

УДК 615.1:658.562.4:657.1

М. М. Нестерчук, В. О. Лебединець*, А. В. Бурсаков**

*Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів в Донецькій області***Національний фармацевтичний університет, м. Харків****ТОВ «Стиролбіофарм», м. Горлівка*

КВАЛІФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ В ЛАБОРАТОРІЯХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ

У статті проаналізовано ситуацію щодо виконання сучасних вимог до діяльності лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Зроблено огляд нормативної бази, що регламентує роботи з кваліфікації лабораторного обладнання та засобів вимірювальної техніки. Запропоновано підходи до класифікації обладнання з метою встановлення обсягів кваліфікаційних робіт. Розроблено алгоритм проведення кваліфікації на етапі DQ – кваліфікації проекту. Запропонована загальна структура протоколу кваліфікації та надані рекомендації щодо складання опитувального листа для оцінювання виробників потенційно цікавого для лабораторії обладнання.

Ключові слова: кваліфікація лабораторного обладнання, система забезпечення якості, лабораторія з контролю якості, належна практика для фармацевтичних лабораторій з контролю якості (GPCl).

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Поняття «державне забезпечення і контроль якості та безпеки лікарських засобів» прийняте в усіх розвинених країнах світу. Головною метою контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) є отримання гарантій, що ліки, реалізовані на внутрішньому ринку країни, є ефективними, безпечними для здоров'я пацієнтів і відповідають вимогам специфікацій. При цьому дотримуються думки, що ЛЗ — це засоби, які значною мірою впливають на здоров'я і життя великої кількості людей, а самі споживачі до того ж практично не мають можливості переконатися в ефективності, якості та безпеці ліків. Будь-який громадянин країни має конституційне право отримувати від держави гарантію, що його здоров'ю не буде завдано шкоди продукцією, яка перебуває під державним контролем [5, 10].

Основою державної системи забезпечення якості та безпеки ЛЗ у розвинених європейських країнах є дотримання вимог Належних практик (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP та інших) [7, 10].

В Україні та країнах СНД відбувається швидкий перехід до вимог ВООЗ, ІСН і ЄС з розробки, доклінічних досліджень і клінічних випробувань, реєстрації, виробництва та реалізації ЛЗ. Існують

різні підходи до реалізації положень відповідних нормативних документів, однак, у будь-якому випадку, доказ ефективності та безпеки ЛЗ має проводитися на засадах доказової медицини (в т.ч. шляхом визначення біоеквівалентності), а доказ відповідності ЛЗ вимогам специфікацій — силами офіційних фармацевтичних лабораторій з контролю якості.

На сьогодні в Україні створена і знаходиться у процесі реформування система контролю якості ЛЗ — це інфраструктура державних органів та установ, що представляють виконавчу державну владу, реалізуючи державний нагляд і науково-експертні функції при розробці, реєстрації, ліцензуванні, постановці на виробництво, серійному виробництві та реалізації ліків [5]. Останнім часом уживаються заходи з гармонізації нормативної бази у сфері контролю якості ЛЗ до вимог ЄС і ІСН. Однак на цьому шляху вітчизняним фармацевтичним лабораторіям, особливо державним, необхідно ще багато зробити, адже сучасні, більш жорсткі вимоги поширюються практично на всі аспекти функціонування лабораторій, включаючи процеси документообігу, забезпечення належної інфраструктури, підтримку відповідного рівня компетентності персоналу тощо. Крім того, вимоги належної практики для фармацевтичних лабораторій з контролю якості (good practices for pharmaceutical quality

control laboratories, GPCL) [1, 4, 10] поширюються і на такі специфічні аспекти, як валідація аналітичних методик та кваліфікація лабораторного обладнання. Із дотриманням саме цих вимог у вітчизняних лабораторіях виникає більшість проблем.

За вимогами GPCL в лабораторіях повинні проводитись регулярні калібрування, верифікація і кваліфікація всього обладнання, інструментів та інших пристроїв, які використовуються для вимірювання фізичних властивостей речовин відповідно до попередньо затверджених планів. Обладнання лабораторій повинне пройти кваліфікацію встановлення, кваліфікацію функціонування та кваліфікацію придатності. Також необхідно встановити спеціальні процедури для кожного типу обладнання, інструментів та інших пристроїв, беручи до уваги інтенсивність їх використання, регулярність верифікації та калібрування відповідно до розроблених СОП [2].

Враховуючи ці та інші сучасні вимоги до діяльності лабораторій фармацевтичного профілю, можна сказати, що поява деяких нових положень регуляторних актів ставить перед керівництвом і персоналом вітчизняних лабораторій досить серйозні задачі. Ці задачі умовно можна розділити на дві групи:

- пов'язані з системою управління якістю лабораторії;
- пов'язані з деякими технічними аспектами (насамперед — з кваліфікацією обладнання, що застосовується для тестування зразків).

Якщо першу задачу можна розв'язати організаційно за допомогою додаткового навчання персоналу, то другу проблему вирішити більш складно, адже матеріальна база українських державних лабораторій далека до ідеалу.

На нашу думку, проблеми з належним обігом вимірювального обладнання заслуговують на окремий розгляд, для чого, перш за все, слід проаналізувати вимоги щодо кваліфікації лабораторного обладнання на загальному рівні.

Одним з головних елементів організації тестування фармацевтичної продукції та управління якістю цих робіт є система контролю вимірювань. У свою чергу, основним завданням такої системи є отримання достовірних результатів при проведенні аналітичних робіт. Безумовно, такі результати можуть бути одержані тільки при використанні лабораторного обладнання, яке має необхідні технічні (експлуатаційні) властивості та метрологічні характеристики, правильно налагоджене і функціонує. Отже, основною метою кваліфікації лабораторного обладнання є одержання впевненості у правильності проведених вимірювань і достовірності їх результатів [2, 6, 9].

У даний час у діяльності вітчизняних лабораторій ще не склалась усталена результативна практика проведення кваліфікації вимірювального обладнання, однак необхідність цього абсолютно зрозуміла, особливо з точки зору осіб, що несуть відповідальність за якість аналітичних результатів. На сьогодні концепція кваліфікації лабораторного обладнання — це питання, що активно й широко обговорюється як серед виробників, так і на рівні закладів з контролю якості фармацевтичної продукції.

Вказівки про необхідність проведення кваліфікації лабораторного обладнання відбиті у Технічних звітах ВООЗ (WHO Technical Report Series) [3, 4], де зазначається, що в лабораторіях кваліфікація вимагається для:

- ваг;
- хроматографічного обладнання (HPLC, HPTLC, GC, TLC);
- апаратури для визначення розчинності і розпадання твердих лікарських форм;
- титратора за Фішером;
- апаратури для визначення точки плавлення, точки замерзання;
- холодильників;
- інкубаторів;
- сушильних шаф;
- рН-метрів;
- поляриметрів;
- рефрактометрів;
- спектрофотометрів UV/Vis, спектрометрів IR, AA;
- таймерів;
- віскозиметрів;
- волюметричного обладнання тощо.

Для уніфікації термінології і підходів до здійснення кваліфікаційних робіт на міжнародному рівні останнім часом почало широко застосовуватись поняття AIQ (Analytical Instrument Qualification — кваліфікація аналітичного устаткування) [7]. AIQ означає документований процес, який дає впевненість у тому, що аналітичне обладнання є придатним для використання в передбачених цілях. AIQ включає певні роботи на етапах вибору, встановлення (інсталяції), налаштування й налагодження (юстування), калібрування тощо. На відміну від терміну «валідація» (що вживається відносно методик (процедур) та програмного забезпечення), термін «кваліфікація» вживається відносно інструментів, обладнання й устаткування.

Враховуючи гостру нестачу досвіду щодо кваліфікації лабораторного обладнання на вітчизняних фармацевтичних підприємствах і в лабораторіях, а також відсутність докладних

настанов щодо планування, документування, здійснення і складання протоколів з кваліфікації, це питання слід визнати як актуальне і важливе. Це підтверджується виникненням численних проблем у діяльності українських лабораторій з контролю якості ЛЗ, адже кожна з них фактично самостійно повинна розробляти регламенти дій на всіх етапах виконання кваліфікаційних робіт. При цьому досить часто допускаються суттєві невідповідності у роботі, а відтак не забезпечується гарантія достовірних і точних результатів виконуваних аналізів [5].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У вітчизняній фаховій літературі публікацій, що висвітлюють методологію проведення заходів з кваліфікації лабораторного обладнання, обмаль. Це пояснюється відносною новизною відповідної нормативної бази, відсутністю необхідного досвіду проведення таких робіт, а також необов'язковістю (до останнього часу) вимог щодо кваліфікації лабораторного обладнання в офіційних лабораторіях з контролю якості ЛЗ. Фактично, основна інформація щодо кваліфікації обладнання міститься лише у документах регуляторного чи довідкового характеру [1, 2, 3, 4, 6] і повною мірою достатньою її назвати не можна. Прикладними ж аспектами кваліфікаційних робіт на базі фармацевтичних лабораторій займаються такі фахівці, як проф. С. В. Сур, проф. Ю. В. Підпружников, проф. О. І. Гризодуб, І. В. Осмоловська, Н. М. Люліна та інші [5, 7, 10].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Зважаючи на відсутність усталених загальноприйнятих підходів до проведення кваліфікації вимірювального обладнання, інструментів та устаткування в межах СЗЯ вітчизняних фармацевтичних лабораторій, розробка та наукове обґрунтування таких підходів є актуальним напрямком досліджень. На нашу думку, головні аспекти таких досліджень — визначення оптимальних підходів до класифікації обладнання лабораторії з метою встановлення обсягу кваліфікаційних робіт, а також розробка алгоритмів виконання дій на всіх етапах кваліфікації.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи стало дослідження підходів до регламентації процесу кваліфікації вимірювального обладнання, що застосовується в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів, з акцентом на етапі кваліфікації проекту (design qualification).

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснюючи аналіз підходів до кваліфікації обладнання лабораторій фармацевтичного профілю, ми дійшли висновку, що з метою налагодження таких робіт необхідно класифікувати всі наявні засоби в залежності від обсягу необхідних кваліфікаційних випробувань. Ми вважаємо, що раціонально групувати обладнання за трьома категоріями:

- Категорія А. Здійснення кваліфікації не потрібне. Відповідність засобів категорії А встановленим вимогам визначається уповноваженим користувачем при візуальному огляді. До цієї групи слід включити такі засоби, як світловий мікроскоп, магнітні мішалки, ступки, товкачі, вортекси і подібне обладнання й устаткування.

- Категорія В. Відповідність засобів категорії В вимогам можна забезпечити, взявши за основу інструкцію з використання, де зазвичай точно визначені критерії їх оцінки. Монтаж (установка) інструментів категорії В відносно простий, а в разі виявленні будь-яких відхилень, їх причина легко знаходиться при уважному огляді. До цієї категорії ми пропонуємо включити ваги, термостати, ІЧ-спектрометри, апарати для визначення точки плавлення, муфельні печі, рН-метри, дозатори, рефрактометри, холодильні камери, термопары, термометри, титратори, вакуумні шафи, вискозиметри та інше подібне обладнання.

- Категорія С. Відповідність засобів категорії С вимогам користувача встановлюється за допомогою високо специфічних методів, і критерії відповідності можуть бути визначені безпосередньо при використанні. Інсталяція цих інструментів є досить складною процедурою, яка часто вимагає допомоги фахівців. Обладнання даної групи вимагає проведення процесу кваліфікації у повному обсязі.

До цієї групи зазвичай включають атомно-абсорбційний спектрометр, денситометр, електронний мікроскоп, плазмово-абсорбційний спектрофотометр, газовий хроматограф, високо-ефективний рідинної хроматограф, UV-Vis спектрофотометр і подібне обладнання.

Відносно лабораторного обладнання застосовуються ті ж підходи до кваліфікації, що й до технологічного на виробництві, тобто принципи розподілу на етапи DQ, IQ, OQ та PQ [2]. Розглянемо їх детальніше:

DQ — (design qualification) кваліфікація проекту — встановлення ступеню прийнятності і відповідності до функціональних та операційних вимог;

IQ — (installation qualification) інсталяційна кваліфікація (кваліфікація установки) — виконання та документування установки обладнання в конкретних умовах лабораторії, де прилад буде використовуватися;

OQ — (operation qualification) операційна кваліфікація (кваліфікація функціонування) — документоване тестування обладнання, встановленого у конкретних умовах лабораторії, для підтвердження того, що воно працює в межах визначених вимог, встановлених на етапі DQ;

PQ — (process qualification) кваліфікація експлуатації — дії для доказу того, що у рутинній експлуатації обладнання стабільно працює з підтвердженими метрологічними характеристиками.

Особливо гострим для вітчизняних лабораторій є питання здійснення кваліфікації проекту, адже алгоритм правильного проведення DQ для багатьох лабораторій є нез'ясованим. Рішення про закупівлю конкретного обладнання для виконання конкретного завдання документується у поодиноких випадках. На етапі DQ встановлюють функціональні та операційні вимоги до обладнання та документально деталізують свідомий вибір конкретної моделі конкретного постачальника (виробника).

У тлумаченні поняття DQ немає одностайності. Так, іноді DQ розглядається як обов'язок фірми-виробника обладнання. На думку ж більшості фахівців, що працюють у галузі контролю якості, DQ аналітичного обладнання — це обґрунтований і свідомий вибір лабораторії, яка буде використовувати це обладнання конкретної моделі для конкретних цілей. Важливість DQ має логічне пояснення: помилки при виборі обладнання можуть мати значні негативні наслідки в економічному і технічному плані.

Дії з проведення DQ повинні бути задокументовані у протоколі, який складається і затверджується до проведення цього процесу. У нашій практиці зустрічалися ситуації, коли фармацевтична лабораторія досить грамотно здійснювала вибір обладнання, розглядаючи численні можливі варіанти як з технічної, так і з економічної точки зору, однак весь цей процес не документувався: обґрунтування прийняття того чи іншого рішення залишалося виключно на словах. У таких випадках практично неможливо гарантувати правильність вибору обладнання. І навпаки — письмове обґрунтування прийнятого рішення підвищує відчуття відповідальності у осіб, що здійснюють вибір, дозволяє уникнути суб'єктивізму, а це має дуже велике значення.

Ми вважаємо, що при формуванні протоколу DQ слід враховувати наступні аспекти (від загального до більш конкретного):

1. Опис передбачуваної аналітичної задачі.
2. Опис методу проведення аналізу.
3. Обґрунтування вибору конкретної моделі однієї або (бажано) кількох фірм-виробників.
4. Обґрунтування остаточного вибору конкретної моделі конкретної фірми-виробника.

Як приклад нижче наведено розділи протоколу DQ:

1. Вступ.
2. Мета придбання обладнання.
3. Короткі відомості про метод проведення аналізу.
4. Обов'язки відповідальних за DQ осіб.
5. Вимоги користувача (лабораторії).
 - 5.1. Основні метрологічні параметри, яким має задовольняти обладнання.
 - 5.2. Функціональні та операційні характеристики.
 - 5.3. Необхідна документація.
 - 5.4. Опис процедур здійснення кваліфікації на етапах IQ та OQ.
 - 5.5. Інформація про передбачуване технічне обслуговування.
 - 5.6. Інструкції для операторів.
 - 5.7. Інші вимоги (якщо є).

6. Процедури попереднього оцінювання інформації про обладнання та самого обладнання (якщо необхідно — аудиту виробників/постачальників).

6.1. Установлення остаточного списку пріоритетного обладнання.

6.2. Оцінка відповідності обладнання заданим критеріям (включаючи оцінку відповідності вимогам щодо безпеки експлуатації).

6.4. Порівняння обладнання та обґрунтування остаточного вибору.

7. Заключна частина.

Проводячи кваліфікацію обладнання на етапі DQ, доцільно застосовувати опитувальні листи (чек-листи), які допомагатимуть вести вибір стандартним чином і не пропускати важливі аспекти. Ми рекомендуємо включати до опитувальних листів наступні основні питання:

- чи має фірма-виробник обладнання сертифікат відповідності її системи управління якістю (СУЯ) [8] вимогам стандарту ISO 9001? Чи поширюється СУЯ підприємства на всі процеси виробництва обладнання та розробки програмного забезпечення (якщо воно передбачається)?

- чи гарантує СУЯ виробника виготовлення й контроль усіх передбачених параметрів функціонування обладнання та комп'ютерних програм затвердженим документованим процедурам?

■ чи може виробник гарантувати надання сертифікату або декларації про відповідність продукції всім передбаченим специфікаціям?

■ чи спроможний і чи готовий виробник брати участь у проведенні кваліфікаційних робіт спільно із замовником на етапах DQ, IQ, OQ?

■ чи має виробник кваліфікований персонал та належну матеріальну базу для технічного обслуговування обладнання у гарантійний та післягарантійний період?

■ Чи має підприємство-виробник репутацію надійного партнера і чи підтверджується ця репутація дійсними фактами?

Ці та інші питання у розгорнутому вигляді можна надіслати всім виробникам, які потрапили до списку потенційних партнерів, і після одержання відповідей провести порівняльний аналіз. В окремих випадках може бути раціональним розглянути питання й прямого (шляхом безпосереднього відвідування) аудиту фірми-виробника.

Результати робіт, проведених згідно з протоколом DQ, слід підсумувати у завершальній частині документу. Оцінка результатів та кінцеве рішення про вибір конкретної моделі обладнання може бути зареєстровані у самому протоколі DQ. Однак, іноді формують окремий документ — так званий «звіт з DQ», в якому робиться коротка оцінка результатів вибору конкретної моделі обладнання з наведенням основних аргументів, а також вказуються подальші дії та список відповідальних осіб. Також можуть бути наведені особливі думки, висловлені членами групи з кваліфікації.

Звіт повинен бути підписаний усіма особами, перерахованими у п. 4 протоколу («Обов'язки відповідальних за DQ осіб»).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Ми вважаємо, що практичне застосування висунутих рекомендацій може сприяти суттєвому підвищенню відповідальності лабораторії при здійсненні вибору обладнання, — одного з найважливіших факторів, що впливають на якість результатів аналітичних робіт. Документування етапу DQ забезпечить обґрунтованість рішень та простежуваність дій з вибору й закупівлі обладнання, а отже — дасть змогу вживати коригувальні дії і постійно зменшувати кількість і ступінь невідповідностей, пов'язаних з функціонуванням засобів вимірювальної техніки в діяльності лабораторії.

Регламентация інших етапів кваліфікації лабораторного обладнання є напрямком наших подальших досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Second updated edition. Good manufacturing practices and inspection. — Geneva: World Health Organization, 2007. — 46 p.
2. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: Validation. Qualification of Systems and Equipment. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, № 937).
3. Working document QAS/09.296 WHO Good practices for pharmaceutical quality control laboratories. — Geneva: World Health Organization, 2009. — 34 p.
4. World Health Organization Technical Report Series, № 902, 2002. Annex 3: Good practices for national pharmaceutical control laboratories. — Geneva: World Health Organization, 2002. — 41 p.
5. Гризодуб А. И. Проблемы качества и фальсификации лекарственных средств/А. И. Гризодуб, С. В. Сур // Аптека. — 2007. — № 20. — С. 21–29.
6. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій: ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 — [Чинний з 2007–07–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2007. — 26 с. — (Національний стандарт України).
7. Осмоловская И. В. Квалификация лабораторного оборудования/И. В. Осмоловская, Н. Н. Люлина // Ремедиум. — 2005. — № 3. — С. 58–62.
8. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний з 2009–09–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
9. Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів: ДСТУ ISO 9000:2007 — [Чинний з 2008–01–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2008. — 29 с. — (Національний стандарт України).
10. Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів/Варченко В. Г., Сур С. В., Черних В. П., Коваленко С. М., Герасимчук Т. В., Коваленко Св. М., Лебединець В. О. — Харків.: Вид-во НФаУ, 2002. — 202 с.

УДК 615.1:658.562.4:657.1

М.М. Нестерчук, В.А. Лебединец, А.В. Бурсаков

КВАЛИФИКАЦИЯ ОБОРУДОВАНИЯ В ЛАБОРАТОРИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В статье проанализирована ситуация с выполнением современных требований к деятельности лабораторий по контролю качества лекарственных средств. Сделан обзор нормативной базы, регламентирующей работы по квалификации лабораторного оборудования и средств измерительной техники. Предложены подходы к классификации оборудования с целью установления объемов квалификационных работ. Разработан алгоритм проведения квалификации на этапе DQ – квалификации проекта. Предложена общая структура протокола квалификации и даны рекомендации по составлению опросного листа для оценки производителей потенциально интересного для лаборатории оборудования.

Ключевые слова: квалификация лабораторного оборудования, система обеспечения качества, лаборатория по контролю качества, надлежащая практика для фармацевтических лабораторий по контролю качества (GPCL).

UDC 615.1:658.562.4:657.1

M.M. Nesterchuk, V.A. Lebedynets, A.V. Bursakov

QUALIFICATION OF THE EQUIPMENT IN PHARMACEUTICAL PRO-FILE LABORATORIES

In article the situation with performance of modern requirements to activity of quality control laboratories of medical products is analyzed. The review of the standard base regulating works of the laboratory equipment and measuring devices qualification is made. Approaches to classification of the equipment for the purpose of an establishment of volumes of qualifying works are offered. The algorithm of carrying out of qualification at stage DQ – design qualifications is developed. The general structure of the qualification report is offered and recommendations about drawing up of the questionnaire for an estimation of manufacturers of equipment potentially interesting to laboratory are made.

Keywords: qualification of the laboratory equipment, quality assurance system, laboratory of the drug quality control, good practice for pharmaceutical quality control laboratories (GPCL)

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
каф. управління якістю
тел. 755-70-82.

Надійшла до редакції:
23.12.2009 р.