛЗ). У попередніх раундах для кількісного визначення АФІ були застосовані інструментальні методи аналізу, які є менш точними і передбачають використання стандартних зразків. На підставі одержаних даних визначено, що в неінструментальних (прямих) методах аналізу дуже великий вплив на результати чинить суб'єктивний фактор, тобто кваліфікація персоналу. Тому згідно з розробленою концепцією ППТ у межах ППТ-6 і ППТ-7 було запропоновано як ТЗ обрати саме АФІ, адже при виборі методів дослідження враховано також рекомендацію ДФУ використовувати прямі методи аналізу для кількісного визначення основної речовини в АФІ.

При плануванні ППТ-6 і ППТ-7 і виборі методів дослідження було враховано також особливості наявної матеріально-технічної бази лабораторій-учасниць, тому були запропоновані три фармакопейні методи аналізу, що є доступними та прийнятними при рутинному КЯЛЗ.

При виборі методик визначення запропоновано обирати монографії внесені до ДФУ або Європейської фармакопеї (ЄФ), які є валідованими і потребують проведення тільки верифікації (перевірки). У зв'язку з цим для лабораторій у ППТ-6 і ППТ-7 запропоновано застосувати методики визначення, що розроблені згідно з монографіями ДФУ та ЄФ на АФІ: натрію ацетату тригідрату, декспантенолу та малеїнової кислоти.

При виборі монографії ДФУ на АФІ натрію ацетату тригідрату було вирішено поєднати визначення втрати в масі при висушуванні самого АФІ та кількісне визначення вмісту основної речовини в АФІ методом неводного титрування. Також цікаво було додатково перевірити той факт, що у разі некоректного визначення вмісту води АФІ може бути забракований за результатами кількісного визначення у перерахунку на суху речовину. Тобто, похибка у визначенні втрати в масі при висушуванні може чинити критичний вплив на результати кількісного визначення.

При виборі монографій ЄФ на декспантенол і малеїнову кислоту було враховано такий принцип: при плануванні кожного раунду варто одночасно вибирати методики різної складності, з поступовим ускладненням завдань. Такий підхід до планування раундів ППТ не тільки дає змогу перевіряти компетенцію, але й сприяє подальшому розвитку професіоналізму шляхом аналізу вірогідних помилок і надання відповідних рекомендацій на підставі отриманих результатів.

У зв'язку з цим для лабораторій, що брали участь у ППТ-6 і ППТ-7, було запропоновано застосувати методики напівкількісного визначення домішок в АФІ з їх багаторівневою регламентацією методом ТШХ з подальшим ускладненням завдань, що були розроблені згідно з монографіями ЄФ: на основі випробування «3-Амінопропанол» монографії «Декспантенол» і на основі випробування «Фумарова кислота» монографії «Малеїнова кислота». При виборі зазначених методик також було враховано доцільність перевірки правильності розрахунку значень коефіцієнта утримування (R_f), оскільки у період між проведенням раундів ППТ-6 і ППТ-7 були введені відповідні зміни у ДФУ (Доповнення 2).

При плануванні завдань ППТ-6 і ППТ-7 запропоновано основну схему та умови проведення досліджень за такими завданнями (табл. 1).

Таблиця 1

Завдання для лабораторій-учасниць ППТ-6 і ППТ-7

Монографія ДФУ		Монографії ЄФ	
ТЗ натрію ацетату тригідрату		ТЗ декспантенолу	ТЗ малеїнової кислоти
Кількісне визначення		Напівкількісне визначення домішок	
Неводне титрування	Втрата в масі при висушуванні	ТШХ	

Розділ 3. Розробка критеріїв оцінки результатів ППТ. Загальний і статистичний аналіз результатів випробувань методами неводного титрування та втрати в масі при висушуванні. У межах ППТ-6 оцінено

рівень компетенції лабораторій з КЯЛЗ і визначено основні джерела помилок і похибок за обраними методами.

Метод неводного титрування. Приписне значення вмісту натрію ацетату в ТЗ натрію ацетату тригідрату, що було визначено при атестації ТЗ (у відсотках від номінального значення, без перерахунку на суху речовину), становило 60,10%.

Згідно з монографією ДФУ вміст натрію ацетату ($C_2H_3NaO_2$) має бути не менше 99,0% і не більше 101,0% в перерахунку на суху речовину. Вміст домішок нормується таким чином, що вони суттєво не впливають на результат кількісного визначення (сума всіх домішок менше 0,05%). Тому розрахунок максимально припустимої невизначеності (МПН) результатів учасників від приписного значення було здійснено на підставі допусків вмісту натрію ацетату тригідрату згідно з вимогами монографії ДФУ на цю речовину та вимогами до невизначеності результатів аналізу відповідно до загальної статті ДФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань»^N: $\pm 1,0\%$ ($\Delta_{Assay_Result_Dry}$) для результату в перерахунку на суху речовину, що відповідає $\pm 0,6\%$ ($\Delta_{Assay_Result_AsIs}$) для результатів без перерахунку на суху речовину.

Отже, МПН для результату без перерахунку на суху речовину дорівнює:

$$\Delta_{Assay_Result_AsIs} \leq \Delta_{Assay_Result_Dry} \cdot \frac{100,0 - W}{100,0} = 1,0\% \cdot \frac{100,0\% - 39,75\%}{100,0\%} = 0,6\%$$

де $W = 39,75\%$ – середнє значення вмісту води, розраховане, виходячи з нижнього та верхнього допусків для втрати в масі при висушуванні натрію ацетату тригідрату (39,0% та 40,5%, відповідно) згідно з монографією ДФУ.

Оцінку результатів запропоновано проводити таким чином: результати, для яких відхилення від приписного значення було менше або дорівнювало 0,6%, вважали задовільними; результати, для яких відхилення було більше 0,6%, – незадовільними.

Організаторами були отримані звіти з результатами випробування від 35 лабораторій, що брали участь у ППТ-6. Загальні дані наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Узагальнені результати кількісного визначення вмісту натрію ацетату у ТЗ натрію ацетату тригідрату

Показники	Результати
Приписне значення	60,10%
Середнє значення задовільних результатів учасників	60,11%
Максимальне значення результатів учасників	100,5% (код 19)
Мінімальне значення результатів учасників	52,18% (код 43)
<u>Задовільні</u> результати учасників	29 (83%)
<u>Незадовільні</u> результати учасників	6 (17%)

Порівняльні результати кількісного визначення методом неводного титрування, що отримані різними групами лабораторій: лабораторії вітчизняних підприємств-виробників ЛЗ (ВФП), територіальні лабораторії Держінспекції

(ТДІ) (нині – територіальні лабораторії Держлікслужби) та уповноважені лабораторії (УЛ), наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати випробування різних груп лабораторій

ППТ-6	ВФП	ТДІ	УЛ
Загальна кількість	20 (100%)	7 (100%)	8 (100%)
Задовільні результати	16 (80%)	7 (100%)	6 (75%)
Незадовільні результати	4 (20%)	0 (0%)	2 (25%)

Отже, загальна кількість незадовільних результатів була досить високою (від 0% до 25% для різних груп лабораторій), при цьому відносна кількість незадовільних результатів, що отримані лабораторіями УЛ, була вищою в порівнянні з результатами лабораторій ВФП і ТДІ.

Статистичну обробку результатів було проведено за оцінкою невизначеності результату аналізу, оскільки це є одним з основних показників коректності отриманого результату. Якщо невизначеність не контролювати, то робота лабораторії не відповідає вимогам ДФУ, рекомендаціям ВООЗ GPCL і ДСТУ ISO/IEC 17025, а результати аналізу лабораторії вважаються недостовірними.

Тобто, у методі неводного титрування важливо було проконтролювати загальну невизначеність аналізу ($\Delta_{Anal} = \sqrt{\Delta_{Assay}^2 + \Delta_{Titr}^2}$), що складається з невизначеності встановлення титру ($\Delta_{Titr} = \frac{RSD_{V/m}^{Titr} \cdot t(95\%, f)}{\sqrt{n_{Titr}}}$) та безпосередньо титрування

$$(\Delta_{Assay} = \frac{RSD_{V/m} \cdot t(95\%, f)}{\sqrt{n}}).$$

МПН результату без перерахунку на суху речовину не має перевищувати 0,6%. Відповідно до вимог ДФУ МПН встановлення титру (Δ_{Titr}) значуще не впливає на результати кількісного визначення, якщо відповідає нерівності:

$$\Delta_{Titr} \leq \Delta_{Anal} \cdot 0,32 = 0,60\% \cdot 0,32 = 0,19\%$$

Статистичний аналіз та оцінку одержаних результатів наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Узагальнені результати статистичної обробки результатів кількісного визначення вмісту натрію ацетату в ТЗ натрію ацетату тригідрату

Показники	Результати
МПН аналізу	0,60%
МПН встановлення титру	0,19%
Максимальне значення МПН результатів учасників	1,87%
Мінімальне значення МПН результатів учасників	0,05%
Максимальне значення МПН встановлення титру	1,13%
Мінімальне значення МПН встановлення титру	0%
Результати, що не відповідали вимогам до МПН аналізу	3 (9%)
Результати, що не відповідали вимогам до МПН встановлення титру	6 (17%)

Виходячи з вимог до МПН результату аналізу та встановлення титру було розраховано мінімальну кількість паралельних випробувань. При проведенні розрахунку мінімально необхідної кількості паралельних випробувань

титриметричного визначення «середньою» лабораторією було розраховано об'єднане відносне стандартне відхилення (RSD_p) за даними усіх лабораторій, що брали участь у ППТ-6 як для різних за обсягом вибірок ДФУ (табл. 5).

Таблиця 5

Результати розрахунку мінімальної кількості паралельних дослідів

	RSD_p	Вимоги до невизначеності, %	Необхідна кількість паралельних випробувань
Встановлення титру	0,13	0,19	3
Титрування	0,19	0,60	2

Згідно з рекомендацією ВООЗ GPCL було ідентифіковано проблеми при проведенні випробувань за результатами аналізу звітів лабораторій, оскільки результат, що не відповідає вимогам специфікації, не може бути відкинутим без виявлення причини помилки та проведення необхідних коригувальних дій.

Випробування «Втрата в масі при висушуванні». Приписне значення втрати в масі при висушуванні у ТЗ натрію ацетату тригідрату, що було визначено при атестації ТЗ відповідно до вимог монографії ДФУ на АФІ, становило 39,75%.

Оскільки в монографії ДФУ вміст $C_2H_3NaO_2$ нормується у перерахунку на суху речовину, при виконанні аналізу АФІ для отримання коректних результатів кількісного визначення слід забезпечити необхідний рівень невизначеності результатів випробування «Втрата в масі при висушуванні».

Відповідно до принципу незначущості МПН результатів випробування «Втрата в масі при висушуванні» (Δ_{Dry}) не буде значуще впливати на результати кількісного визначення при виконанні нерівності:

$$\Delta_{Dry} = \frac{RSD_{Dry,t(95\%,f)}}{\sqrt{n}} \leq \Delta_{Assay_Result_AsIs} \cdot 0,32 = 0,60 \cdot 0,32 = 0,19\%$$

Оцінку результатів запропоновано проводити таким чином: результати, для яких відхилення від приписного значення було менше або дорівнювало 0,19%, вважали задовільними; результати, для яких відхилення було більше 0,19%, – незадовільними.

Організаторами були отримані звіти з результатами випробування від 44 лабораторій, які брали участь у ППТ-6. Загальні дані наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Узагальнені результати визначення втрати в масі при висушуванні ТЗ натрію ацетату тригідрату

Показники	Результати
Приписне значення	39,75%
Середнє значення задовільних результатів учасників	39,76%
Максимальне значення результатів учасників	40,00%
Мінімальне значення результатів учасників	39,60%
<u>Задовільні</u> результати учасників	42 (95%)
<u>Незадовільні</u> результати учасників	2 (5%)

Порівняльні результати визначення втрати в масі при висушуванні, що отримані різними групами лабораторій, наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Результати випробування різних груп лабораторій

ППТ-6	ВФП	ТДІ	УЛ
Загальна кількість	21 (100%)	14 (100%)	9 (100%)
Задовільні результати	21 (100%)	13 (93%)	8 (89%)
Незадовільні результати	0 (0%)	1 (7%)	1 (11%)

Отже, загальна кількість незадовільних результатів була досить низькою (від 0% до 11% для різних груп лабораторій), при цьому відносна кількість незадовільних результатів, що отримані лабораторіями УЛ, була вищою в порівнянні з результатами лабораторій ТДІ та ВФП.

Згідно з розробленою концепцією ППТ було проведено різносторонню оцінку метрологічних характеристик результатів за даним методом.

Статистичний аналіз та оцінку одержаних результатів наведено в табл. 8.

Таблиця 8

Узагальнені результати статистичної обробки результатів визначення втрати в масі при висушуванні ТЗ натрію ацетату тригідрату

Показники	Результати
МПН результату аналізу	0,19%
Максимальне значення МПН аналізу результатів учасників	2,16%
Мінімальне значення МПН аналізу результатів учасників	0,0%
Результати, що не відповідали вимогам до МПН аналізу	7 (16%)

Виходячи з вимог до МПН результатів аналізу було розраховано мінімальну кількість паралельних дослідів для визначення втрати в масі при висушуванні, що складає мінімум 3 паралельних випробування. Для отримання коректного результату цього випробування має бути враховано, що може знадобитися більша кількість паралельних випробувань, виходячи з результатів контролю відносного стандартного відхилення паралельних визначень.

З урахуванням результатів досліджень ППТ було розроблено методики кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонату методом неводного титрування в АФІ «Метонату», капсулах «Метонату» по 250 мг і розчині для ін'єкцій «Метонату» 100 мг/мл по 5 мл в ампулах. Проведено валідацію цих методик за критеріями прийнятності згідно з вимогами ДФУ. Методики увійшли до затверджених МКЯЛЗ, які є частинами Модуля 3 реєстраційних досьє, та впроваджені у науково-дослідну роботу ТОВ «В.К. Реактив».

Розділ 4. Розробка критеріїв оцінки результатів ППТ-6 і ППТ-7. Порівняльний аналіз результатів випробувань методом ТШХ. Оцінено рівень компетенції лабораторій з КЯЛЗ у випробуваннях методом ТШХ у межах ППТ-6 і ППТ-7. Встановлено основні джерела помилок і похибок за обраним методом і проведено моніторинг відтворюваності значень R_f у різних групах лабораторій.

Критерії оцінки результатів випробувань методом ТШХ у межах ППТ-6 і ППТ-7 було розроблено за результатами атестації встановлених приписних значень вмісту домішок (табл. 9).

Таблиця 9

Критерії оцінки результатів випробувань методом ТШХ

ППТ-6	ППТ-7	
ТЗ декспантенолу	ТЗ малеїнової кислоти	
Приписні значення вмісту домішок		
3-амінопропанол	Фумарова кислота	Неідентифікована домішка
0,2 – 0,5%	1,5% – 5%	> 8 %

Перед учасниками тестування було поставлено завдання провести візуальну та числову оцінку вмісту домішок (табл. 10).

Таблиця 10

Форма надання результатів випробувань

Візуальна оцінка	Порівняння інтенсивностей забарвлення плям
Числова оцінка (надання результатів візуальної оцінки у числовому вигляді)	Не більше «...»% або Від «...»% до «...»% або Більше «...»%

Методикою було передбачено використання розчинів порівняння, що відповідали таким рівням вмісту домішок (табл. 11).

Таблиця 11

Рівні вмісту домішок розчинів порівняння

ППТ-6	ППТ-7	
3-амінопропанол	Фумарова кислота	Неідентифікована домішка
Розчин (d) – 0,1 %	Розчин (h) – 1,5 %	Розчин (d) – 4 %
Розчин (c) – 0,2 %	Розчин (g) – 2,5 %	Розчин (c) – 8 %
Розчин (b) – 0,5 %	Розчин (f) – 5 %	Розчин (b) – 11 %

Необхідно було обов'язково враховувати, що метод ТШХ є граничним випробуванням, тобто слід оцінювати вміст домішок на рівні більше або менше встановленого рівня.

Оцінку результатів випробувань методом ТШХ було запропоновано провести за такими критеріями (табл. 12).

Таблиця 12

Критерії оцінки результатів ППТ-6 і ППТ-7

Задовільні	Візуальна та кількісна оцінка відповідали приписному інтервалу
Незадовільні	Візуальна та кількісна оцінка не відповідали приписному інтервалу значень
Сумнівні	Візуальна оцінка відповідала приписному інтервалу, але числова оцінка не відповідала (подана у некоректній формі)
Достовірні	Результати з недотриманням вимог ДФУ та параметрів методики
Недостовірні	Результати з недотриманням вимог ДФУ та параметрів методики

За загальною оцінкою у ППТ-6 задовільні результати отримала 21 лабораторія з КЯЛЗ (52,5%), а незадовільні – 19 лабораторій (47,5%). У ППТ-7 задовільні результати отримали 26 лабораторій з КЯЛЗ (56,5%), незадовільні – 19 лабораторій (43,5%).

Порівняльний аналіз результатів наведено в табл. 13. З наведених даних можна зробити висновки, що загальна кількість незадовільних результатів для різних груп лабораторій була високою як у ППТ-6 (від 37,5% до 52,6%), так і у

ППТ-7 (від 35,7% до 58,3%). При цьому відносна кількість незадовільних результатів, що отримані лабораторіями ВФП, була вищою в порівнянні з результатами лабораторій ТДІ та УЛ.

Таблиця 13

Узагальнені результати визначення вмісту домішок методом ТШХ

Результати лабораторій	ВФП		ТДІ		УЛ	
	ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7
Кількість	19 (100,0%)	24 (100,0%)	13 (100,0%)	14 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)
Задовільні	9 (47,4%)	9 (37,5%)	7 (53,8%)	9 (64,3%)	5 (62,5%)	8 (100,0%)
Незадовільні	10 (52,6%)	15 (62,5%)	6 (46,2%)	5 (35,7%)	3 (37,5%)	–
Сумнівні	3 (15,8%)	1 (4,2%)	–	–	1 (12,5%)	–
Достовірні	11 (57,9%)	13 (54,2%)	10 (76,9%)	8 (57,1%)	4 (50,0%)	7 (87,5%)
Недостовірні	8 (42,1%)	11 (45,8%)	3 (23,1%)	6 (42,9%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)
Задовільна візуальна оцінка	14 (73,7%)	17 (70,8%)	10 (76,9%)	10 (71,4%)	6 (75,0%)	8 (100,0%)
Незадовільна візуальна оцінка	5 (26,3%)	7 (29,2%)	3 (23,1%)	4 (28,6%)	2 (25,0%)	–
Задовільна числова оцінка	9 (47,4%)	9 (37,5%)	7 (53,8%)	9 (64,3%)	5 (62,5%)	8 (100,0%)
Незадовільна числова оцінка	10 (52,6%)	15 (62,5%)	6 (46,2%)	5 (35,7%)	3 (37,5%)	–

Отримані результати та характер похибок доводять необхідність періодичного моніторингу відтворюваності значень R_f , оскільки з часом змінюється рівень роботи лабораторій при проведенні ТШХ-визначень (табл. 14). Це дозволяє контролювати, чи ефективно проводяться коригувальні дії.

Таблиця 14

Результати відтворюваності значень R_f різних груп лабораторій

Стандартне відхилення	ТДІ	ВФП	УЛ
Попередні скринінгові дослідження для виявлення ФЛЗ – таблеток «Ко-тримоксазол»			
SD_{lab}	0,11	—	—
ППТ-6			
SD_{dex}	0,070	0,085	0,023
SD_{imp}	0,138	0,049	0,037
SD_{lab}	0,104	0,067	0,030
SD_{tot}	0,08		
ППТ-7			
SD_{mal}	0,118	0,097	0,071
$SD_{imp 1}$	0,168	0,112	0,087
$SD_{imp 2}$	0,165	0,104	0,088
SD_{lab}	0,150	0,105	0,082
SD_{tot}	0,11		

Отже, погіршення результатів відтворюваності значень R_f за зазначений період дає змогу припустити, що відсутність підвищення кваліфікації співробітників лабораторій, неефективне проведення коригувальних дій поступово при-

зводять до погіршення компетенції лабораторій з КЯЛЗ при проведенні випробувань методом ТШХ. Така ситуація може призвести до зниження ефективності виявлення субстандартних і ФЛЗ.

З урахуванням результатів досліджень ППТ було розроблено методики визначення вмісту супровідних домішок методом ТШХ в АФІ та ГЛЗ – капсулах та розчину для ін'єкцій «Метонату». Проведено валідацію цих методик за критеріями прийнятності згідно з вимогами ДФУ. Методики увійшли до затверджених МКЯЛЗ, які є частинами Модуля 3 реєстраційних досьє, та впроваджені у науково-дослідну роботу ТОВ «В.К. Реактив».

Розділ 5. Стандартизація підходів до систематичного оцінювання факторів ризику для якості результатів випробувань і формування ефективної СУЯ лабораторій. Проведено порівняльну оцінку рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ у випробуваннях методами аналізу: неводне титрування, втрата в масі при висушуванні і ТШХ. Визначено, що результати більшості лабораторій, які брали участь у ППТ, ставлять під сумнів їх можливість якісно проводити аналіз методом ТШХ і неводним титруванням. Доведено, що актуальним питанням є розробка алгоритму загального оцінювання критичних факторів для прямих методів аналізу, де великий вплив на результати аналізу чинить кваліфікація персоналу.

Загальна схема запропонованого алгоритму:

1. Ідентифікація загальних факторів, що впливають на недостовірні результати аналізу за обраним методом аналізу, відповідно до вимог загальних статей ДФУ та звичайної аналітичної лабораторної практики.

2. Нормування факторів (відносні відсотки у загальній кількості випадків), розташування їх від більшого до меншого значення та розрахунок кумулятивних відсотків.

3. Побудова діаграми Парето.

4. Визначення групи факторів, що чинять найбільш вагомий вплив, для яких кумулятивний відсоток становить $\geq 80\%$.

5. Визначення внутрішньофакторної значущості.

6. Внутрішньофакторну значущість (S), у відсотках, визначають за формулою (1):

$$S = \frac{N}{Z} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де N – кількість випадків окремого фактора, що безпосередньо призвели до незадовільного результату; Z – загальна кількість випадків окремого фактора у вибірці.

7. Побудова діаграми внутрішньофакторної значущості впливу.

8. Визначення міжфакторної значущості із застосуванням методу FMEA.

9. Міжфакторну значущість (K), тобто критичність, з урахуванням обсягу вибірки, визначають за формулою (2):

$$O = \frac{Z}{L} \quad \Rightarrow \quad K = S \cdot O, \quad (2)$$

де O – частота виникнення фактора (відношення загальної кількості випадків окремого фактора до об'єму вибірки); S – внутрішньофакторна значущість; L – обсяг вибірки.

10. Визначення критичних факторів за максимальним значенням міжфакторної значущості.

11. Ранжирування факторів за категоріями та визначення ступеня ризику для методу за сумарним впливом міжфакторної значущості всіх факторів.

Для оцінки визначення результатів дослідження проводять ранжирування факторів за категоріями, що наведені в табл. 15.

Таблиця 15

Ранжирування факторів за категоріями

Категорія фактора	Міжфакторна значущість	Ступінь ризику
1 категорія	Від 75% до 100%	Катастрофічні наслідки
2 категорія	Від 45% до 75%	Критичні наслідки
3 категорія	Від 30% до 45%	Суттєві наслідки
4 категорія	Від 15% до 30%	Попереджувальні наслідки
5 категорія	Від 5% до 15%	Припустимі наслідки
6 категорія	До 5%	Несуттєві наслідки

Розроблений алгоритм апробовано на результатах зовнішньої оцінки результатів випробувань лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ за зазначеними методами аналізу.

Найбільш цікавим прикладом практичного застосування запропонованого алгоритму є метод ТШХ, оскільки спостерігається динаміка незадовільного рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ за даним методом при напівкількісному визначенні домішок протягом двох раундів. Кількісну оцінку критичних факторів проведено із урахуванням особливостей і специфіки методу ТШХ. Загальні фактори було ідентифіковано при визначенні вмісту домішок у ТЗ декспантенолу та малеїнової кислоти за результатами лабораторій у ППТ-6 і ППТ-7.

Ідентифікацію і нормування загальних факторів наведено в табл. 16.

Таблиця 16

Загальні фактори у методі ТШХ

№ фактора	Перелік загальних факторів	Загальна кількість випадків		Відносний відсоток	
		ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7
1	Невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності	12	10	34%	31%
2	Невідповідні умови придатності хроматографічної системи	2	2	6%	6%
3	Невідповідний час насичення хроматографічної камери	15	4	43%	13%
4	Невідповідний діаметр плям	2	3	6%	9%
5	Некоректне подання або неправильний розрахунок значень R_f	4	8	11%	25%
6	Невідповідна температура проведення випробувань	–	5	–	16%
	Разом	35	32	100%	100%

Оцінку кумулятивної ваги факторів наведено у табл. 17 і 18 окремо за рахунок різної кількості похибок окремого фактора у ППТ-6 і ППТ-7.

Таблиця 17

Нормування факторів при напівкількісному визначенні домішки у ППТ-6

№ фактора	Перелік загальних факторів (у порядку зменшення, %)	Відносний відсоток	Кумулятивний відсоток
3	Невідповідний час насичення хроматографічної камери	43%	43%
1	Невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності	34%	77%
5	Некоректне подання або неправильний розрахунок значень R_f	11%	89%
2	Невідповідні умови придатності хроматографічної системи	6%	94%
4	Невідповідний діаметр плям	6%	100%
	Разом	100%	

Таблиця 18

Нормування факторів при напівкількісному визначенні домішок у ППТ-7

№ фактора	Перелік загальних факторів (у порядку зменшення, %)	Відносний відсоток	Кумулятивний відсоток
1	Невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності	31%	31%
5	Некоректне подання або неправильний розрахунок значень R_f	25%	56%
6	Невідповідна температура проведення випробувань	16%	72%
3	Невідповідний час насичення хроматографічної камери	13%	84%
4	Невідповідний діаметр плям	9%	94%
2	Невідповідні умови придатності хроматографічної системи	6%	100%
	разом	100%	

З метою візуалізації кумулятивного впливу різних факторів на результати визначення методом ТШХ побудовано діаграми Парето (рис. 1, 2).

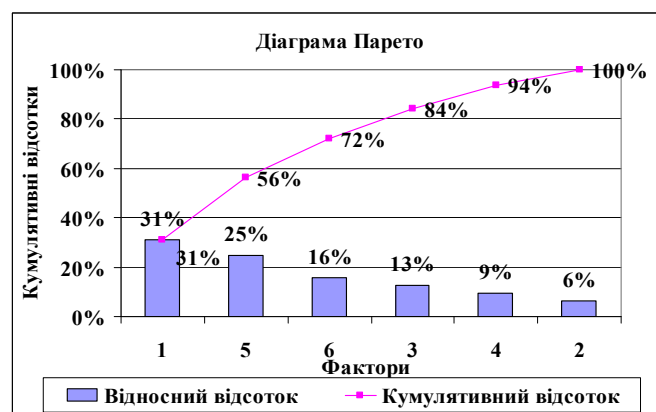
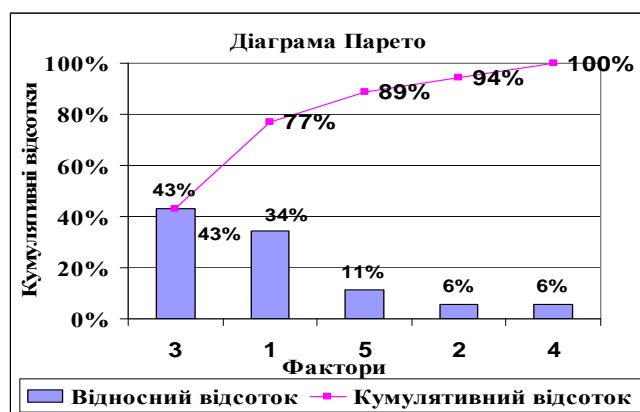


Рис. 1. Діаграма Парето для визначення найвагомшої групи факторів у ППТ-6

Рис. 2. Діаграма Парето для визначення найвагомшої групи факторів у ППТ-7

У ППТ-6 для факторів 3, 1 і 5 кумулятивний відсоток склав 89%, а у ППТ-7 для факторів 1, 5, 6 і 3 кумулятивний відсоток склав 84%, тобто саме такі фактори мають найбільш вагомий вплив на недостовірні результати.

При проведенні оцінки критичних факторів необхідно було враховувати не лише кумулятивний вплив на недостовірні результати, але й максимальний вплив кожного окремого фактора на незадовільні результати, тобто внутрішньофакторну значущість впливу, що було визначено за формулою (1). Результати наведено в табл. 19.

Таблиця 19

Визначення внутрішньофакторної значущості факторів для методу ТШХ

№ фактора	Загальна кількість випадків у ППТ (Z)		Кількість випадків незадовільного результату (N)		Внутрішньофакторна значущість (S)	
	ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7
1	12	10	7	8	58%	80%
2	2	2	2	2	100%	100%
3	15	4	9	2	60%	50%
4	2	3	2	2	100%	67%
5	4	8	2	4	50%	50%
6	–	5	–	4	–	80%
Разом	35	32	22	22		

З метою візуалізації порівняння внутрішньофакторної значущості різних факторів доцільно застосовувати такі діаграми (рис. 3, 4).

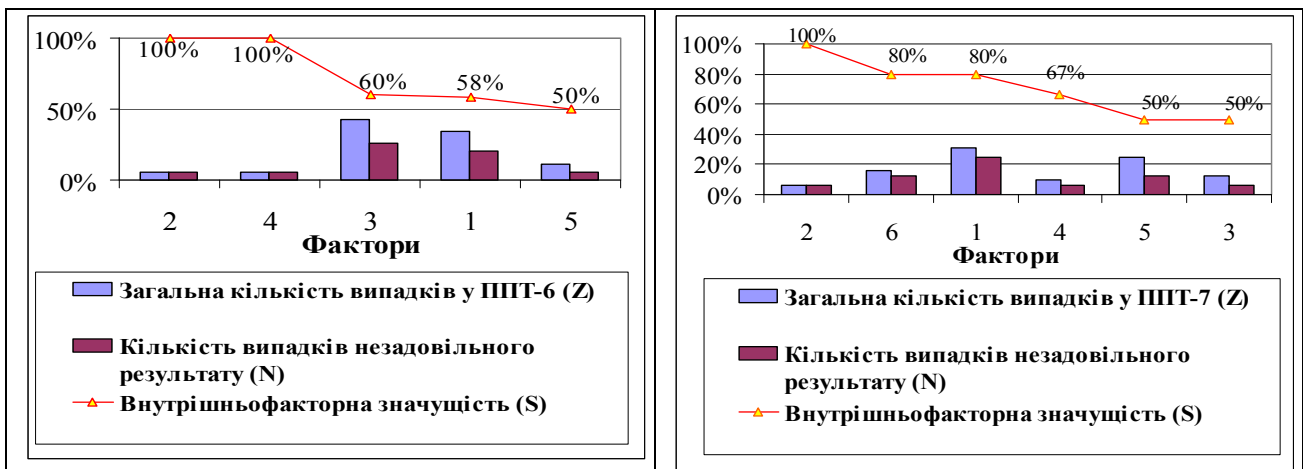


Рис. 3. Діаграма внутрішньофакторної значущості впливу факторів у ППТ-6

Рис. 4. Діаграма внутрішньофакторної значущості впливу факторів у ППТ-7

У ППТ-6 найбільший внутрішньофакторний вплив на незадовільні результати чинять фактори 2 і 4, а у ППТ-7 найбільший внутрішньофакторний вплив на незадовільні результати чинять фактори 2, 6 і 1.

З метою встановлення критичних факторів запропоновано застосувати один із основних методів управління ризиками – метод FMEA (Failure Mode Effects Analysis – аналіз характеру наслідків відмов). Подальшою процедурою передбачено урахування максимальної міжфакторної значущості на незадовільні результати, що було визначено за формулою (2). Результати наведено в табл. 20.

Таблиця 20

Визначення міжфакторної значущості різних факторів для методу ТШХ

№ фактору	Перелік загальних факторів	Внутрішньо-факторна значущість (S)		Частота виникнення фактора (O)		Міжфакторна значущість (K)	
		ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7	ППТ-6	ППТ-7
1	Невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності	58%	80%	0,30	0,22	17,4%	17,6%
2	Невідповідні умови придатності хроматографічної системи	100%	100%	0,05	0,04	5,0%	4,0%
3	Невідповідний час насичення хроматографічної камери	60%	50%	0,38	0,09	22,8%	4,5%
4	Невідповідний діаметр плям	100%	67%	0,05	0,07	5,0%	4,7%
5	Некоректне подання або неправильний розрахунок значень R_f	50%	50%	0,10	0,17	5,0%	8,5%
6	Невідповідна температура випробувань	–	80%	–	0,11	–	8,8%
	Разом					55,2%	48,1%
Загальна кількість лабораторій у ППТ-6 (L – обсяг вибірки) – 40				Загальна кількість лабораторій у ППТ-7 (L – обсяг вибірки) – 46			

За проведеними дослідженнями у ППТ-6 найбільшу міжфакторну значущість, тобто критичність, мають фактори: 3 – невідповідний час насичення хроматографічної камери (22,8%) і 1 – невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності (17,4%), а у ППТ-7 найбільшу критичність має також фактор 1 (17,6%).

Фактори 3 і 1 за вищенаведеним ранжируванням (згідно даних табл. 15) належать до 4 категорії і мають попереджувальні наслідки.

Отже, вплив різних факторів для методу ТШХ у ППТ-6 і ППТ-7 на незадовільні результати розділено на три групи (табл. 21).

Таблиця 21

Ступінь ризику для методу ТШХ

№ групи	Міжфакторна значущість		Категорія	Ступінь ризику
	ППТ-6	ППТ-7		
1 група	Від 17,4 до 22,8%	17,6%	4 категорія	Попереджувальні наслідки
2 група	5,0%	Від 8,5 до 8,8%	5 категорія	Припустимі наслідки
3 група	---	Від 4,0% до 4,7%	6 категорія	Несуттєві наслідки

Сумарна міжфакторна значущість усіх факторів для методу ТШХ, що призвели до появи незадовільних результатів у ППТ-6, становить **55,2%**, у

ППТ-7 – **48,1%**, що має *критичні наслідки* для методу ТШХ протягом вже двох раундів.

Отже, першочерговим коригувальним діям за методом ТШХ як у ППТ-6, так і у ППТ-7 підлягає 1 група факторів, що належить до 4 категорії та має попереджувальні наслідки. Ця категорія стає пріоритетом діяльності групи аудиту при проведенні зовнішньої оцінки роботи лабораторії або внутрішніх аудитів з метою мінімізувати або навіть виключити фактори ризику для якості результатів випробувань методом ТШХ.

Так само на результатах зовнішньої оцінки компетенції лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ за вищенаведеним алгоритмом визначено критичні фактори для методів аналізу: неводного титрування та втрати в масі при висушуванні.

Для методу неводного титрування найбільшу критичність мають фактори: 1 – недотримання вимог до мірного посуду класу А (8,4%) і 4 – ненадання усіх відомостей, тобто відсутні дані про об'єм, клас та ціну поділки бюретки (8,3%). Фактори 1 та 4 за вищенаведеним ранжируванням (згідно даних табл. 15) належать до 5 категорії і мають припустимі наслідки. Але *сумарна міжфакторна значущість* цих факторів, що призвели до появи незадовільних результатів, становить **45,7%**, вплив яких має вже *критичні наслідки для методу неводного титрування*. Тобто, першочерговим коригувальним діям у даному методі підлягає 1 група факторів, що належить до 5 категорії та має припустимі наслідки.

Для випробування «Втрата в масі при висушуванні» найбільшу критичність мають фактори: 1 – перевищення МПН методики (2,3%) та 2 – некоректне округлення проміжних і кінцевих даних (2,0%). Фактори 1 та 2 за вищенаведеним ранжируванням (згідно даних табл. 15) належать до 6 категорії і мають несуттєві наслідки. *Сумарна міжфакторна значущість* цих факторів, що призвели до появи незадовільних результатів, становить **5,3%**, вплив яких має *припустимі наслідки для випробування «Втрата в масі при висушуванні»*. Тобто, першочерговим запобіжним діям у даному випробуванні підлягає 1 група факторів, що належить до 6 категорії і має несуттєві наслідки.

Отже, застосування розробленого алгоритму допомагає встановити пріоритети діяльності групи аудиту, оцінити і контролювати критичні фактори, що максимально впливають на незадовільні результати, для всіх трьох фармакопейних методів аналізу. Це дозволяє розробити програму проведення планових або позапланових внутрішніх аудитів із застосуванням управління ризиками для якості результатів випробувань, що є важливим елементом ефективної СУЯ лабораторій з КЯЛЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукового завдання, що полягає в розробці критеріїв оцінки результатів ППТ при використанні фармакопейних прямих методів аналізу, а також в обґрунтуванні та розробці алгоритму загального оцінювання критичних факторів із застосуванням методів та інструментів управління ризиками для якості результатів випробувань зазначеними методами.

1. Визначено напрямки формування ефективної СУЯ лабораторій з КЯЛЗ, роль і місце ППТ лабораторій у системі моніторингу рівня компетенції лабораторій з КЯЛЗ. Доведено актуальність розробки алгоритму загального оцінювання критичних факторів для якості результатів випробувань.

2. Уперше розроблено критерії оцінки результатів ППТ з урахуванням особливостей і специфіки прямих методів аналізу: неводного титрування, втрати в масі при висушуванні і ТШХ. Проведено загальний і статистичний аналіз результатів ППТ та оцінено рівень компетенції окремих лабораторій з КЯЛЗ та їх груп за обраними фармакопейними методами аналізу.

3. За результатами досліджень встановлено, що загальна кількість незадовільних результатів була найбільшою у методі ТШХ (ППТ-6 – 47,5% і ППТ-7 – 43,5%), а найменшою 5% – у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні», у методі неводного титрування становила 17%. Відносна кількість незадовільних результатів для різних груп лабораторій була найвищою для лабораторій УЛ у методі неводного титрування (25%) та у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні» (11%), у методі ТШХ була найвищою для лабораторій ВФП (у ППТ-6 – 52,6% і ППТ-7 – 62,5%).

4. Визначено основні джерела помилок і похибок при проведенні випробувань за обраними методами аналізу в ППТ-6 і ППТ-7. З урахуванням результатів досліджень ППТ розроблено та валідовано методики кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ в АФІ «Метонату» та ГЛЗ – капсулах і розчині для ін'єкцій «Метонату». Методики увійшли до затверджених МКЯЛЗ, які є частинами Модуля 3 реєстраційних досьє, та впроваджені у науково-дослідну роботу ТОВ «В.К. Реактив».

5. Уперше розроблено і практично апробовано алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів на результатах зовнішньої оцінки компетенції лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ і запропоновано його застосування для проведення внутрішніх аудитів лабораторій з КЯЛЗ з метою впровадження ефективних коригувальних або запобіжних дій.

6. Встановлено, що першочерговим коригувальним діям підлягає група факторів у методі ТШХ (ППТ-6 і ППТ-7): невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності та невідповідний час насичення хроматографічної камери; у методі неводного титрування: недотримання вимог до мірного посуду (клас А); у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні»: перевищення МПН методики та некоректне округлення проміжних і кінцевих даних. Сумарна міжфакторна значущість встановлених факторів у методах ТШХ (протягом двох раундів) і неводного титрування призвела до критичних наслідків, а у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні» мала припустимі наслідки.

7. За результатами експериментальних даних розроблено методичні рекомендації щодо систематичного оцінювання факторів, які впливають на якість результатів випробувань, із застосуванням розробленого алгоритму з метою оптимізації і вдосконалення роботи лабораторій з КЯЛЗ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті

1. Результати визначення втрати в масі при висушуванні тестового зразка субстанції натрію ацетату тригідрату лабораторіями з контролю якості лікарських засобів у 6-му раунді програм професійного тестування лабораторій / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. М. Губарь, А. М. Мурашко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – № 1 (3). – С. 9–15. *(Особистий внесок полягає в пошуку літературних даних, розробці критеріїв оцінки результатів, аналізі одержаних результатів та участі у написанні статті).*

2. Результати кількісного визначення тестового зразка субстанції натрію ацетату тригідрату лабораторіями з контролю якості лікарських засобів у 6-му раунді програм професійного тестування лабораторій / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, А. М. Мурашко // Фармаком. – 2009. – № 4. – С. 11–20. *(Особистий внесок полягає в пошуку літературних даних, плануванні схеми проведення досліджень, розробці критеріїв оцінки результатів, узагальненні результатів та участі у написанні статті).*

3. Результати визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії в рамках програм професійного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. О. Чикалова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 6 (14). – С. 4–11. *(Особистий внесок полягає в пошуку літературних даних, плануванні схеми проведення досліджень, розробці критеріїв оцінки результатів та написанні статті).*

4. Результати визначення домішок у тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії учасниками 7-го раунду програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. О. Чикалова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 3 (23). – С. 21–30. *(Особистий внесок полягає в плануванні схеми проведення досліджень, обробці даних та написанні статті).*

5. Порівняльна оцінка відтворюваності значень R_f при використанні методу тонкошарової хроматографії в рамках програм професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 3 (29). – С. 4–12. *(Особистий внесок полягає в пошуку літературних даних, загальному і статистичному аналізі одержаних результатів та написанні статті).*

Інформаційні листи

6. Алгоритм загального оцінювання критичних факторів на підставі управління ризиками для якості результатів випробувань методом титриметрії :

інформ. лист № 243 / С. В. Сур, С. М. Коваленко, С. М. Губарь, Л. В. Євсєєва, І. В. Грищенко, С. М. Бородай. – К., 2013. – Вип. 23. – 9 с. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 81 від 19.06.2013 р.).

7. Алгоритм загального оцінювання критичних факторів на підставі управління ризиками для якості результатів випробувань методом тонкошарової хроматографії : інформ. лист № 244 / С. В. Сур, С. М. Коваленко, С. М. Губарь, Л. В. Євсєєва, Л. В. Вепрецька, С. М. Бородай. – К., 2013. – Вип. 24. – 8 с. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 81 від 19.06.2013 р.).

8. Алгоритм загального оцінювання критичних факторів на підставі управління ризиками для якості результатів випробувань методом втрати в масі при висушуванні : інформ. лист № 245 / С. В. Сур, С. М. Коваленко, С. М. Губарь, Л. В. Євсєєва, Л. А. Ковпак, Н. В. Мошковська. – К., 2013. – Вип. 25. – 8 с. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 81 від 19.06.2013 р.).

Тези доповідей

9. Шостий раунд програми професійного тестування лабораторій як елемент зовнішнього контролю системи якості лабораторій / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Коваленко, С. М. Губарь // Сьогодні та майбутнє фармації : матеріали всеукр. конгр., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. : тез доп. – Х., 2008. – С. 553.

10. Сур С. В. Результати шостого раунду програми професійного тестування лабораторій як елементу зовнішнього контролю системи якості лабораторій / С. В. Сур, С. М. Губарь // Управління якістю в фармації : матеріали третьої наук.-практ. конф., м. Харків, 28 трав. 2008 р. : тез доп. – Х., 2008. – С. 95.

11. Сур С. В. Результати шостого раунду програми професійного тестування лабораторій тесту «Кількісне визначення методом титриметрії у неводних розчинниках» / С. В. Сур, С. М. Губарь // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. : тез доп. – Х., 2010. – Т. 2. – С. 438.

12. Губарь С. М. Дослідження відтворюваності значень R_f методом тонкошарової хроматографії у рамках програм професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів / С. М. Губарь, С. В. Сур // Управління якістю в фармації : матеріали VI наук.-практ. конф., м. Харків, 12 жовт. 2012 р. : тез доп. – Х., 2012. – С. 53.

13. Губарь С. М. Результати визначення домішок у тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії у рамках 7-го раунду програми професійного тестування / С. М. Губарь, С. В. Сур // Управління якістю в фармації : матеріали VI наук.-практ. конф., м. Харків, 12 жовт. 2012 р. : тез доп. – Х., 2012. – С. 52.

АНОТАЦІЯ

Губарь С. М. Стандартизація оцінки результатів професійного тестування фармацевтичних лабораторій на прикладі фармакопейних методів аналізу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2013.

З метою оцінки компетенції лабораторій з КЯЛЗ в Україні в межах ППТ-6 і ППТ-7 при використанні фармакопейних прямих методів аналізу було розроблено критерії оцінки результатів випробування та встановлено, що загальна кількість незадовільних результатів була найбільшою у методі ТШХ (ППТ-6 – 47,5% та ППТ-7 – 43,5%), а найменшою 5% – у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні», у методі неводного титрування становила 17%.

Розроблено і валідовано методики кількісного визначення вмісту 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату методом неводного титрування та вмісту супровідних домішок методом ТШХ в АФІ та ГЛЗ «Метонату». Методики увійшли до затверджених МКЯЛЗ, які є частинами Модуля 3 реєстраційного досьє.

Розроблено і практично апробовано алгоритм загального оцінювання та контролю критичних факторів для якості результатів випробувань на результатах роботи лабораторій з КЯЛЗ у межах ППТ-6 і ППТ-7. Встановлено критичну групу факторів у методі ТШХ (ППТ-6 і ППТ-7): невідповідність ТШХ-пластинки вимогам до розділювальної здатності та невідповідний час насичення хроматографічної камери; у методі неводного титрування: недотримання вимог до мірного посуду (клас А); у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні»: перевищення МПН методики та некоректне округлення даних. Визначено, що сумарна міжфакторна значущість встановлених факторів у методах ТШХ (ППТ-6 і ППТ-7) і неводного титрування призвела до критичних наслідків, а у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні» – припустимі наслідки.

Ключові слова: Програма професійного тестування, фармакопейні прямі методи аналізу, контроль якості лікарських засобів, система управління якістю, управління ризиками для якості.

АННОТАЦИЯ

Губарь С. Н. Стандартизация оценки результатов профессионального тестирования фармацевтических лабораторий на примере фармакопейных методов анализа. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2013.

Диссертационная работа посвящена стандартизации оценки результатов фармацевтических лабораторий при проведении внешней оценки компетенции лабораторий в Программе профессионального тестирования при использовании

фармакопейных прямых методов анализа: неводного титрования, потери в массе при высушивании и ТСХ.

Впервые разработаны критерии оценки результатов испытаний с учетом особенностей и специфики фармакопейных прямых методов анализа.

Впервые оценен уровень компетенции как отдельных фармацевтических лабораторий, так и их групп на основании общего и статистического анализа результатов ППТ по выбранным фармакопейным методам анализа. Исследованиями установлено, что общее количество неудовлетворительных результатов было наибольшим в методе ТСХ (ППТ-6 – 47,5% и ППТ-7 – 43,5%), а наименьшим 5% – в испытании «Потеря в массе при высушивании». В методе неводного титрования оно составило 17%. Относительное количество неудовлетворительных результатов для различных групп лабораторий было самым высоким для уполномоченных лабораторий в методе неводного титрования (25%) и в испытании «Потеря в массе при высушивании» (11%), а в методе ТСХ было самым высоким для лабораторий предприятий-производителей лекарственных средств (в ППТ-6 – 52,6% и в ППТ-7 – 62,5%).

Выявлены основные источники ошибок и погрешностей, влияющих на неудовлетворительные и недостоверные результаты анализа по исследуемым методам анализа. С учетом результатов исследований ППТ впервые разработаны и валидированы методики количественного определения содержания 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата методом неводного титрования и содержания сопутствующих примесей методом ТСХ в АФИ, капсулах и растворе для инъекций «Метонат». Методики вошли в утвержденные методы контроля качества лекарственного средства, являющиеся частями Модуля 3 регистрационных досье.

Впервые разработан, практически апробирован алгоритм оценки и контроля критических факторов на результатах внешней оценки в рамках ППТ, и предложен для проведения внутренних аудитов фармацевтических лабораторий с целью внедрения эффективных корректирующих или предупреждающих действий. По результатам исследований установлено, что первоочередным корректирующим действиям подлежит группа факторов в методе ТСХ (ППТ-6 и ППТ-7): несоответствие ТСХ-пластин требованиям к разделительной способности и неподходящее время насыщения хроматографической камеры; в методе неводного титрования: несоблюдение требований к мерной посуде (класс А); в испытании «Потеря в массе при высушивании»: превышение максимально допустимой неопределенности методики и некорректное округление данных. Суммарная межфакторная значимость установленных факторов в методах ТСХ (в течение двух раундов) и неводного титрования привела к критическим последствиям, а в испытании «Потеря в массе при высушивании» имела допустимые последствия.

Разработанный алгоритм помогает установить приоритеты деятельности группы аудита, оценить и контролировать критические факторы, максимально влияющие на неудовлетворительные результаты, для всех трех фармакопейных методов анализа. Это позволяет разработать программу проведения плановых

или внеплановых внутренних аудитов с применением методов и инструментов управления рисками для качества результатов испытаний, что является важным элементом эффективной системы управления качеством лабораторий по контролю качества лекарственных средств.

Впервые разработаны методические рекомендации для систематической оценки факторов, влияющих на качество результатов анализа, с применением алгоритма общей оценки и контроля критических факторов с целью оптимизации и совершенствования работы фармацевтических лабораторий.

Ключевые слова: Программа профессионального тестирования, фармакопейные прямые методы анализа, контроль качества лекарственных средств, система управления качеством, управление рисками для качества.

SUMMARY

Gubar S.M. Standardization of the results estimation of pharmaceutical laboratories professional testing by the example of pharmacopoeial methods of analysis. – Manuscript.

The thesis for Ph. D. in Pharmacy degree, Specialty 15.00.03 – Standardization and Organization of Drug Manufacture. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2013.

In order to assess the competence of laboratories in drug quality control in Ukraine within PTP-6 and PTP-7 the criteria for estimation of testing results have been developed for pharmacopoeial direct methods of analysis. It has been found that the total number of unsatisfactory results is the highest when using the method of TLC (PTP-6 – 47.5 % and PTP-7 – 43.5%) and the lowest 5% – in the “Loss on drying” test, whereas in the non-aqueous titration method it is 17%.

The methods for quantitative determination of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate content by the method of non-aqueous titration and the content of related substances by the method of TLC in the active pharmaceutical ingredient and the manufactured drug “Metonat” have been developed and validated. These methods are parts of Module 3 of the registration dossier.

The algorithm for general assessment and control of critical factors for the quality of test results have been developed and practically approved using the results of laboratories in drug quality control within the PTP-6 and PTP-7. The critical group of factors in the method of TLC (PTP-6 and PTP-7) have been found, such as inadequacy of the TLC-plate to the requirements of the separation power and the wrong time of the chromatographic chamber saturation; in the method of non-aqueous titration these factors are noncompliance of requirements for volumetric glassware (Class A); in the “Loss on drying” test there is exceedance of the maximum permissible uncertainty of the method and incorrect rounding of intermediate and final data. It has been determined that the total interfactor significance of the factors in the methods of TLC (during two rounds) and non-aqueous titration led to critical consequences, and in the “Loss on drying” test had acceptable results.

Keywords: Proficiency Testing Program, pharmacopoeial methods of analysis, quality control of drugs, quality management system, quality risk management.