

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у
фармації**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: ОРГАНІЗАЦІЯ ДІЯЛЬНОСТІ З ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК
ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ НА БАЗІ ДП «ЦЕНТРАЛЬНА
ЛАБОРАТОРІЯ З АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА
МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»**

Виконав (ла):
здобувач вищої освіти
2 курсу, групи 1
спеціальності 073 Менеджмент
освітньої програми
Якість, стандартизація та
сертифікація
Марина СКАЛОЗУБ

Керівник:
професор кафедри менеджменту,
маркетингу та забезпечення якості
у фармації
докт. фарм. наук.
Світлана КОВАЛЕНКО

Рецензент:
кандидат хімічних наук., завідувач
відділу фізико-хімічних методів
аналізу ДП «Центральна
лабораторія з аналізу якості
лікарських засобів та медичної
продукції»
Олександр СИРОТЧУК

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПІДХОДУ ДО ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК.....	9
1.1 Сутність валідації аналітичних методик та її характеристики	9
1.2 Стандартні вимоги до валідації аналітичних методик	14
1.3 Діяльність при проведенні валідації, як необхідний елемент системи управління якістю	19
Висновки до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ 2 ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕТАПИ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ.....	245
2.1 Коротка характеристика лабораторії контролю якості	245
2.2 Основна документація з проведення валідації	31
Висновки до розділу 2.....	36
РОЗДІЛ 3 ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ, ЩОДО РОЗРОБКИ ПРОЦЕДУРИ ОРГАНІЗАЦІЇ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ НА ПІДПРИЄМСТВІ ДП «ЦЕНТРАЛЬНА ЛАБОРАТОРІЯ З АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ» ...	38
3.1 Організація процесу валідації аналітичних методик на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції».	38
3.2 Аналіз ризиків на різних етапах валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції».	41
3.3 Проведення валідації аналітичної методики Європейської фармакопеї на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».	445
3.4 Фінансовий стан підприємства та його значення у формуванні стратегії управління на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».	57
Висновки до розділу 3.....	59
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	60
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ.....	62
ДОДАТКИ	

АНОТАЦІЯ

Запропоновано низку практичних заходів щодо проведення результативного аналізування СУЯ з боку керівництва на прикладі ДП «Центральна лабораторія з контролю якості лікарських засобів і медичної продукції», які можуть бути застосовані та впроваджені у практику вітчизняних контрольних лабораторій.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку посилань 32 найменування, 8 додатків, і містить 1 рисунок, 8 таблиць. Повний обсяг магістерської роботи складає 78 сторінок.

Ключові слова: система менеджменту якості, валідація аналітичних методик, верифікація аналітичних методик. прицезійність, специфічність, робасність.

ABSTRACT

A series of practical measures for conducting effective QMS analysis by management is proposed, based on the example of the State Enterprise "Central Laboratory for the Quality Control of Medicines and Medical Products," which can be applied and implemented in the practice of domestic control laboratories

Structure and scope of the qualification work: the qualification work consists of an introduction, three sections, general conclusions, a list of references of 32 items, 8 appendices, and contains 1 figure, 8 tables. The full volume of the master's work is 78 pages.

Key words: Quality management system, analytical method validation, analytical method verification, precision, specificity, robustness

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- НААУ – Національне агентство з акредитації
- ВООЗ – Всесвітня організація з охорони здоров'я
- ІМС – інтегровані системи менеджменту
- ЛЗ – лікарський засіб
- СМЯ – система менеджменту якості
- СОП – стандартна операційна процедура
- СУЯ – система управління якістю
- ФСЯ – фармацевтична система якості
- DQ – кваліфікація проекту
- IQ – кваліфікація монтажу
- OQ – кваліфікація функціонування
- PQ – кваліфікація експлуатації
- GMP – належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice)
- PIC – Конвенція фармацевтичних інспекцій
- PIC/S – Система співробітництва фармацевтичних інспекцій
- EDQM – Європейський директорат з контролю якості лікарських засобів та охорони здоров'я (European Directorate for the Quality of Medicines)
- OMCL – Європейська мережа офіційних лабораторій з контролю якості ліків (Official medicines control laboratory)
- GMP – належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice)
- ICH – Міжнародна рада з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

ВСТУП

Актуальність теми: Валідація аналітичних методик є важливою складовою забезпечення високих стандартів якості лікарських засобів. Від правильно проведеної валідації залежить точність результатів аналізу, що використовуються для перевірки якості лікарських засобів, а також їх безпека для пацієнтів. Валідація аналітичних методик є важливим елементом системи управління якістю в будь-якій організації, наприклад в лабораторіях. Основна мета валідації аналітичних методик - це демонстрація того, що методика є надійною, точною і відповідає вимогам стандартів якості. [4]

Постійне оновлення методик та введення нових вимог до їхньої валідації з боку Європейської фармакопеї робить цю тему особливо важливою для фахівців, які працюють у фармацевтичних лабораторіях. Дослідження валідації методик дозволяє розвивати компетентність у сфері аналітичної хімії та фармацевтичного контролю, що є одним із інструментів управління якістю на підприємстві. [3]

Європейська фармакопея є одним із ключових нормативних документів, який встановлює стандарти для лікарських засобів. Її монографії активно використовуються в багатьох країнах, зокрема в Україні, що прагне інтеграції з європейським ринком.

Данна робота присвячена останнім змінам, які відбулися в законодавстві України і стосуються валідації методик випробувань, це зміни в додатку 15 «Qualification and Validation» («Кваліфікація і валідація»), огляд нової Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби Належна виробнича практика»[1] ,а також міжнародних стандартів, таких як ICH Q2 (R1) та ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій».[6] Таким чином, актуальність теми магістерської роботи полягає у розробці практичних рекомендацій щодо впровадження валідації аналітичних методик як один із елементів СУЯ у діяльність лабораторій з контролю якості лікарських засобів і медичної продукції .

Ступінь розробленості теми дослідження. Проблеми впровадження СУЯ при проведенні валідації аналітичних методик, визначення основних критеріїв прийнятності у діяльність лабораторій з контролю якості лікарських засобів є предметом дослідження як вітчизняних, так і іноземних вчених. Різні аспекти застосування різних підходів при побудові СУЯ розглядаються в працях відомих українських і зарубіжних вчених, таких як: А.І. Гризодуб, С.В.Сур, В. Р.Горецька, Ю.В. Підпружніков, В.А. Лебединець, А.Х. Моллах, М. Лонг, Г. Бейсмен та ін.

Мета дослідження: ознайомитися з останніми вимогами Європейської фармакопеї та стандартів щодо критеріїв прийнятності при проведенні валідації аналітичних методик та розробити механізми управління процесом перегляду монографій Європейської фармакопеї в мережі контрольних лабораторій для покращення контролю над якістю методики, що застосовуються. Метою магістерської роботи є розкриття теоретичних основ та надання практичних рекомендацій щодо розробки та впровадження валідації однієї з методики Європейської фармакопеї, як частину системи менеджменту якості ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Реалізація поставленої мети вимагає вирішення наступних завдань:

Вивчити та проаналізувати сучасні принципи валідації аналітичних методик, як одну із складових системи менеджменту якістю.

Розглянути та проаналізувати загальні підходи щодо побудови СУЯ при валідації аналітичних методик згідно з вимогами ДСТУ ISO 9001:2018, ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019, ICH Q2(R2).

Аналіз існуючої СУЯ щодо валідації на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Визначити процеси валідації, як складові СУЯ, їх взаємодія на ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Сформулювати політику та цілі в сфері якості ДП «Центральна

лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Розробити документовані процедури для процесу валідації аналітичних методик на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Завдання дослідження: Вивчити та проаналізувати основні законодавчі акти та підходи з валідації аналітичних методик, розробити документи з системи управління якістю щодо проведення валідації згідно з вимогами ІСН Q2(R2), ISO 17025:2018. Вивчити підходи з валідації аналітичних методик, визначити порядок проведення валідації, розробити механізм взаємодії з користувачами аналітичних методик для отримання інформації щодо можливих проблем, розробити підхід до оцінки ризиків пов'язаних з валідацією. *Об'єкт дослідження:* вимоги законодавства та стандарти, які регламентують процеси організації та реалізації валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї та система менеджменту якості, щодо валідації на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції». *Предмет дослідження:* є формування пропозицій щодо розробки методологічних, нормативних та практичних аспектів організації діяльності з валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї, методів визначення критеріїв прийнятності при валідації аналітичних методик в ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції»

Методи дослідження: у роботі використані-історичний, метод порівняльного аналізу, а також логічний, системно-аналітичний методи, метод порівняльного аналізу, експериментальний метод, організаційний метод, статистичні методи, проблемно-орієнтований, діагностичний методи.

Практична та теоретична значущість полягає в тому, що запропоновані підходи до розробки документованих процедур у системі управління якістю дозволяють чітко та ефективно планувати, організовувати, контролювати й аналізувати всі ключові процеси, що, у свою чергу, позитивно впливає на рівень якості проведення робіт при проведенні валідації

аналітичних методик. Розроблені заходи дозволяють підвищити результативність та ефективність системи управління якістю на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції», а також можуть бути широко використані іншими лабораторіями з контролю якості лікарських засобів України при формуванні, впровадженні та поліпшенні СУЯ, побудованих згідно вимог ISO 9001:2015, що надає роботі вираженої практичної цінності. *Апробація результатів дослідження:* За результатами досліджень опубліковано тези на тему «Валідація аналітичних методик як важлива складова системи управління якістю лабораторії з контролю якості лікарських засобів та медичних виробів» участь 17-19 квітня 2024 року у XXX Міжнародній науково-практичній internet-конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів»

Наукова новизна одержаних результатів: вперше проведено системний аналіз організації діяльності з валідації методик Європейської фармакопеї в умовах конкретної лабораторії, що функціонує як державний орган з контролю якості лікарських засобів; розроблено практичні рекомендації щодо оптимізації процедур валідації, які спрямовані на підвищення ефективності роботи лабораторії та забезпечення точності та надійності результатів; визначено ключові відмінності та подібності між вимогами Європейської фармакопеї, ICH Q2 (R2) та внутрішніх нормативних документів лабораторії, що дозволяє гармонізувати підходи до валідації; досліджено вплив організаційних факторів на якість та швидкість виконання валідаційних процедур; запропоновано новий алгоритм, що включає етапи ідентифікації, оцінки та управління ризиками під час організації та проведення валідації.

Структура та обсяг магістерської роботи. Магістерська робота викладена на 78 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту складає 62 стор. Робота вміщує 8 таблиць та 1 рисунок. Список використаної літератури, обсягом 4 стор., налічує 32 джерела.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПІДХОДУ ДО ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

1.1 Сутність валідації аналітичних методик та її характеристики

Європейська фармакопея (Ph.Eur.) є універсальним довідником для систем контролю якості лікарських засобів (ЛЗ). Її офіційні стандарти забезпечують наукову основу для контролю якості на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ. Необхідність розробки ДФУ виникла під час повного розпаду СРСР, так як до ДФ ХІ не були включені монографії на субстанції та ЛЗ. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 19 березня 1997 року № 244 «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних органів, міжнародних та європейських стандартів» вибір моделі розвитку ДФУ, а також систем контролю якості та безпеки ЛЗ було покладено на Держспоживзахист України. Таким чином, Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського Союзу [9]. Розробку Державної фармакопеї України (ДФУ) можна представити у вигляді кластерної моделі, яка відображає масштаб та різноманітність робіт, які виконуються у межах цього проекту. Одними із ключових моментів моделі є валідація аналітичних методик, яка підтверджує придатність методів для використання в лабораторній практиці; зворотній зв'язок з користувачами, який включає взаємодію з професійними лабораторіями через програми тестування та контроль якості; метрологічне забезпечення, що гарантує точність та достовірність вимірювань, що використовуються у фармакопейних дослідженнях.

Коли ДФУ набуло чинності, а саме з 01.10.2001 року, вимоги GMP обов'язковими в Україні не були і країна мала у Ph.Eur. лише статус спостерігача. З 08 лютого 2013 року в Україні вимоги до належної виробничої практики (GMP) стали обов'язковими. Відповідно до Рішення Ради Європи 18 березня 2013 року Україна стала 38-м членом Європейської Фармакопеї, що суттєво змінило статус національних текстів ДФУ. Відтоді національні тексти можуть впроваджуватися як доповнення до текстів Європейської фармакопеї

лише за умови, що вони не суперечать їм.

У відповідності до вимог ЄФ та гармонізованої з нею ДФУ всі методики контролю якості лікарських засобів, які використовуються для офіційного аналізу, мають бути валідовані. [4].

Валідація- це задокументоване підтвердження, що забезпечує високий рівень гарантії досягнення бажаного результату з попередньо визначеною відповідністю. Термін «валідація» широко використовується у фармацевтичній сфері і походить від слова «дійсний» або «валідність», що означає «юридично визначений» [11] .

Концепція валідації була вперше запропонована Управлінням з контролю якості за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) у середині 1970-х років для покращення якості фармацевтичної продукції[2].

Міжнародна рада з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) вперше була ініційована у 1990 році для проведення конструктивних переговорів між фармацевтичними виробниками та регуляторними органами з метою гармонізації вимог до реєстрації нових лікарських засобів, які діють в країнах Європи, в США та в Японії. Однією з важливих тем, які були обговорені в секції «Якість» (Quality) була валідація аналітичних методик. Члени ICH намагалися гармонізувати відповідні терміни та визначення, а також основні вимоги щодо валідації. Валідація аналітичного методу є перевірка того, що процедура дасть надійні результати, що відповідають запланованій меті та таким параметрам, як точність, повторюваність, специфічність, лінійність, відтворюваність, межа виявлення, межа кількісного визначення, діапазон застосування[22].

Чому ж так необхідно обговорювати валідацію? По перше, керуючі настанови ICH містять лише основні принципи валідації аналітичних методик, але не є покроковими інструкціями щодо її проведення. Таким чином є необхідність в описі типу методики при проведенні валідації, яка включає ідентифікацію визначених характеристик методики, визначення відповідних критеріїв приємності, а також план валідаційних дослідів. Складання такого

опису вимагає від аналітика розуміння суті робочих характеристик методики, обрахунків та досліджень, а також їх взаємозв'язку з областю застосування. Тобто аналітик має бути кваліфікованим, щодо проведення всіх етапів валідації, що є також одним із інструментів системи управління якістю. [13,14,15].

ДФУ (єдина серед інших фармакопей) провела розробку та введення розділу «С. Рекомендації Державної фармакопеї України. Стандартизовані процедури валідації кількісних методик контролю якості лікарських засобів» до загальної статті 5.3.N.1.Валідація аналітичних методик та випробувань. Майже для всіх фармакопейних методів представлені стандартизовані процедури з відповідними критеріями прийнятності разом з прикладами їх реалізації.

У наш час будь-яка лабораторія повинна робити все можливе, щоб забезпечити вимірювання та надання надійних та точних даних у межах відомого рівня довіри. Валідація та кваліфікація процесів та обладнання допоможе досягти цієї мети.

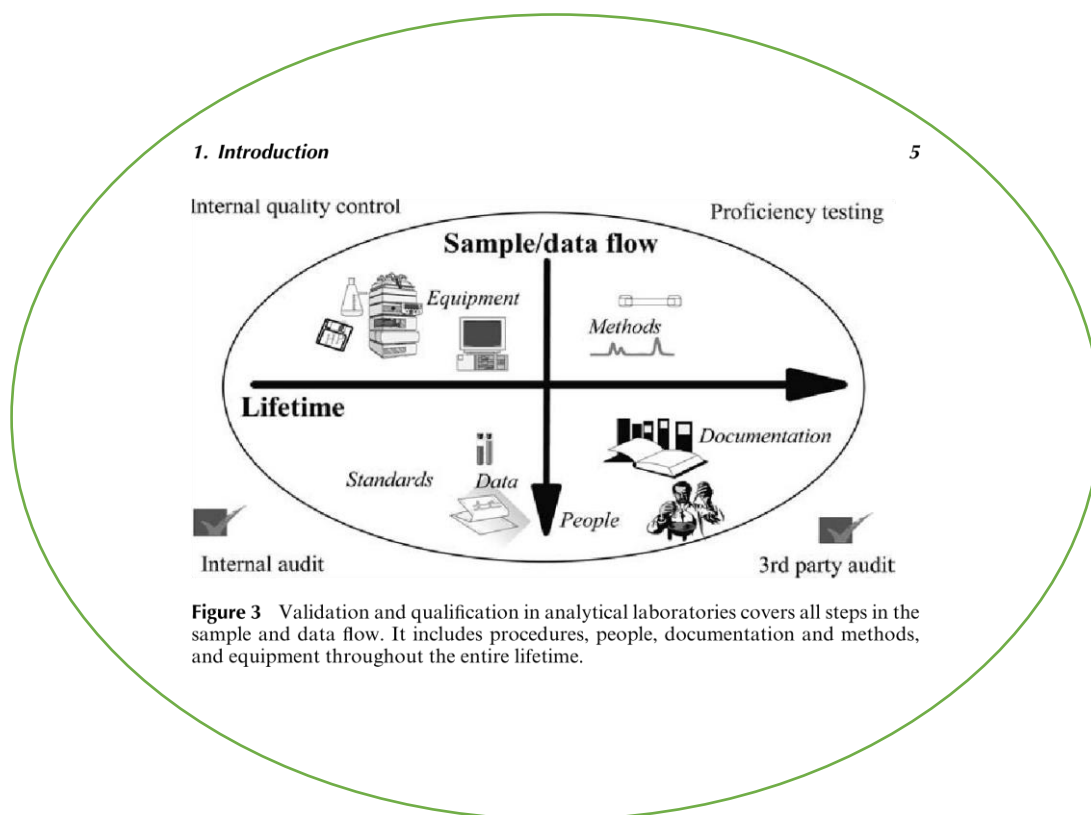
Міжнародно визнано, що валідація необхідна в аналітичних лабораторіях. Використання валідованих методів є важливим аспектом того, щоб лабораторія продемонструвала свою кваліфікацію та компетентність. Валідація аналітичного методу формує перший рівень забезпечення якості в лабораторії.

Ще один важливий аспект проведення валідації та кваліфікації, особливо для тих хто працює в регульованому та акредитованому середовищі. Незважаючи на те, що валідація та кваліфікація часто не викладена в нормативних актах та офіційних рекомендаціях, таких як GLP, GMP, або в стандартах акредитації, таких як ISO 17025, вони зазвичай потрібні. Це підтверджується типовими заявами, в положеннях GMP: «Обладнання має регулярно калібруватися, перевірятися відповідно до письмової програми для забезпечення належної роботи». Через їх прямий вплив на якість продукту та безпеку споживачів результати аналітичних тестів у контролі якості ЛЗ

вважаються записами з високим ризиком і часто є об'єктами перевірок з боку регуляторних органів.

Внутрішній контроль якості

Професійне тестування



Внутрішній аудит

Аудит 3-ї сторони

Рис. 1.1 Валідація та кваліфікація в аналітичних лабораторіях.

Як показано на Рисунку 1.1, валідація охоплює всі етапи при контролі якості зразків та даних. Вона включає процедури, людей, документацію та методи, а також обладнання протягом усього терміну експлуатації [29].

Добре розроблені та перевірені аналітичні методи, обладнання, матеріали разом з мотивованими та кваліфікованими людьми є передумовами для досягнення чіткої системи управління якістю на підприємстві та є частиною належної аналітичної практики.

Для загальної валідації та кваліфікації необхідно зробити наступні кроки:

Розробити процедури валідації та кваліфікації.

Переконалися, що весь персонал лабораторії має належну кваліфікацію через відповідну освіту або досвід. Необхідно визначити потреби в навчанні та

вести записи про кваліфікацію персоналу.

Кваліфікація аналітичного обладнання під час встановлення, перед повсякденним використанням і якщо необхідно, після ремонту та через регулярні проміжки часу.

Перевірити програмне забезпечення та комп'ютерні системи.

Провести атестацію програмного забезпечення та комп'ютерних систем.

Перевірка аналітичних методик під час і після розробки. Валідація методу охоплює визначення та тестування значущих характеристик методу. Якщо метод буде виконуватися на різних приладах, його також необхідно перевірити на різних інструментах, як зазначено в області застосування методу. Методи слід перевіряти наприкінці розробки методу, перед рутинним використанням і щоразу коли будь-який параметр методу було змінено.

Коли йде аналіз зразків, то йде перевірка даних. Валідаційний процес включає документування та перевірку правдивості даних, їх цілісності та можливості відстеження. Невизначеність результатів вимірювання слід оцінювати та повідомляти разом з аналітичними даними. Повинен бути повний аудиторський слід, який дозволяє відстежити кінцевий результат від початку до кінця. [6].

Провести внутрішній аналітичний контроль якості. Результати контрольних проб порівнюють з відомими кількостями. Якщо результати знаходяться в межах встановлених меж, аналітична процедура є валідована.

Для зовнішнього аналітичного контролю якості є професійне тестування. Добре охарактеризовані зразки з відомою кількістю розповсюджуються в групу лабораторій, які проводять аналогічні аналізи. Зразки аналізуються, а результати надсилаються назад до агентства по тестуванню, яке оцінює результати та інформує лабораторії про їх виконання.

Проводити регулярні внутрішні аудити, щоб перевірити ефективність системи забезпечення якості лабораторії, документації, та її дотримання персоналом.

1.2 Стандартні вимоги до валідації аналітичних методик

Для процесу валідації не існує суворо регламентованих інструкцій чи чіткої послідовності дій, які необхідно виконувати. Директиви GMP лише вимагають проведення валідації та її документального оформлення, однак не встановлюють жорсткого порядку дій. Водночас сучасна концепція валідації пропонує типову послідовність операцій, які рекомендуються використовувати для забезпечення успішного результату. Проте дотримання цих рекомендацій є рекомендованим, але не обов'язковим і залежить від конкретних умов та вимог користувачів.

Блок схема етапів валідації надана в Додатку А

Кваліфікація обладнання є обов'язково частиною перевірки при проведенні валідації аналітичної методики в контрольній лабораторії.

Кваліфікація проекту (Design qualification, DQ) - перший елемент валідації нових технічних засобів, обладнання чи систем. Призначення кваліфікації проекту – зібрати всю необхідну документацію і одночасно оцінити його для реалізації поставлених цілей.

Установча кваліфікація (Installation qualification, IQ) - призначення цієї кваліфікації полягає у демонстрації впевненості в тому, що технологічне обладнання може працювати в рамках передбачених проектом лімітів та відхилень. Проводять для нових та модифікованих засобів, систем та обладнання.

Функціональна кваліфікація (Operation qualification, OQ) - проведення та документальне відображення тестів, за допомогою яких доводиться, що система, обладнання відповідає вимогам наведеним в специфікації. Якщо кваліфікація функціонування пройшла успішно, то це сприяє оформленню методик калібрування, проведення робіт та очищення, навчання персоналу.

Експлуатаційна кваліфікація (Performance qualification, PQ) - має за ціль демонструвати, за допомогою відповідного тестування, що фінальний продукт, що виходить зі специфікованого процесу, отримує всіх вимог щодо функціональності та безпеки. Доцільно проводити разом з OQ. Якщо присутня

автоматизована система моніторингу параметрів, або обробки даних, то необхідно проводити валідацію комп'ютеризованих систем.

Валідація процесу (Process validation, PV) - забезпечення якості досягається на підставі ретельного вибору якісних матеріалів, вибору відповідного процесу, контролю процесу, між-операційного контролю та контролю кінцевого продукту.

Відповідно до настанови СТ-Н МОЗу 42-4.0:2013 « Лікарські засоби. Належна виробнича практика» кваліфікацію процесу (PQ), яка виконується для конкретного процесу, також має назву валідація продукту (PV).

Валідація очистки (Cleaning Validation, CV) - є важливим елементом системи забезпечення якості, спрямованим на підтвердження ефективності процедур очищення, що застосовуються для обладнання, інструментів. Основна мета цього процесу – запобігання контамінації продуктів залишками попередніх серій, реагентами, допоміжними речовинами.

Валідація комп'ютерної системи (Computer Systems and Software Validation, CSV) - це процес документального підтвердження того, що комп'ютерна система, яка використовується, функціонує відповідно до запланованих специфікацій, забезпечуючи точність, надійність, безпеку та відповідність нормативним вимогам. Має задовольняти вимоги стандартів GMP, FDA, ISO 13485.

Валідація методик (Method Validation, MV) - процес підтвердження того, що аналітична методика, яка використовується для контролю якості, є придатною для своєї мети. Валідація гарантує, що методика забезпечує точні, відтворювані та надійні результати, які відповідають встановленим нормативним вимогам та стандартам. Має задовольняти вимоги ICH Q2 (R1), ISO 17025, GMP [29]

Аналіз ризиків (Risk analysis, RA) - ризик для якості є лише однією із частин загального ризику. Ефективне управління ризиком допомагає забезпечити високу якість проведення аналізу шляхом впровадження заходів для виявлення та контролю можливих проблем на етапах розробки і

проведення валідації аналітичних методик. Нова настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 « Лікарські засоби. Управління ризиків для якості.(ICH Q9) » рекомендує застосовувати на цьому етапі такі інструменти, як аналіз ризиків (наприклад, при використанні системи НАССР -критичні контрольні точки та аналіз ризиків), і додатково планування експерименту (Design of Experiments – DOE). Скорочення обсягу та тривалості досліджень є істотною перевагою цих інструментів. Система НАССР працюючи за рахунок роботи з головним і ігноруванням безліч другорядного скорочує обсяг роботи і дозволяє ефективно та надійно ідентифікувати критичні точки, виявити небезпечні фактори, створити систему моніторингу та комплекси попереджувальних та коригувальних дій [13,31,32].

Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості надана в Додатку Б.

Валідація аналітичних методик є одним з ключових компонентів управління системою забезпечення якості в лабораторіях контролю якості лікарських засобів. Цей процес спрямований на підтвердження того, що методика є придатною для свого призначення, забезпечує точність, відтворюваність і надійність результатів.

Основні аспекти валідації аналітичних методик включають:

Точність або правильність (Accuracy) – характеризує ступінь відповідності між відомим істинним значенням чи довідниковою величиною та значенням отриманим по даній методиці.

Прецизійність (Precision) – аналітичної методики виражає ступінь розкиду результатів для серії вимірювань, виконаних по даній методиці на різних пробах одного і того ж однорідного зразку. Прецизійність може розглядатися на трьох рівнях – сходимість, внутрішньо-лабораторна прецизійність та відтворюваність.

Специфічність (Specificity) - властивість однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів, які можуть бути присутні у зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладу, допоміжні

речовини.

Лінійність (Linearity) – це здатність методики(в межах діапазону застосування) отримувати результати дослідження, прямо-пропорційні концентрації (кількості) досліджуваної речовини у зразку.

Діапазон застосування (Range) аналітичної методики являє собою інтервал між мінімальною та максимальною концентраціями (кількостями), для якого показано, що аналітична методика має необхідну прецизійність, правильність та лінійність.

Межа виявлення (Limit of Detection) – мінімальна кількість досліджуваної речовини у зразку , яка може бути виявлена.

Межа кількісного визначення (Limit of Quantitation) - – мінімальна кількість досліджуваної речовини у зразку , яка може бути кількісно визначена з необхідною правильністю та прецизійністю.

Робасність (Robustness) – це властивість аналітичної методики не піддаватися впливу малих (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робасність є показником надійності методики при її використанні у вказаних умовах.

Основні валідаційні характеристики для різних типів аналітичних методик надані в Таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Необхідний набір валідаційних характеристик в залежності від типу аналітичної методики [22].

Характеристики	Типи аналітичних методик			
	Ідентифікація	Випробування на домішки		Кількісні визначення
		кількісні	граничні	
Правильність	-	+	-	+
Прецизійність: Сходимість Внутрішньо- лабораторна прецизійність	-	+	-	+
Специфічність	+	+	+	+
Межа виявлення	-	-	+	-

Характеристики	Типи аналітичних методик			
	Ідентифікація	Випробування на домішки		Кількісні визначення
		кількісні	граничні	
Межа кількісного визначення	-	+	-	-
Лінійність	-	+	-	+
Діапазон застосування	-	+	-	+

«-» - характеристика зазвичай не досліджується;

«+» - характеристика зазвичай досліджується.

Нами проведено порівняння наступних стандартів та визначено ключові ролі кожного, їх порівняння надано в Таблиці 1.2.

Стандарти ICH Q2(R2)(Validation of analytical Procedures) та ICH Q14 (Analytical Procedure Lifecycle) стосуються аналітичних процедур, але їхні принципи та функції пов'язані з ширшими аспектами якості продукції, які також охоплюють стандарти ICH Q9 (Quality Risk Management) та ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System). Порівняння їх основних аспектів надані в Таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Порівняння основних аспектів ICH Q2(R2), ICH Q14, ICH Q9, ICH Q10

Стандарт	Мета	Контекст	Етап	Ключова роль
ICH Q2(R2)	Валідація аналітичних методик	Підтвердження відповідності	Після розробки	Перевірка точності, прецизійності та ін.
ICH Q14	Розробка аналітичних процедур	Розробка життєздатної методики	Напочатку життєвого циклу	Ризик-орієнтовний підхід
ICH Q9	Управління ризиками	Усі аспекти забезпечення якості	На всіх етапах	Управління ризиками в процесах та методиках
ICH Q10	Всеосяжна фармацевтична система якості	Управління якістю продукції	Протягом життєвого циклу	Інтеграція та моніторинг всіх аспектів якості

Разом всі ці стандарти забезпечують повний життєвий цикл розробки, валідації та впровадження аналітичних процедур для лабораторії контролю якості лікарських засобів.

1.3 Діяльність при проведенні валідації аналітичних методик, як необхідний елемент системи управління якістю.

Мета та задачі валідації на підприємстві.

Центральна лабораторія – референтна лабораторія Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. [19].

Однією з головних тенденцій розвитку хімічної аналітики є визначення аналітів при дедалі менших рівнях виявлення у зразках із дедалі складнішими матрицями. Це надзвичайно важке та складне завдання, тому воно ставить перед хіміками-аналітиками великий виклик і вимагає приділяти належну увагу забезпеченню та контролю якості отриманих вимірювань. Контроль якості таких вимірювань досягається за рахунок:

Невизначеності вимірювань;

Простежуваності аналітичних результатів;

Стандартних матеріалів;

Між лабораторних порівнянь;

Валідації методу.

Основним документом на підприємстві є Настанова з якості, вимоги якої інтегровані з вимогами:

нормативних актів України: Законів України, постанов Кабінету Міністрів та профільних міністерств, державних стандартів України;

ДСТУ EN ISO 9001:2018 «Системи управління якістю. Вимоги»;

ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій»;

документів Міжнародного співробітництва з питань акредитації лабораторій (ILAC – політики і настанови);

документів Національного агентства з акредитації України (НААУ);

настанов з Міжнародної Ради з Гармонізації ІСН;

керівництв ВООЗ, наприклад «Належна практика для фармацевтичних контрольних лабораторій»(WHO TRS 961,2011, Annex 2, «Настанова щодо належної практики управління даними і записами»);

настанов Європейського директорату з контролю якості ліків і охорони здоров'я (EDQM) для Європейської мережі офіційних медичних контрольних лабораторій (OMCL), які доповнюють стандарт ISO/IEC 17025;

Державної Фармакопеї України, Європейської фармакопеї. [19,25].

При розробці СМЯ вищим керівництвом встановлена і затверджена політика у сфері якості, організаційна структура, відповідальність і повноваження персоналу, визначені процеси і ресурси, необхідні для розроблення, запровадження та підтримування СМЯ .

Політика у сфері якості підприємства:

дотримуватися високої професійної практики належної якості проведення аналізів/випробувань якості, технічних експертиз та інспектувань виробництва лікарських засобів, досягати високих стандартів обслуговування та виконання замовлень;

дотримуватися принципу неупередженості в усіх видах діяльності, враховувати та мінімізувати можливі конфлікти інтересів;

використовувати підходи на основі оцінки ризиків при плануванні, впровадженні змін, керуванні невідповідною роботою та прийнятті інших важливих рішень;

підтримувати та постійно вдосконалювати систему менеджменту якості, орієнтуючись на вимоги стандартів ISO 9001, ISO/IEC 17025, рекомендації ІСН стосовно фармацевтичної системи якості (ICH Q10) та управління ризиками (ICH Q9), рекомендації PIC/S, настанов EDQM, WHO, ІЛАС, політик НААУ;

підтримувати корпоративну культуру якості для забезпечення прозорого та відкритого обговорення проблем і пропозицій на всіх рівнях організації, незалежно від посад співробітників;

постійно підвищувати кваліфікацію та компетентність персоналу,

виявляти потреби в підвищенні компетентності, виходячи з загальних планів розвитку Підприємства та з індивідуальних бажань співробітників;

приймати участь в національних та міжнародних програмах професійного тестування, проводити між-лабораторні та внутрішньо-лабораторні порівняльні випробування;

оцінювати постачальників продукції та послуг для забезпечення використання лише придатних для діяльності підприємства продукції та послуг;

використовувати прилади та обладнання, які відповідають цілям застосування та проводити необхідні заходи щодо забезпечення якості функціонування цього устаткування з врахуванням необхідних вимог щодо простежуваності вимірювань;

приймати активну участь у взаємодії з європейськими та міжнародними організаціями щодо участі в спільних проєктах;

Основними напрямками підприємства є проведення аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції за направленням Держлікслужби в рамках системи державного контролю; здійснення апробації методів контролю якості лікарських засобів в процесі реєстрації лікарського засобу за направленням Державного експертного центру МОЗ України; проведення робіт з оцінки відповідності умов виробництва лікарських засобів та організації з оптової торгівлі лікарськими засобами вимогам належної виробничої та дистриб'юторської практик.

На підприємстві здійснюється Планування якості для встановлення Цілей в сфері якості (в тому числі визначення процесів і відповідних ресурсів), необхідних для виконання Політики в сфері якості.

Політика в сфері якості підприємства постійно переглядається вищим керівництвом підприємства по мірі досягнення Цілей з якості.

Для реалізації встановленої на підприємстві Політики в сфері якості визначені наступні Цілі з якості:

розробка, впровадження і підтримка ефективної СМЯ на підприємстві,

яка поширюється на весь перелік робіт, які проводить лабораторія та інтеграція сучасних стандартів якості ;

впровадження та підтримка ефективної системи моніторингу, яка дозволяє забезпечити відтворюваність результатів аналізу, розробка методик аналізу з використанням принципів управління ризиками;

аналіз і зниження рівня варіабельності результатів досліджень та впровадження сучасних технологій і підходів до аналітичної діяльності:

вдосконалення елементів СМЯ, а саме взаємодія системи моніторингу процесів і результатів аналізу, системи управління змінами, системи коригувальних і запобіжних дій (задоволеність замовника, внутрішній аудит, аналізування з боку підприємства), а також постійне поліпшення, вдосконалення;

застосування підходу з оцінки ризиків.

Управління ризиками включає систематичні процеси, що призначені для координації, полегшення та покращення прийняття науково обґрунтованих рішень стосовно ризику.

Політика в сфері валідації спрямована на забезпечення відповідності всіх методик, процесів і обладнання вимогам міжнародних стандартів і нормативних документів..

Політика в сфері валідації включає основні положення:

відповідність нормативним вимогам (дотримання регуляторних вимог щодо процесів контролю якості лікарських засобів);

гарантія якості (забезпечення того, що всі аналітичні методики є валідованими та надійними для викоритсання);

валідація обладнання та програмного забезпечення;

управління змінами (проведення повторної валідації у разі змін у методиках, обладнанні або умовах проведення аналізу, забезпечення прозорості та простежуваності змін через систему управління документацією);

компетенція персоналу (залучення кваліфікованих співробітників для планування, проведення та документування процедур валідації, постійне

навчання персоналу щодо сучасних підходів до валідації); документація процесів валідації (ведення детальної документації для кожного етапу валідації, включаючи плани, протоколи, звіти та висновки), забезпечення зберігання документації відповідно до вимог регуляторних органів;

моніторинг та вдосконалення (регулярний перегляд результатів валідації та їх актуалізація відповідно до змін у нормативній базі, постійний аналіз ефективності та відповідності методик та обладнання).

Ця політика є частиною загальної системи менеджменту якості лабораторії та спрямована на забезпечення високих стандартів контролю якості в фармацевтичній сфері.

Висновки до розділу 1.

Ознайомилися з останніми вимогами Європейської фармакопеї та стандартів щодо критеріїв прийнятності при проведенні валідації аналітичних методик та розробили механізми управління процесом перегляду монографій Європейської фармакопеї в мережі контрольних лабораторій для покращення контролю над якістю методики, що застосовуються. Розкрили теоретичні основи та надали практичні рекомендації щодо розробки та впровадження проекту щодо валідації однієї з методики Європейської фармакопеї, як частину системи менеджменту якості ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції». Розглянуто сутність валідації аналітичних методик та її основні характеристики, стандартні вимоги до валідації, а також основна діяльність при проведенні валідації аналітичних методик, як необхідний елемент системи управління якістю. Відповідно до вищезазначеного на підприємстві створена СМЯ, важливою складовою якої є валідація аналітичних методик. Отже, в лабораторії з контролю якості валідація допомагає забезпечити надійність та точність результатів аналізу, зменшує ризик помилок та забезпечує дотримання вимог стандартів якості та в контексті системи управління якістю відіграє важливу роль у забезпеченні надійності, точності, довіри до аналітичних результатів, що є критичними аспектами для успішної роботи аналітичної лабораторії.

РОЗДІЛ 2 ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕТАПИ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ

2.1 Коротка характеристика лабораторії контролю якості

У 2009 році ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» успішно пройшла оцінку на відповідність вимогам Належної практики для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів і була внесена до списку прекваліфікованих лабораторій з контролю якості ліків.

У 2010 році ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» направило заявку на атестацію в EDQM. Вона була прийнята, розглянута, уточнена, і в лютому 2012 року лабораторія пройшла успішно аудит з метою перевірки відповідності її системи менеджменту якості вимогам ISO 17025, а також додатковим вимогам, які прийняті у мережі Офіційних медичних контрольних лабораторій. Одним із ключових результатів атестації є включення лабораторії до системи Офіційних медичних контрольних лабораторій (OMCL) на правах асоційованого члена. [6].

Враховуючи те, що дана мережа OMCL була створена Комісією Європейського Союзу і Радою Європи для ефективної співпраці у сфері контролю якості лікарських засобів, об'єднанню ресурсів, економії державних коштів, обміну інформацією про найсучасніші технології та аналітичні методики, а також обміну досвідом імплементації європейських стандартів керування системами охорони здоров'я та діяльності регуляторних органів, то членство Центральної лабораторії в даній мережі є значною «сильною стороною» Держлікслужби в процесі підготовки України до вступу в Євросоюз. [8].

Загальноєвропейська мережа OMCL функціонує вже близько 30 років, об'єднуючи близько 80 лабораторій з 38 країн. Основною метою цієї мережі є об'єднання інформаційних, людських, часових і матеріальних ресурсів для забезпечення більш швидкого, повного та ефективного контролю якості лікарських засобів, а також для боротьби з поширенням неякісних та

фальсифікованих препаратів[19].

Після атестації Європейським директором з контролю якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM) Центральна лабораторія увійшла до складу GEON - Європейської мережі офіційних лабораторій з контролю якості ліків (OMCL). Як член GEON Центральна лабораторія приймає участь в :

експериментальній валідації та верифікації методик аналізу субстанцій, які плануються для внесення в монографії Європейської фармакопеї;

теоретичному перегляді тестів загальних розділів Європейської фармакопеї;

дослідженні стандартних зразків Європейської фармакопеї Ph.Eur.CRS;
моніторингу стабільності стандартних зразків Європейської фармакопеї(Ph.Eur.CRS)

робочих групах по розробці різного рівня технічних документів EDQM для контрольних лабораторій.

Як лабораторія, атестована EDQM і член європейської мережі офіційних лабораторій з контролю якості косметичної продукції (OCCL), підприємство на даний момент приймає участь в програмах професійних тестувань і обговоренні проектів технічних документів мережі.

Офіційна оцінка СМЯ:

Національні регуляторні органи (МОЗ України, Держлікслужба) – періодична (1 раз на 3 роки) атестація з 2000 року;

Всесвітня організація з охорони здоров'я (ВООЗ) – прекваліфікація в 2010 році, повторні підтвердження прекваліфікації в 2013,2016,2020 роках;

Європейський директорат з контролю якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM) – атестація в 2012 році і продовження атестації в 2016, 2020,2024 роках;

Сертифікація на відповідність ДСТУ EN ISO 9001: 2018 з 2020 року.

Національне агентство з акредитації (НААУ) – акредитація випробувальних лабораторій на відповідність вимогам ISO/ IEC 17025 з 2018

року. [19].

В якості лабораторії, уповноваженої Держлікслужбою України, Центральна лабораторія проводить аналіз лікарських засобів з метою контролю якості лікарських засобів:

- при ввезенні їх на територію України;
- при виявленні підозри на фальсифікацію;
- при встановленні побічних дій, летальних випадків та інших проблем з використанням ліків;
- за зверненням правоохоронних та інших державних органів;
- проводить передреєстраційний контроль якості ліків та коректності методик аналізу за направленням Державного експертного центру МОЗ України і за зверненням замовників; здійснює консультаційну та методологічну діяльність стосовно верифікації, валідації, трансферу методик аналізу за зверненням інших лабораторій та організацій.

У 2020 році було створено на Підприємстві відділ «Технічних експертиз та інспектування», в який входять на даний час 3 інспектори. За дорученням Держлікслужби вони проводять інспектування виробництва лікарських засобів на відповідність вимогам GMP за кордоном і в Україні, проводять експертизу документів на видачу Висновків щодо підтвердження відповідності GMP, експертизу на видачу Сертифікату відповідності вимогам GMP, опрацьовують відповіді виробників на виявлені невідповідності (план CAPA).

З метою ефективної взаємодії між ДЛС та уповноваженими лабораторіями використовується Єдина автоматизована інформаційна система (ЄАІС) «Лабораторний комплекс контролю якості лікарських засобів та і медичної продукції» розміщена на сайті ДЛС. В даній системі відслідковується основна інформація про хід та результати контролю якості лікарських засобів та відбору зразків і надання листів-направлень на аналіз до отриманих результатів аналізу і висновків щодо дозволу чи заборони на реалізацію.

Це забезпечується злагодженою роботою кваліфікованих спеціалістів відділу забезпечення якості робіт, відділу реєстрації зразків, відділу фізико-

хімічних методів аналізу та відділу мікробіологічного контролю.

Організаційна структура частини Підприємства наведена в Додатку В

До складу підприємства входять 6 відділів, організаційна схема підприємства:

- відділ забезпечення якості робіт;
- відділ охорони праці;
- відділ реєстрації зразків;
- відділ мікробіологічного контролю;
- відділ фізико-хімічних методів аналізу;
- відділ експертизи;
- відділ інспектування GMP.

Далі розглянемо систему менеджменту якості на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції».

Політика в області якості Підприємства є невід'ємною частиною лабораторії і спрямована на реалізацію основної мети підприємства – забезпечення якісного аналізу лікарських засобів, субстанцій, медичних виробів мікробіологічними методами, фізико-хімічними методами; технічної GMP-експертизи та інспектування, кваліфікації обладнання, дослідження біоеквівалентності..

Найвище керівництво (директор та заступники директора) несе загальну відповідальність за діяльність Підприємства та демонструє своє лідерство та свої зобов'язання щодо системи управління якістю у відповідності з вимогами ISO 9001:2018 та ISO/IEC 17025:2019, беручи на себе відповідальність за результативність СМЯ, забезпечуючи розроблення політики у сфері якості та цілей у сфері якості та їх узгодженість зі стратегічними напрямками та середовищем організації, сприяючи використанню процесного підходу та ризик-орієнтовного мислення, забезпечуючи інтегрування вимог СМЯ у ключові процеси діяльності Підприємства, забезпечуючи наявність ресурсів для процесів діяльності Підприємства, сприяючи поліпшуванню.

На Підприємстві впроваджена та функціонує система менеджменту якості. Основні вимоги до системи менеджменту якості описані в QM-19-2024 «Настанова з якості».

Система менеджменту якості планується, реалізується, аналізується, оцінюється, постійно вдосконалюється, як сукупність взаємопов'язаних між собою елементів системи якості.

Основні документи, які використовуються на Підприємстві:

Підприємство підтримує в актуальному стані задокументовану інформацію, необхідну для функціонування процесів у відповідності з процедурами – SOP/G-4.3 «Управління документацією системи менеджменту якості»;

найвище керівництво демонструє своє лідерство та своє зобов'язання щодо орієнтації на замовника і описує їх в SOP/S-4.4-01 «Порядок аналізування замовлень на проведення аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції»;

процедура забезпечення неупередженості описана в SOP/S-4.1-01 «Порядок забезпечення неупередженості та конфіденційності»;

відповідальність, повноваження та взаємовідносини всього персоналу описані в SOP/G-5.2 «Управління персоналом», де вказані програми стажування, протоколи стажування, протоколи навчання персоналу;

крім посадових інструкцій для кожного співробітника, задіяного в організації та проведення аналізу, а також у функціонуванні СМЯ додатково підготовлено уповноваження на проведення методів аналізу, використання та кваліфікації обладнання, валідації методик і формулювання думок та суджень при звітуванні про результати обладнання, а також на виконання інших обов'язків, визначених внутрішньою документацією СМЯ. Для зручності координації роботи підготовлено загальні переліки повноважень і компетентності(матриці відповідальності);

планування розвитку СМЯ з використанням SWOT-аналізу описана в SOP/ G -4.15 « Аналізування з боку керівництва»;

впровадження підходу з оцінки ризиків описано в процедурі SOP/S-4.10-01 «Застосування підходу з оцінки ризиків в управлінні процесами СМЯ»;

управління будівлями та пов'язаними з ними інженерними мережами здійснюється згідно процедури SOP/ G -5.3 «Управління приміщеннями та контроль умов довкілля»;

процедури, які описують вимоги та заходи щодо належного поводження з обладнанням описані в SOP/ G -5.5 « Управління приладами та обладнанням»;

процедура, яка описує функціонування системами управління інформацією, яка використовується для збору, обробки, реєстрації, звітування, зберігання або відновлення даних описана в процедурі SOP/ G -5.4.7 «Керування даними»;

метрологічна простежуваність , яка передбачає, що вимірювальне обладнання повинно бути відкаліброване, якщо точність вимірювання, або невизначеність вимірювання впливає на достовірність результатів описана в SOP/ G -5.6 « Простежуваність вимірювань» [30];

інформаційний зв'язок із замовником здійснюється згідно процедури SOP/ G -4.4-01 « Порядок аналізування замовлень на проведення аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції»;

проведення валідації описано в SOP/ G -5.4-02 «Порядок проведення валідації аналітичних методик»;

процедура розроблена для моніторингу достовірності результатів , передбачає застосування статистичних методів описана в SOP/ G -5.9 « Оцінка якості результатів аналізу»;

з метою оцінки дієвості та результативності СМЯ проводиться моніторинг та вимірювання певних показників процесів. (SOP/G-4.10 «Вдосконалення системи менеджменту якості»).

Відповідальність за впровадження та належне функціонування системи менеджменту якості покладено на особу уповноважену з якості, завідувача відділу забезпечення якості робіт (ЗЯР).

Взаємодія з EDQM – це один із інструментів управління якістю на підприємстві. Завдяки участі в програмах проведення ППТ (PTS) в 2013-2021 роках (40 раундів PTS) співробітники підвищили свою компетентність.

Додатково проводився моніторинг Європейських стандартів (3 сеті по 15 стандартів), де компетентність персоналу була підтверджена позитивними відгуками про якісно проведену роботу.

В даному розділі ми ознайомились з підприємством та системою менеджменту якості підприємства та політикою в області якості.

2.2 Основна документація з проведення валідації аналітичних методик

Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» Додатку 15 «Кваліфікація і валідація» (є обов’язковим до виконання) на підприємстві повинен бути розроблений та затверджений валідаційний майстер план, (*validation master plan* – VMP) або еквівалентний документ в якому слід чітко визначити та задокументувати ключові елементи програми кваліфікації та валідації [1].

Валідаційний майстер план (ВМП) – документ, який описує загальну філософію фірми, її наміри і підходи, які планується використовувати. Валідаційний план є ключовим документом, який визначає стратегію, обсяг, методи та послідовність дій для виконання валідації в лабораторії контролю якості лікарських засобів. Він розробляється відповідно до нормативних вимог і враховує специфіку діяльності лабораторії. Він не повинен повторювати інформацію яка задокументована в іншому місці, в стандартних операційних процедурах (СОП) чи протоколах/звітах з валідації [2].

ВМП має містити, як мінімум, таку інформацію (або посилання на неї):
політика щодо кваліфікації і валідації;

організаційна структура, в тому числі ролі та обов’язки стосовно діяльності з кваліфікації і валідації;

короткий опис приміщень, обладнання, систем забезпечення, процесів на виробничій ділянці та статус кваліфікації і валідації;

контроль змін та управління відхиленнями стосовно кваліфікації і валідації;

настанова щодо розробки критеріїв прийнятності;

посилання на існуючі документи.

Отже, валідаційна діяльність, починається з опису мети, обсягу та принципи, які застосовуються до валідації в лабораторії, а документ у якому вона описується це – ВМП.

Валідація методики – експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених цілей. Валідація проводиться перед застосуванням незастандартизованих методик, отриманих зовні (від замовника, з літературних джерел), а також повністю розроблених чи частково змінених в Лабораторії.

В залежності від обсягу інформації про методику, яку необхідно валідувати та її призначення(природи досліджуваного зразка (складність матриці) і показника аналізу) проводиться *повна або часткова валідація*.

В настанові EDQM для мережі OMCL враховані особливості проведення валідації аналітичних методик в контрольних фармацевтичних лабораторіях з врахуванням того, що такі лабораторії повинні надавати результат аналізу швидко в короткий час після отримання зразків, і в той же час гарантувати коректність результату.

Нами застосовані основні вимоги, щодо валідації аналітичних методик описані в документах настанови ICH Q1(R2) «Валідація аналітичних методик», настанови EDQM PA/PH/OMCL (13) 2R «Валідація аналітичних методик» та загальних фармакопейних статей (USP «1225» «Валідація компендіальних методик», ДФУ 5.3.N.2 «Валідації аналітичних методик і випробувань»).

Повна валідація – перевірка методики за всіма тестами, які визначені рекомендаціями ІСН щодо вибору характеристик валідації аналітичних методик (таблиця 1).

Часткова валідація – проведення окремих тестів, із зазначених в таблиці 1, які повинні підтвердити коректність виконання методики в тому випадку, коли для проведення аналізу використовують стандартизовані/ валідовані методики не за прямим призначенням, або вносяться певні зміни(модифікації) до стандартизованих/ валідованих методик.

Випадки застосування методики не за прямим призначенням:

фармакопейні методики (монографія на готовий ЛЗ, субстанцію) – для аналізу готовий ЛЗ;

методики одного і того ж виробника ЛЗ однієї лікарської форми для ЛЗ іншої лікарської форми);

методики готового ЛЗ одного виробника для аналізу готового ЛЗ іншого виробника.

В якості основи для вибору тестів в ході часткової валідації аналітичних методик використовують рекомендації EDQM для OMCL «Validation of Analytical Procedures» [7, 22,28].

В залежності від виду тестів розглядають чи необхідно перевіряти:

для тесту на домішки:

специфічність: відсутність впливу допоміжних речовин;

межі виявлення/визначення (як мінімум межа визначення);

правильність/точність в робочому діапазоні.

для тесту на кількісне визначення:

специфічність;

правильність (для заявленої концентрації);

точність (збіжність) в межах заявлених концентрацій, мінімум 2 незалежних визначення;

лінійності: три точки в робочих межах навколо заявленого значення.

Випадки *модифікації методики* при застосуванні їх в ході рутинного аналізу:

зміна умов вимірювання, наприклад використання інших приладів чи комплектуючих(хроматографічні колонки, рухомі фази);

міна пробопідготовки, підбір умов розведення.

Ключовим елементом забезпечення якості у лабораторіях контролю якості лікарських засобів згідно стандарту GMP являється валідація. Відповідно до вимог GMP, процес валідації передбачає створення документально зафіксованої доказової бази, яка з високою точністю підтверджує, що аналітична методика стабільно забезпечує досягнення визначених результатів.

В Настанові СТ-Н МОЗУ 42 4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [1] цій діяльності сказано:

слід запланувати всю діяльність з валідації протягом життєвого циклу аналітичної методики, обладнання, систем забезпечення, процесу;

необхідно підготувати протоколи валідації, де має бути вказано критичні системи, характеристики та параметри, а також відповідні критерії прийнятності;

роботи з валідації має здійснювати тільки відповідним чином навчений персонал згідно з затвердженими методиками;

для забезпечення цілості всіх отриманих даних до роботи з валідації слід включити відповідні перевірки;

для діяльності з валідації слід застосовувати підхід управління ризиками для якості. Слід чітко задокументувати, в який спосіб застосовують оцінювання ризиків для підтримки діяльності з валідації.

Настанова ICH Q2 (R2) містить обговорення характеристик валідації, які слід враховувати під час валідації аналітичної процедури. Вони в основному адресовані фармацевтичній промисловості та вказують, які дані перевірки необхідно надати. Ці дані повинні продемонструвати, що запропоновані критерії випробувань та прийнятності знаходяться під достатнім контролем,

щоб гарантувати відтворювану якість продуктів при випуску та адекватний контроль протягом терміну придатності (стабільність) [22].

Сфера застосування цього документу-спеціально для OMCL-полягає в тому, щоб дати вказівки щодо необхідного обсягу валідації, залежно від різних обставин. Настанова також може використовуватися як частина стратегії контролю (ICH Q10), дотримуючись підходу, що ґрунтується на оцінці ризиків.

Згідно ICH Q2 (R2) перед валідаційним дослідженням необхідно скласти протокол валідації. Він повинен містити інформацію про цільове призначення аналізу процедури, характеристики, що підлягають валідації та відповідні критерії. Результати валідаційного дослідження мають бути узагальнені у звіті про валідацію.

Відповідно до вищезазначеного для доказового підтвердження вимоги, вимога повинна бути задокументована. Тобто валідація - це доказове підтвердження, що висунута задокументована вимога виконується.

Зважаючи на все вищезазначене галузеві та міжнародні стандарти висувають однакові вимоги до створення системи менеджменту якості та не суперечать один-одному, що дозволяє лабораторії з контролю якості впроваджувати інтегровані системи менеджменту якості, та управляти якістю на всіх рівнях підприємства.

Для забезпечення ефективного процесу контролю якості ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» організовано відділ забезпечення якості робіт (ЗЯР), який відповідає за забезпечення та організацію робіт по валідації аналітичних методик. Проведення валідації аналітичних методик проводять висококваліфіковані та компетентні працівники відділу фізико- хімічних методів аналізу, які уповноважені та навчені згідно процедури описаної у відповідному СОПі.

Характеристика випробувань:

Випробування на ідентифікацію призначені для підтвердження справжності аналізованої аналізованої речовини в зразку. Зазвичай це

досягається шляхом порівняння якихось властивостей (наприклад спектральних характеристик, хроматографічної поведінки, хімічної реакційної здатності) випробовуваного та стандартного зразків.

Випробування, призначені для контролю домішок, можуть бути як кількісними, так і граничними. Призначення обох випробувань - характеризувати чистоту зразка. Для валідації кількісних та граничних випробувань необхідні різні валідаційні характеристики.

Кількісне визначення- призначене для визначення аналіту у випробовуваному зразку. У контексті цієї настанови випробування на кількісне визначення являє собою кількісне головного компонента в лікарській субстанції. Подібні ж валідаційні характеристики застосовні і до готових лікарських засобів.

Під час проведення нами оцінки процесу організації валідації аналітичних методик на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» були виявлені недоліки, які впливають на загальну організацію процесу, та можуть бути причиною погіршення виконання процесу:

Відсутність узгодження між наданим результатом послуги і очікуванням замовника, нерезультативна взаємодія співробітників різних відділів;

Збій в роботі приладу під час проведення валідації аналітичних методик;

Недостатнє використання статистичних оцінок при валідації аналітичних методик;

Стандартна операційна процедура, щодо валідації аналітичних методик потребує уточнення щодо критерії прийнятності згідно останньої редакції ІСН Q2 (R2)

Висновки до розділу 2

Отже в даному розділі ми ознайомились коротко з історією створення Лабораторії та її організаційною структурою. Додатково вивчили структуру СМЯ підприємства та актуальну документацію, яка потрібна для проведення валідації аналітичних методик. Переглянуто документи, з детальним описом

тестів, які потрібні для проведення валідації аналітичних методик, критерії прийнятності для всіх стадій валідації .

Зважаючи на все вищезазначене галузеві та міжнародні стандарти висувають однакові вимоги до створення системи менеджменту якості та не суперечать один-одному, що дозволяє лабораторії з контролю якості впроваджувати інтегровані системи менеджменту якості, та управляти якістю на всіх рівнях підприємства.

Третій розділ даної роботи буде присвячений практичним підходам , щодо розробки процедури організації валідації аналітичних методик та практичній оцінці однієї з методик Європейської монографії.

РОЗДІЛ 3

ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ, ЩОДО РОЗРОБКИ ПРОЦЕДУРИ ОРГАНІЗАЦІЇ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ НА ПІДПРИЄМСТВІ ДП « ЦЕНТРАЛЬНА ЛАБОРАТОРІЯ З АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»

3.1 Організація процесу валідації аналітичних методик на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

ДП «Центральна лабораторія», як лабораторія атестована EDQM і член Загальноєвропейської мережі офіційних лабораторій з контролю якості ліків (GEON) приймає участь в експериментальній валідації та верифікації методик аналізу субстанцій, які плануються для внесення в монографії Європейської; дослідженні стабільності стандартних зразків Європейської фармакопеї; програмах професійного тестування (PTS) з застосуванням різних методів аналізу, які входять в галузь атестації лабораторії.

Для підприємства валідація аналітичних методик є важливим елементом системи управління якістю так як тут проводяться аналітичні вимірювання.

Нами розроблена загальна схема валідації : спочатку визначитися з вимогами замовника, потім провести дослідження по встановленню робочих характеристик методики, далі зробити висновки щодо придатності методики для вирішення конкретної аналітичної задачі.

Для планування, контролю, перевірки та оцінки валідаційних робіт нами була сформована група на підприємстві, яку очолив завідувач відділу фізико-хімічних методів аналізу. До цієї групи були включені співробітники відділу забезпечення якості робіт та співробітники відділу фізико-хімічних методів аналізу. Відповідність використовуваного обладнання та рівень підготовки, компетентності і досвіду персоналу забезпечується належним рівнем загальної системи менеджменту якості[4].

Таким чином, при обговоренні вибору валідаційних характеристик, ми врахували, щоб всі отримані дані в ході валідації були повними для коректного обрахунку необхідних характеристик.

Проаналізувавши ISO 17025, а саме пункт 7.2.2 «Валідація методів» нами було розглянуто основні прийоми щодо валідації аналітичних методик, прийоми, які використовуються можуть бути комбінацією таких:

Калібрування або оцінювання зміщення вимірювання та прицезійності з використанням вихідних еталонів та стандартних зразків;

Оцінювання чинників, що впливають на результат має бути систематичним;

Проведення порівняння з результатами, які були отримані за іншими валідованими методами;

Міжлабораторні порівняння;

Оцінка невизначеності результатів вимірювань.

Посилаючися на пункт 7.2.2.2 ISO 17025 ми визначили, що робочі характеристики валідованих методик повинні відповідати потребам замовників та бути сумісними з визначеними вимогами.

Для надійного проведення валідації нами був розроблений план PDCA для процесу валідації аналітичних методик у лабораторії аналізу якості лікарських засобів. Модель PDCA (Plan-Do-Check-Act) є циклічним підходом до управління процесами, що сприяє постійному вдосконаленню. У контексті валідації аналітичних методик у лабораторії цей підхід дозволяє систематизувати роботу, мінімізувати ризики та забезпечити відповідність нормативним вимогам. Нижче ми розглянули всі складові вибраного плану.

Перша складова - Планування (PLAN):

На цьому етапі нами було визначено основні завдання, ресурси та вимоги для валідації аналітичної методики:

оцінка нормативних вимог (фармакопейні стандарти, ISO, ICH Q2 тощо);

ідентифікація мети валідації (підтвердження точності, прецизійності, лінійності, специфічності тощо);

розробка валідаційного плану (опис об'єкту валідації, визначення параметрів для валідації, встановлення критеріїв прийнятності);

формування графіка виконання валідації та призначення відповідальних

осіб;

оцінка потенційних ризиків, пов'язаних з валідацією, та розробка заходів для їх мінімізації.

Друга складова - Виконання (DO):

Цей етап передбачає для нас реалізацію запланованих заходів і документування отриманих даних:

Проведення експериментів відповідно до протоколу валідації;

Використання валідованого обладнання, каліброваних інструментів та сертифікованих матеріалів;

Забезпечення точного дотримання методик і умов виконання (температура, вологість, чистота);

Документування отриманих даних (результати аналітичних методик, відповідність параметрів критеріям прийнятності, зафіксовані відхилення, якщо такі є).

Третя складова - Перевірка (CHECK):

На цьому етапі нами перевіряється відповідність отриманих результатів запланованим критеріям та нормативним вимогам:

Аналіз даних отриманих під час виконання валідації;

Оцінка відповідності параметрів, таких як точність, специфічність, лінійність, повторюваність тощо);

Виявлення відхилень від запланованих результатів;

Визначення причин відхилень (у разі їх наявності);

Підготовка звіту про валідацію з висновками щодо відповідності методики встановленим стандартам.

Четверта складова - Дія (ACT):

Етап, який ми спрямували на впровадження результатів валідації та вдосконалення процесів у майбутньому:

Ухвалення рішення щодо затвердження методики для подальшого використання;

Внесення змін до робочих інструкцій та документації у разі потреби;

Реалізація заходів для усунення виявлених недоліків;
Проведення навчання персоналу щодо оновлених методик;
Планування періодичного перегляду та повторної валідації методик (у разі змін у нормативних вимогах, обладнанні чи умовах роботи).

Таким чином, при застосуванні моделі PDCA для валідації аналітичних методик отримали такі результати впровадження:

Систематизація процесу валідації з чітко визначеними етапами;
Підвищення надійності та відтворюваності аналітичних методик;
Забезпечення відповідності нормативним вимогам та стандартам якості;
Постійне вдосконалення процесів у лабораторії та підвищення рівня компетенцій персоналу.

Нами доведено, що модель PDCA допомагає ефективно управляти процесом валідації аналітичних методик та забезпечувати безперервне покращення якості роботи лабораторії.

В даному розділі нами розглянуто та розроблено план PDCA, який дозволив в лабораторії з контролю якості лікарських засобів ефективно управляти процесом валідації аналітичної методики.

3.2 Аналіз ризиків на різних етапах валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів».

Для визначення обсягу проведення валідації аналітичних методик додатково нами було проведено аналіз ризиків для визначення та оцінки потенційних ризиків у межах валідаційного процесу. За моделлю PDCA ми використали методологію FMEA (Failure and Effects Analysis):

Визначили потенційні ризики фактори які можуть привести до його виникнення;

Оцінили ймовірність виникнення, ступінь тяжкості наслідків, ймовірність не виявлення даних ризиків;

Відповідно до класичної матриці значущості ризиків визначили ступінь значущості виявлених ризиків.

Розглянули більш детально ризики, які можуть виникнути при кожному проведенні етапу моделі PDCA.

При плануванні (Plan) можливі ризики:

Невідповідність плану валідації нормативним вимогам (недостатнє врахування міжнародних стандартів, пропуск ключових параметрів, які потребують перевірки)-P1;

Недостатній аналіз ризиків (ігнорування потенційних впливів зовнішніх факторів (зміни в постачанні матеріалів, коливання в умовах зберігання) -P2

Відсутність або недостатній бюджет для проведення валідації (неможливість придбати необхідні матеріали чи обладнання) -P3;

Недостатній час для проведення валідації (тиск термінів може привести до недоліків у плануванні чи виконанні) -P4;

Неврахування специфіки методики (наприклад, особливості аналізу нестабільних речовин або складних матриць-P5).

Проаналізувавши етап виконання (DO)можливі ризики:

Проблеми з калібруванням обладнання (некоректні результати через невчасне калібрування) -P6;

Використання неякісних матеріалів або реактивів (застосування реагентів із вичерпним терміном придатності або сумнівного походження) - P7;

Недостатня кваліфікація персоналу (відсутність належної підготовки або досвіду у проведенні валідаційних заходів) -P8;

Порушення стандартних операційних процедур (відхилення від встановлених процедур під час проведення валідації) -P9;

Збої в роботі обладнання (несподівані технічні проблеми під час експериментів) -P10;

Недотримання умов експерименту (зміни температури, вологості або інших факторів, які можуть вплинути на результати) -P11;

Використання невалідаційного програмного забезпечення (можливість помилок у результатах через відсутність перевірки точності обчислень) -P12;

Інтерференція від сторонніх речовин (випадкове потрапляння забруднень у зразок під час аналізу) -P13.

Нами відмічено, що при перевірці (CHECK) можливі наступні ризики:

Неправильний аналіз отриманих даних (висновки, засновані на неточних розрахунках або некоректній інтерпретації) -P14;

Відсутність або неповнота документації (недостатня деталізація в звітах або пропуски в протоколах) -P15;

Неправильне використання статистичних методів (хибна оцінка відтворюваності чи точності методик) -P16;

Ігнорування виявлених відхилень (відсутність аналізу причин відхилень і необхідних коригувальних заходів) -P17;

Помилки у фінальній перевірці результатів (недостатній контроль заступника відділу фізико-хімічних методів аналізу) -P18.

На останньому етапі дія (АСТ) виявили ряд наступних ризиків:

Несвоєчасне внесення змін до документації (застарілі інструкції або методик залишаються в обігу) -P19;

Недостатній контроль за виконанням коригувальних дій (неповна реалізація рекомендацій, сформованих за результатами валідації) -P20;

Відсутність моніторингу стабільності системи (невчасне виявлення змін у характеристиках обладнання чи умов роботи) -P21;

Недостатня інтеграція результатів валідації у систему управління якістю (неврахування отриманих результатів для поліпшення інших процесів) -P22;

Ігнорування змін у нормативній базі (відсутність перегляду методик відповідно до нових стандартів чи рекомендацій) -P23.

Оцінка ризиків – всі ці ризики можна оцінити за критеріями ймовірності, тяжкості та ймовірності не виявлення, використовуючи ту ж методологію FMEA. Це дозволить нам пріоритизувати їх та розробити відповідні заходи для мінімізації.

Заходи які ми включили :

Профілактичні – навчання персоналу, регулярний аудит, перевірка

документації;

Коригувальні – усунення помилок у процесі виконання валідації,

Контролюючі – моніторинг стабільності та повторна оцінка методик.

На наступному етапі ми оцінюємо :

Ймовірність виникнення (P): частота появи ризику(1- низька, 5 – висока);

Ступінь тяжкості (S): вплив ризику на результати (1-незначний, 5-критичний);

Ймовірність не виявлення (D): складність виявлення ризику (1-легке виявлення, 5- складне виявлення).

Проводимо розрахунок ступеня значущості ризику (RPN) за формулою:

$$RPN=P \times S \times D$$

Робимо висновки в залежності від ступеню значущості ризику:

Високий пріоритет – RPN більше 60;

Середній пріоритет - RPN більше 30, але менше 60;

Низький пріоритет - RPN менше 30.

Аналіз, оцінка та визначення пріоритетності ризиків надана в Додатку Г.

Після розрахунків нами розроблені заходи, щодо мінімізації ризиків:

Розробка стандартів для валідаційного плану та періодичний аудит відповідності;

Регулярне калібрування обладнання та документування результатів;

Проведення навчання персоналу з акцентом на помилки , які виникали раніше;

Впровадження перевірок для виявлення неточностей на ранніх етапах;

Оновлення стандартних операційних процедур, згідно з поточними вимогами;

Організація регулярного моніторингу умов проведення експериментів.

Всі дані ми записали до протокол SOP/S-4.10-01/F4 « Протокол оцінки ризиків методом FMEA».

Отже, на основі проведеного аналізу ризиків визначені потенційні ризики, зумовлені впливом різних факторів. Відповідно до класичної матриці

значимості ризиків визначені наступні значимості виявлених потенційних ризиків. Наступним етапом є проведення SWOT аналізу, проведення валідації аналітичної методики Європейської фармакопеї та створення стандартної операції процедури з чітко визначеними цілями і критеріями прийнятності

3.3 Проведення валідації аналітичної методики Європейської фармакопеї на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Попередньо перед проведенням валідації аналітичної методики ми провели SWOT аналіз, який дає змогу оцінити сильні та слабкі сторони валідації. Планування розвитку СМЯ з використанням SWOT-аналізу описали в SOP/ G -4.15 « Аналізування з боку керівництва».

Детальніше розібрали кожен аспект даного методу:

Strengths (Сильні сторони): Точність та достовірність результатів: Валідація аналітичних методик дозволяє забезпечити високий рівень точності і достовірності результатів аналізів.

Забезпечення відповідності стандартам: Валідація допомагає відповідати вимогам міжнародних стандартів (ISO, GMP, фармакопей).

Підвищення ефективності роботи лабораторії: Удосконалення аналітичних методів підвищує продуктивність і знижує кількість помилок.

Захист репутації лабораторії: Валідація методик покращує репутацію лабораторії завдяки надійності та відповідності методів міжнародним вимогам.

Weaknesses (Слабкі сторони): Високі витрати часу та ресурсів: Валідація методик потребує значних часових та фінансових затрат на проведення тестів і підтвердження точності методів.

Необхідність висококваліфікованих спеціалістів: Потрібні фахівці з досвідом валідації, що може бути обмеженням у певних умовах.

Можливість помилок при використанні нових методів: Використання нових чи оновлених методик без достатнього тестування може призвести до некоректних результатів.

Opportunities (Можливості): Інновації в аналітичних методах: Нові технології та методи дозволяють підвищити точність, швидкість і ефективність валідації. Покращення конкурентоспроможності лабораторії: Валідація високоякісних методик дозволяє лабораторії бути конкурентоспроможною на ринку послуг з аналізу лікарських засобів.

Міжнародне визнання: Валідація відповідно до міжнародних стандартів відкриває можливості для участі в міжнародних проектах та співпраці.

Threats (Загрози):Регуляторні зміни: Зміни в національних або міжнародних нормативних актах можуть вимагати постійних оновлень аналітичних методик та процесів їх валідації.

Необхідність підтримки високої кваліфікації: Брак кваліфікованих кадрів або їх плинність може ускладнити процес валідації.

Технічні труднощі: Валідація нових методик може зустрічати технічні труднощі через невизначеність результатів або нестабільність обладнання.

За допомогою даного методу виявити можливі ризики та переваги про проведенні валідації аналітичних методик. Після проведення SWOT-аналізу ми розробили СОП, в якому прописали нищенаведені параметри та дані. Відповідно до СМЯ підприємства вся документація повинна бути узгоджена та затверджена відповідним персоналом, як це визначено у рамках фармацевтичної системи якості [1]. Нами розроблено СОП з організації та проведення валідації аналітичних методик, який описує поетапне виконання стратегії описаної у ВМП. Відповідно до цього в СОП ми вказали: ціль; масштаб та область застосування; відповідальність персоналу; ресурси (обладнання, час); процедуру (загальні положення, опис основних методів контролю параметрів валідації аналітичних методик); посилання на документацію.

Нами вказано ціль – це визначити вимоги та встановити єдиний порядок проведення валідації аналітичних методик та реєстрування її результатів.

Відмічено, що масштаб і область застосування даного СОП описує вимоги до планування, вибору параметрів та критеріїв валідації аналітичних

методик на підприємстві ДП « Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції». Вимоги даної СОП поширюються на співробітників підприємства, задіяних в процесі планування, проведення, оцінювання та оформлення звіту щодо валідації аналітичних методик..

Щодо відповідальності персоналу, то нами встановлено наступні відповідальності:

Директор - приймає участь в аналізуванні ризиків в ході оцінки результатів валідації аналітичних методик;

Заступник директора за напрямком робіт – приймає участь в аналізуванні ризиків в ході оцінки результатів валідації аналітичних методик, узгоджує результати валідації;

Завідувач відділом – контролює хід проведення випробувань, перевіряє та оцінює результати валідації, приймає участь в аналізуванні ризиків в ході оцінки результатів валідації методик, контролює виконання даної СОП у відділі, інформує відділ забезпечення якості робіт про необхідність актуалізації даної СОП;

Відповідальний виконавець процесу – проводить випробування в ході верифікації методики, дотримується вимог даної СОП, вносить пропозиції, щодо актуалізації процедури.

Прописали для всіх співробітників підприємства право вносити пропозиції по актуалізації даної СОП , які можуть бути задіяні в даній процедурі.

Нами визначено основні ресурси як такі:

Обладнання - прилади та лабораторне обладнання, задіяне в аналізі, комп'ютери, принтери та інша оргтехніка, нормативна документація.

Час – робочий час керівників, відведений для аналізу та прийняття рішення щодо вибору методик валідації, планування об'єму випробувань та оцінювання отриманих результатів, робочий час виконавців, затрачений на проведення випробування, виконання необхідних валідаційних тестів.

Згідно настанов визначили, що валідація - експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених задач. Як член мережі GEON (Європейської мережі офіційних лабораторій з контролю якості ліків) Лабораторія проводить експериментальну валідацію методик аналізу субстанцій, які плануються для внесення в монографії Європейської фармакопеї.

В залежності від обсягу інформації про методику, яку необхідно валідувати та її призначення (природи досліджуваного зразка (складність матриці) і показника аналізу) проводиться повна чи часткова валідація.

Повна валідація - перевірка методики за всіма тестами, які визначені рекомендаціями ІСН щодо вибору характеристик валідації аналітичних методик (таблиця 1).

Часткова валідація - проведення окремих тестів, із зазначених в таблиці 1, які повинні підтвердити коректність виконання методики в тому випадку, коли для проведення аналізу використовують валідовані методики не за прямим призначенням, або вносяться певні зміни (модифікації) до валідованих методик.

Згідно настанови ІСН Q2(R2) визначили перелік та означення основних методів контролю параметрів валідації аналітичних методик:

Розглянемо перший -специфічність - Ідентифікація -випробування на ідентифікацію мають забезпечувати можливість розрізняти сполуки близької будови, які можуть бути присутні в зразку разом із визначуваним компонентом.

Кількісне визначення та випробування на домішки – під час проведення валідації хроматографічних методик для підтвердження специфічності використовували характерні хроматограми із зазначенням індивідуальних речовин. Для кількісного визначення і для випробувань на домішки застосовують однакові підходи .

Наступний параметр для перевірки -лінійність - лінійна залежність нами досліджена в межах діапазону застосування аналітичної методики. Вона може

бути підтверджена безпосередньо на субстанції або на модельних розчинах. За одержаними даними побудували графік залежності сигналу як функції концентрації. Якщо лінійна залежність спостерігається, то результати обробляють підходящим статистичним методом, наприклад методом найменших квадратів.

Для підтвердження лінійності використали не менше п'яти концентрацій.

Третій параметр, який ми визначали - діапазон застосування.

Під час вивчення лінійності визначили діапазон застосування методики, який залежить від її призначення. Мінімальні допустимі діапазони застосування:

для кількісного визначення лікарських субстанцій або лікарських форм: від 80 % до 120 % від номінального вмісту;

для визначення домішок: від межі кількісного визначення або від 50 % відносно максимально припустимого вмісту кожної домішки до 120 %;

Щодо правильності, то висновок про правильність робити за результатами встановлення прецизійності, лінійності і специфічності. Для домішок правильність визначали на зразках з доданою відомою кількістю домішок. Правильність оцінювали не менше як для дев'яти визначень – три концентрації і три визначення для кожної.

При вивченні прицезійості ми визначили, що це валідаційна характеристика яка розділяється на 2 характеристики – збіжність та внутрішньо-лабораторна прецизійність. Збіжність вивчили, виконуючи не менше дев'яти визначень, що охоплюють діапазон застосування або не менше шести визначень для зразків із вмістом близьким до номінального. Внутрішньо- лабораторна прецизійність - це коли досліджуваними факторами є різні дні, різні аналітики, різне обладнання.

Під час вивчення прецизійності ми визначили такі статистичні характеристики: стандартне відхилення, відносне стандартне відхилення

(коефіцієнт варіації) і довірчий інтервал для кожного з рівнів досліджуваної прецизійності.

При визначенні межі виявлення застосували різні підходи, в залежності від методики. Один з них це підхід відношення «сигнал шум», порівнювали величини сигналів, одержані для контрольного дослідження і для зразків із низькими концентраціями аналізованої речовини. На підставі одержаних даних визначили мінімальну концентрацію, за якої аналізована речовина може бути надійно визначена. Зазвичай прийнятним є відношення «сигнал/шум», що становить від 3:1 до 2:1.

Проаналізувавши межу кількісного визначення (МКВ), який визначили шляхом аналізу зразків із відомими концентраціями аналізованої речовини і оцінюванням мінімального вмісту, за якого аналізована речовина визначається кількісно з потрібною правильністю і прецизійністю.

Цей підхід був застосовний лише до тих методів, для яких спостерігається шум базової лінії. Для визначення співвідношення «сигнал/шум» порівнюють величини сигналів, одержані для контрольного дослідження і для зразків із низькими концентраціями аналізованої речовини. Установили мінімальну концентрацію, для якої величина відношення «сигнал/шум» становить близько 10:1.

Відмічено, що при оцінці робастності, яку проводять на стадії розробки методики з урахуванням типу методики, що вивчається, при зміні параметрів методики надійність результатів аналізу має зберігатися. Якщо на результати аналізу впливають умови його проведення, ці умови мають бути стандартизовані, і до тексту методики вносять відповідні застереження. Одним із наслідків оцінювання робастності методики має бути розробка параметрів придатності аналітичної системи (наприклад, вимоги до ступеня розділення), які мають гарантувати, що методика буде давати коректні результати під час будь-якого звичайного використання.

Перевірка придатності системи є важливою складовою аналітичних методик. Цей тест ґрунтується на уявленні про те, що обладнання, електроніка,

аналітичні операції і аналізовані зразки становлять єдину систему, яку можна досліджувати як ціле. Параметри, які вводяться до тесту на перевірку придатності аналітичної системи, залежать від використовуваного методу аналізу.

Проаналізувавши основні характеристики, щодо валідації ми склали протокол валідації - документ, що описує порядок дій при проведенні валідації, які слід виконати для проведення випробувань, а також встановлює конкретні параметри, що підлягають оцінці, прийнятні значення кожного з параметрів, критерії оцінки, методи вимірювань і вимірювальне обладнання, включаючи відомості про його точності, повірці та калібруванні.

Після проведення валідації ми оформили звіт з валідації - документ, що описує результати проведеної валідації, а також містить вихідну інформацію про об'єкті валідації, аналіз отриманих даних, пропозиції що-до проведення повторної перевірки і висновки.

Далі нами представлена практична частина проведення валідації методики Європейської фармакопеї кількісного визначення домішок в субстанції Тіоколіхікозиду кристалізованого з етанолу («Thiocolchicoside crystallised from ethanol»). План та критерії прийнятності надані нами в Додатку Д.

В звіті про валідацію нами описана процедура і результати валідації для методики кількісного визначення домішок в субстанції тіоколіхікозиду кристалізованого з етанолу методом високоефективної рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29). В якості основи для адаптації методики згідно правил описаних в розділі 2.2.46 використано методику монографії Європейської фармакопеї Тіоколіхікозид кристалізований з етанолу.

Валідація була проведена відповідно до:

ДФУ 2020, доповнення 4, п. 5.3.N.2;

EUGuidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use (GMP) Part 1, Chapter 6: Quality Control ;

ICH Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Metodology

Q2(R1)

Таблиця 3.1.

Перерахунок параметрів методики згідно ДФУ 2.2.46

Показник	Колонка монографії	Використана колонка
Назва, параметри	Waters БЕН Phenyl 100*2,1 1,7 mcm	Waters Xbridge Phenyl 150*4,6 3,5 mcm
Довжина L, мм	100	150
Діаметр D, мм	2,1	4,6
Розмір часток D _p , мкм	1,7	3,5
L/d _p , мм/мкм	58,8	42,9 (-27%)
Швидкість потоку, мл/хв $F_2 = F_1 [(dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)];$	0,40	0,93
Корекція градієнту, $t_{G2}/t_{G1} = (F_1 / F_2) [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)].$	$(0,4/0,93) \times (150 \times 4,6 \times 4,6) / (100 \times 2,1 \times 2,1) = 3,1$	
Об'єм інжекції $V_{inj2} = V_{inj1} \times [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)].$	$V_{inj2} = 1 \text{ мкл} \times (150 \times 4,6 \times 4,6) / (100 \times 2,1 \times 2,1) = 7 \text{ мкл}$	
Градієнтна програма	0 хв 2 хв 6 хв 7,5 хв 8,8 хв 9,2 хв 10 хв	0 хв 2 хв 2+4×3,1=14,4 хв 14,4+1,5×3,1=19,1 хв 19,1+1,3×3,1=23,1 хв 23,1+0,4×3,1=24,3 хв 24,3+0,8×3,1=26,8 хв

Опис аналітичної методики наведено в Додатку Е, і паралельно нами зроблена оцінка ризиків для аналітичної методики, яка наведена в Додатку Ж.

Далі нами був проведений статистичний аналіз результатів хімічного експерименту [28], який допоміг нам розрахувати повну прогнозовану невизначеність, яка складається з невизначеності приготування зразків та невизначеності кінцевої аналітичної операції. В той же час невизначеність приготування зразків складається з відносної похибки зважування стандартних речовин та наважки зразку і відносної похибки вимірювання

об'ємів піпетками та колбами. Потім ми порівняли повну прогнозовану невизначеність з максимально допустимою невизначеністю, а результати порівняння та прийнятності подані в таблиці 3.2

Для розрахунків брали джерела невизначеності:

1) доведення до мітки в мірних колбах (20 мл; 50 мл; 50 мл), піпетування (1 мл; 5 мл), зважування (20 мг), інжектування на приладі.

Таблиця 3.2

Результати розрахунку повної прогнозованої невизначеності

Показник	Результат	Вимога, не більше, %	Висновок
Домішки	1,45	5,0	Відповідає

Таким чином прогнозована невизначеність при визначенні домішок тіоколікозиду не перевищує максимально допустиму невизначеність для даної методики. Наступним етапом підтвердження правильності валідаційної методики є придатність хроматографічної системи, яка визначається з розчину для перевірки розділення згідно методики, та з розчину стандартних речовин.

Таблиця 3.3

Результати придатності хроматографічної системи

Показник	Критерій прийнятності	Отримане значення	Висновок
Збіжність площ 3 послідовних інжекцій розчину порівняння (а), %	Не більше 3,0%	0,22%	Відповідає
Співвідношення сигнал/шум на хроматограмі розчину порівняння (а)	Не менше 50	$1999/13,05 \cdot 2 = 306$	Відповідає
r/v тіоколікозиду і домішки Е на хроматограмі розчину порівняння (б)	Не менше 1,5	$11958/3595 = 3,3$	Відповідає

Згідно з даними представленими в таблиці 3.3 доведено, що придатність хроматографічної системи виконується за всіма показниками.

Специфічність доведена нами таким чином: на хроматограмі розчинника не виявлено піків, які впливають на визначення домішок або їх вплив менше 0,05 %. Наступна специфічність доведена і перевірена щодо розділення піку тіококлікозиду з домішкою Е на хроматограмі розчину порівняння(б). Специфічність методики підтверджена.

При визначенні лінійності та діапазону застосування нами було приготовлено 9 модельних розчинів з концентраціями 0,05 %-0,5% від концентрації випробовуваного розчину. Паралельно приготували стандартний розчин з концентрацією 0,2 % для кількісного розрахунку. Відповідні концентрації стандартних та випробовуваних розчинів представлено в нормалізованих координатах відносно концентрації стандартного розчину. Експериментальні дані, критерії прийнятності і результати оцінки для оцінки правильності, збіжності, лінійності і діапазону застосування методики для домішок Тіококлікозиду надані в Додатку 3.

При оцінці правильності використали дані калібрувальної кривої при дослідженні лінійності та діапазону методики, надані в Додатку 3.

Якщо значення правильності методики перевищує критерій статистичної незначущості, от його порівнюють з критерієм практичної незначущості. Якщо значення правильності задовольняє критерій практичної незначущості, то його вважають таким, що відповідає вимогам до правильності методики.

Таблиця 3.4

Результати та критерії прийнятності для правильності

Параметр	Критерій прийнятності	Результати для визначення домішок Тіококлікозиду	Висновок
$\delta, \%$	$\geq 1,6$	0,83	Відповідає

Згідно таблиці 3.4 правильність розробленої методики відповідає заданим критеріям для кількісного визначення домішок Тіококлікозиду.

Для оцінки збіжності використали дані калібрувальної кривої при дослідженні лінійності і діапазону методики. Дані і результати надано в Додатку 3. Невизначеність аналізу в вибраному діапазоні концентрацій не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу, і це можна побачити в таблиці 3.5 Ми зробили висновок, що збіжність розробленої методики відповідає заданим критеріям для визначення домішок тіоколіхікозиду.

Таблиця 3.5

Результати та критерії прийнятності для збіжності

Параметр	Критерій прийнятності	Результати для визначення домішок Тіоколіхікозиду	Висновок
$\Delta_{As}, \%$	$\geq 5,0$	2,02	Відповідає

Останній параметр, який ми перевірили при валідації даної методики є перевірка стабільності досліджуваних розчинів. Розчин порівняння (а), розчин порівняння (б), були перевірені на стабільність при 20°C шляхом ін'єктування в хроматографічну систему через інтервали часу. Критерій прийнятності і результати описані нами в таблиці 3.6, де видно, що зміна площ кожної речовини, що визначається є незначущою, тобто зміна площі піків в аналітичних розчинах має бути менше 1,6%.

Таблиця 3.6.

Результати стабільності тіоколіхікозиду в розчині порівняння (а)

№	Mean Area	Degradation, %	Time Injection	Time
1	30448.0	0.00	24.07.23 19:07	0:00
2	30179.0	0.9	25.07.23 0:26	5:19
3	30082.5	1.2	25.07.23 7:07	12:00

Результати перевірки стабільності вказують на те, що розчин порівняння (а) стабільний протягом 12 годин, що достатньо для проведення тесту. Такої стабільності достатньо для проведення тестувань.

Методику ми валідували за такими параметрами валідації: специфічність, лінійність і діапазон застосування, прецизійність, правильність, стабільність розчинів. Всі параметри відповідали встановленим критеріям.

Методика придатна для визначення домішок в субстанції тіоколікозид кристалізований з етанолу.

Після закінчення випробувань протоколу валідації присвоїли наступний порядковий номер 01.24 згідно переліку SOP/S-5.4-02/F0 «Перелік протоколів/звітів вибору та валідації методик», де 0X – порядковий номер, а YY – дві останні цифри поточного року. На підставі отриманих виконавцем та перевірених завідувачем відділу результатів валідації методики заступник директора прийняв рішення щодо можливості використання даної методики для проведення випробувань/аналізу досліджуваного зразка, про що робить висновок в протоколі валідації методики. Підписаний протокол валідації методики виконавець передав у відділ ЗЯР для сканування і розміщення в директорії \\Skanl-2012\6.Методики валідовані ЦЛ та в системі ЛІМС-ЦЛ як додаткову інформацію до РП. Крім того, при внесенні результатів аналізу в карточку «Аналітичний листок» (програма ЛІМС-ЦЛ) виконавець аналізу вказав показник аналізу, який виконувався з використанням валідованої методики, а також, відповідно, номер протоколу/звіту валідації.

Рішення про використання в рутинному аналізі методики, валідованої в лабораторії, приймає заступник директора після погодження з директором лабораторії. Додатково провели оформлення протоколу валідації англійською мовою, використали SOP/S-5.4-02/D3 «Рекомендована структура протоколу валідації методики (англійською мовою)»

3.4 Фінансовий стан підприємства та його значення у формуванні стратегії управління на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Додатково нами проаналізовано фінансовий стан підприємства та його значення у формуванні стратегії управління:

Офіційна назва - Державне підприємство «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

Реєстрація назви, як об'єкту інтелектуальної власності- Державне підприємство «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції»

Організаційно-правова форма - Державне підприємство

Наявні КВЕД:

72.19-Дослідження й експериментальні розробки у сфері інших природничих і технічних наук;

21.10-Виробництво основних фармацевтичних продуктів;82.99-Надання інших допоміжних комерційних послуг;

84.12-Регулювання у сферах охорони здоров'я, освіти, культури та інших соціальних сферах, крім обов'язкового соціального страхування.

Форма управління- одноосібне правління.

Організаційна структура підприємства - 2 філії (філія ДП « Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» м. Дніпро; філія ДП « Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» м. Львів).

Тип ринку, на якому функціонує- олігополія.

Заходи державного регулювання економіки, що застосовуються до підприємства ДСТУ EN ISO 9001, ISO/IEC 17025.

Частка зобов'язань у загальній структурі капіталу

Частка зобов'язань у загальній структурі пасиву:

$$\frac{\text{довгострокові зобов'язання} + \text{короткострокові зобов'язання}}{\text{баланс}} = \frac{0 + 7706}{8703} = 0,885$$

Рентабельність підприємства

Рентабельність підприємства розраховується за формою 2.

$$\text{Рентабельність} = \frac{\text{Прибуток}}{\text{Чистий дохід}} \times 100\% = \frac{1031}{41485} \times 100\% = 2,485\%$$

Визначили додаткові критерії, що застосовуються для аналізу економічної ефективності підприємства:

Рентабельність продажів - це ділення прибутку від реалізації робіт і послуг, або чистого прибутку на суму отриманої виручки, в %.

$$(4100/300) * 100\% = ((-1924)/36471) * 100\% = -5,28\%$$

Падіння попиту на продукцію підприємства і, як наслідок, – зниження рентабельності продажів.

Рентабельність активів – це ділення чистого прибутку на ціну активів $(4100/1300) * 100\% = (-1924/8703) * 100\% = -22,1\%$

Рентабельність активів показала ефективність використання інвестованого в майно фірми капіталу – основного й оборотного. Низький рівень рентабельності активів у порівнянні із цим показником інших фірм свідчить про низький попит на продукцію фірми або ж про перекидання капіталу в активи.

Рентабельність основного капіталу - це відношення чистого прибутку компанії до середньої величини акціонерного капіталу.

$$(4100/1010) * 100\% = (-1924/3518) * 100\% = -54,7\%$$

Чим нижча величина цього показника, тем менш ефективніше використання основних коштів підприємства.

Рентабельність власного капіталу - чистого прибутку до середньорічної вартості власного капіталу.

$$(4100/1495) * 100\% = (-1924/997) * 100\% = -193\%$$

Рентабельність власного капіталу свідчить про ефективність використання тієї частини капіталу, яка інвестована у фірму за рахунок

власних джерел фінансування.

Для аналізу використати інформацію представлену станом за 2023 рік, та в офіційних формах фінансової звітності.

Висновки до розділу 3

Отже, в третій частині нашої роботи ми розглянули практичні підходи, щодо розробки процедури організації валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї, розробили план PDCA, провели SWOT – аналіз, провели аналіз ризиків для проведення валідації аналітичної методики, розробили та провели саму валідацію аналітичної методики кількісного визначення домішок в Тіоколхікозиді кристалізованого з етанолу та визначили основні характеристики необхідні для правильної оцінки проведення даної валідації. Далі нами була проведена валідація методики Європейської фармакопеї кількісного визначення домішок в субстанції Тіоколхікозиду кристалізованого з етанолу («Thiocolchicoside crystallised from ethanol»).

Визначено основні характеристики, які відповідають критеріям прийнятності.

Правильно проведена валідація аналітичних методик має значний вплив на систему управління якістю в лабораторії з аналізу якості лікарських засобів. Основні аспекти, це підвищення точності та надійності результатів, відповідність стандартам, покращення ефективності роботи, підвищення довіри до результатів. Додатково нами проаналізовано фінансовий стан підприємства та його значення у формуванні стратегії управління.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

При виконанні кваліфікаційної роботи проведено аналіз наукової літератури, яка стосується розвитку проведення валідації аналітичних методик в аналітичних лабораторіях. Розглянута основна документація, яка використовується для якісного проведення, оцінки та оформлення відповідної документації. Вивчили та проаналізували основні законодавчі акти та підходи з валідації аналітичних методик, розробити документи з системи управління якістю щодо проведення валідації згідно з вимогами ICH Q2(R2), ISO 17025:2018.

Зроблено висновок про те, що актуальним питанням сьогодення є використання практичних підходів щодо впровадження сучасних методів проведення валідації аналітичних методик, як одну із складових системи управління якістю. Основний науковий результат кваліфікаційної роботи полягає в тому, що запропоновано низку практичних заходів щодо проведення результативного аналізування СУЯ з боку керівництва на прикладі ДП «Центральна лабораторія з контролю якості лікарських засобів і медичної продукції», які можуть бути застосовані та впроваджені у практику вітчизняних та іноземних контрольних лабораторій з аналізу якості лікарських засобів. Правильно проведена валідація аналітичних методик має значний вплив на систему управління якістю в лабораторії з аналізу якості лікарських засобів. Основні аспекти, це підвищення точності та надійності результатів, відповідність стандартам, покращення ефективності роботи, підвищення довіри до результатів.

Таким чином, в результаті виконання кваліфікаційної роботи:

У першій частині дипломної роботи розкрили теоретичні основи та надали практичні рекомендації щодо розробки та впровадження проекту щодо валідації однієї з методики Європейської фармакопеї, як частину системи менеджменту якості на підприємстві ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції».

У другій частині дипломної роботи були освячені основні аспекти

впровадження організації валідації аналітичних методик в лабораторії контролю якості. Визначено обсяг робіт з валідації та основні документи, які необхідні для забезпечення гарантування постійної відповідності визначених методик

В третій частині дипломної роботи розроблені практичні підходи щодо розробки валідації аналітичних методик Європейської фармакопеї на підприємстві ДП « Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції», проаналізована низка практичних пропозицій з покращення діяльності щодо валідації аналітичних методик, розробили підхід до оцінки ризиків пов'язаних з валідацією та використанням аналітичних методик. Додатково нами проаналізовано фінансовий стан підприємства та його значення у формуванні стратегії управління.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 336 с.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-3.5:2016. Київ : МОЗ України, 2016 р. 25 с.
3. Jandhyala R. Development and Validation of the Medical Affairs Pharmaceutical Physician Value (MAPPval) Instrument. *Pharmaceut Med.* 2022. Vol. 36. P. 47–57. DOI: 10.1007/s40290-021-00413-9.
4. Медушевський С. В. Валідація, як метод забезпечення якості у фармацевтичній промисловості. 2017. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/324275715.pdf> (дата звернення: 16.12.2024).
5. Гапон А. О., Федорченко В. М. Валідація введення даних та обробка помилок. 2021. URL: <https://openarchive.nure.ua/handle/document/15755> (дата звернення: 16.12.2024).
6. ДСТУ ISO / IES 17025: 2006. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій. URL: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=50873 (дата звернення: 16.12.2024).
7. Quality standards for medicines. *European pharmacopoeia*. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/european-pharmacopoeia-quality-standards-formedicines/> (Date of access: 30.10.2024).
8. International harmonisation. Council of Europe. 2021. URL: <https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation> (Date of access: 30.10.2024).
9. Програма інтеграції України до Європейського Союзу : Указ Президента України від 11.06.1998 р. № 615/98. Указ втратив чинність на підставі Указу Президента від 07.07.2015 р. № 398/2015. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/615/98#Text> (дата звернення: 16.12.2024).
10. USP 43-NF 38. Last Print Edition. 04.10.2019. URL: <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition> (Date of access:

30.10.2024).

11. Grizodoub O. Twenty years of the State Pharmacopoeia of Ukraine: the experience of establishing the first National Pharmacopoeia in the post-soviet area. *Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. P. 1–20. DOI: 10.53933/ssppm.v1i2.22.

12. Гризодуб А. І., Сур С. В. Проблеми якості та фальсифікації лікарських засобів. *Щотижневик Аптека*. 2007. № 20(591). С. 9. URL: <https://www.apteka.ua/article/4880> (дата звернення: 16.12.2024).

13. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.2:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.

14. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова. СТ–Н 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 42 с.

15. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.3:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.

16. Належні практики у фармації : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки. 2017.

296 с

18. Медушевський С. В., Єфіменко Н. А. Аналіз фаз життєвого циклу автоматизованої інформаційної системи в рамках виконання валідаційних робіт. *Вісник Черкеського державного технологічного університету. Технічні науки*. 2016. № 3. С. 50–56.

19. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. URL: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/index> (дата звернення: 30.10.2024).

20. Guiraldelli A., Weitzel J. Evolution of Analytical Procedure Validation Concepts: Part II. Incorporation of Science and Risk-based Principles in ICH Q14 and Q2(R2) Guidelines. *Pharmaceutical Technology*. 2022. URL: <https://www.pharmtech.com/view/evolution-of-analytical-procedure-validationconcepts-part-ii-incorporation-of-science-and-risk-based-principles-in->

ich-q14and-q2-r2-guidelines (Date of access: 30.10.2024).

21. USP General Chapter <1210> Statistical Tools for procedure Validation. URL: <https://www.usp.org/events-training/course/usp-nf-generalchapter-1210-statistical-tools-procedure-validation-demand> (Date of access: 30.10.2024).

22. ICH Guideline Q2(R2) Validation of Analytical Procedures. 2022. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-proceduresscintific-guideline> (Date of access: 30.10.2024).

23. ДСТУ ISO 9000:2015. Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів (ISO 9000:2015 IDT). Київ : УкрНДНЦ, 2016. 45 с.

24. ДСТУ ISO 9001:2015. Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015 IDT). Київ : УкрНДНЦ, 2016. 21 с.

25. ISO: Міжнародна організація зі стандартизації : офіційний сайт. URL: <https://www.iso.org> (дата звернення: 30.10.2024).

26. Hammar M. Quality Management System: What is it? 2021. URL: <https://advisera.com/9001academy/knowledgebase/quality-management-systemwhat-is-it/> (Date of access: 30.10.2024).

27. Рибалко–Рак Л. А., Панченко В. А. Причинно–наслідкова модель формування системи управління якістю на основі діаграми К. Ісікави. *Наукові праці Кіровоградського національного технічного університету*. Кіровоград : КНТУ, 2013. Вип. 23. С. 110–115.

28. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту. *Державна Фармакопея України* / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 2–ге вид. Харків : ДП «Науково–експертний фармакопейний центр», 2015. Т. 1. С. 881–909.

29. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics: Guidance for Industry / Department of Health and Human Services. 2015. 18 p. URL: <https://www.fda.gov/media/87801/download> (Date of access: 30.10.2024).

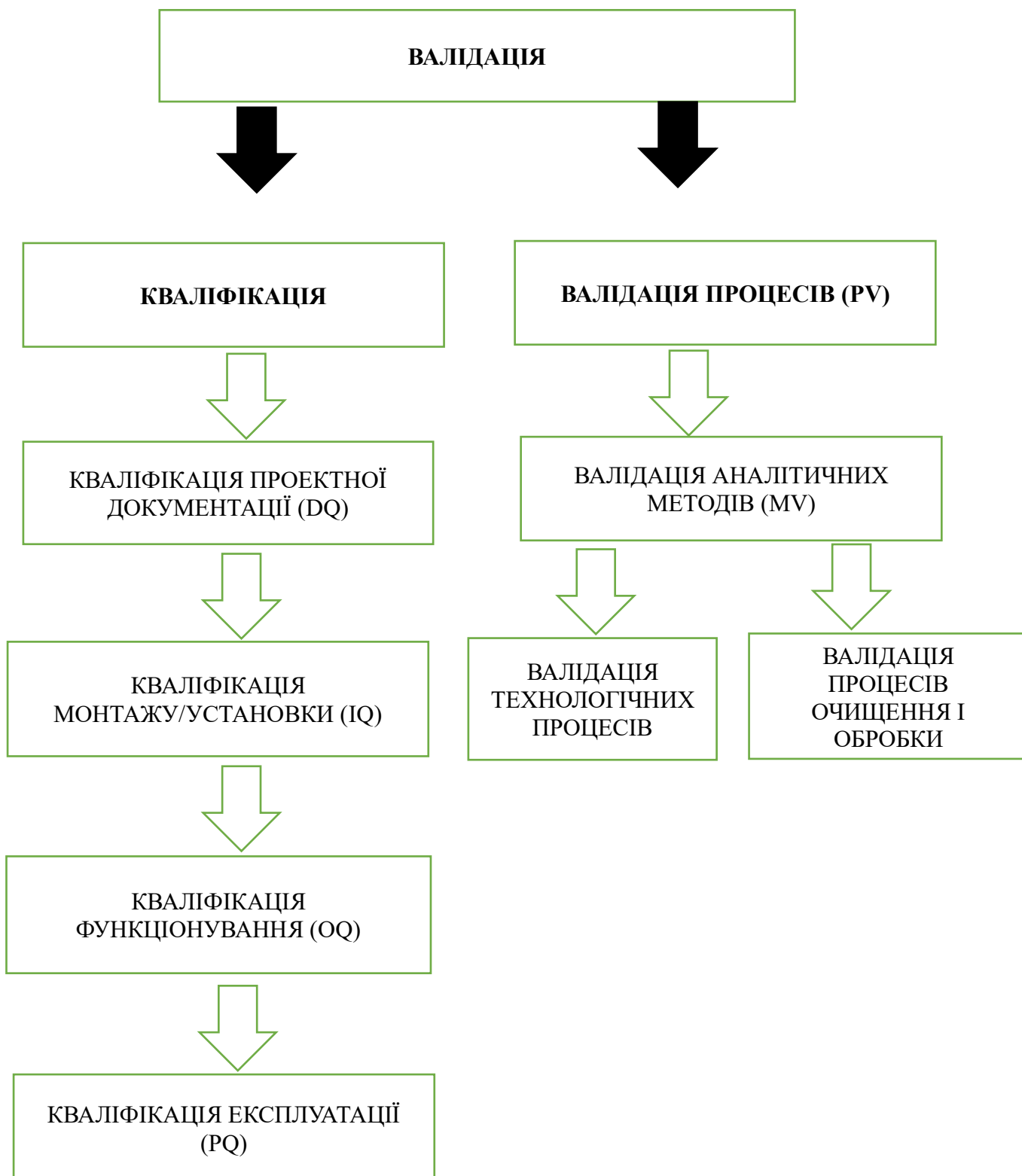
30. Про метрологію та метрологічну діяльність : Закон України від 05.06.2014 р. № 1314–VII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/131418#Text> (дата звернення: 17.12.2024).

31. Горецька В. Р., Ромелашвілі О. С. Управління ризиками якості у фармацевтичній галузі. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8–10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 342–343.

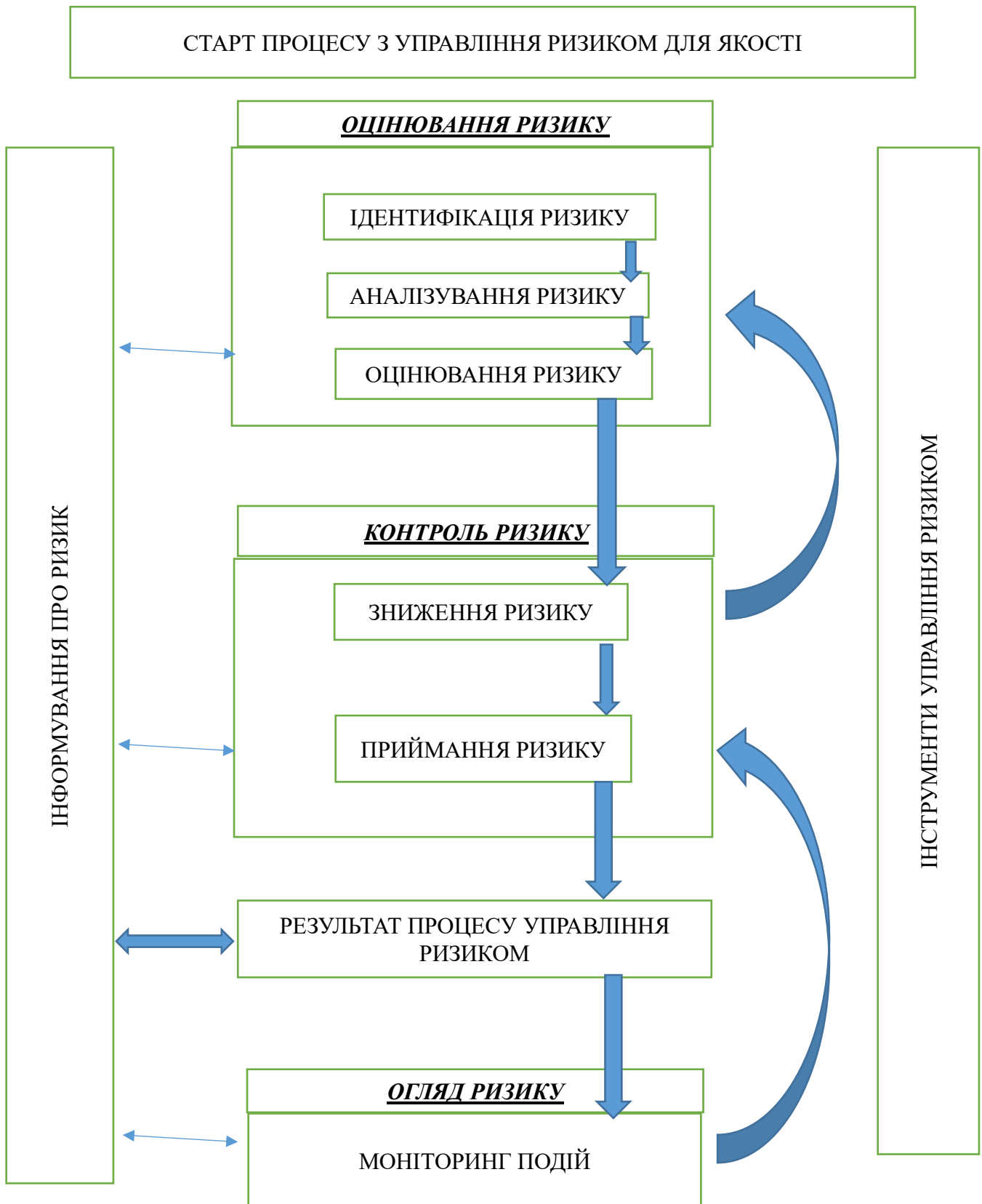
32. Моллах А. Х., Лонг М., Бейсмен Г. С. Управління ризиками у фармацевтичному виробництві / пер. с англ. 1–е вид. Київ, 2014. 472 с.

ДОДАТКИ

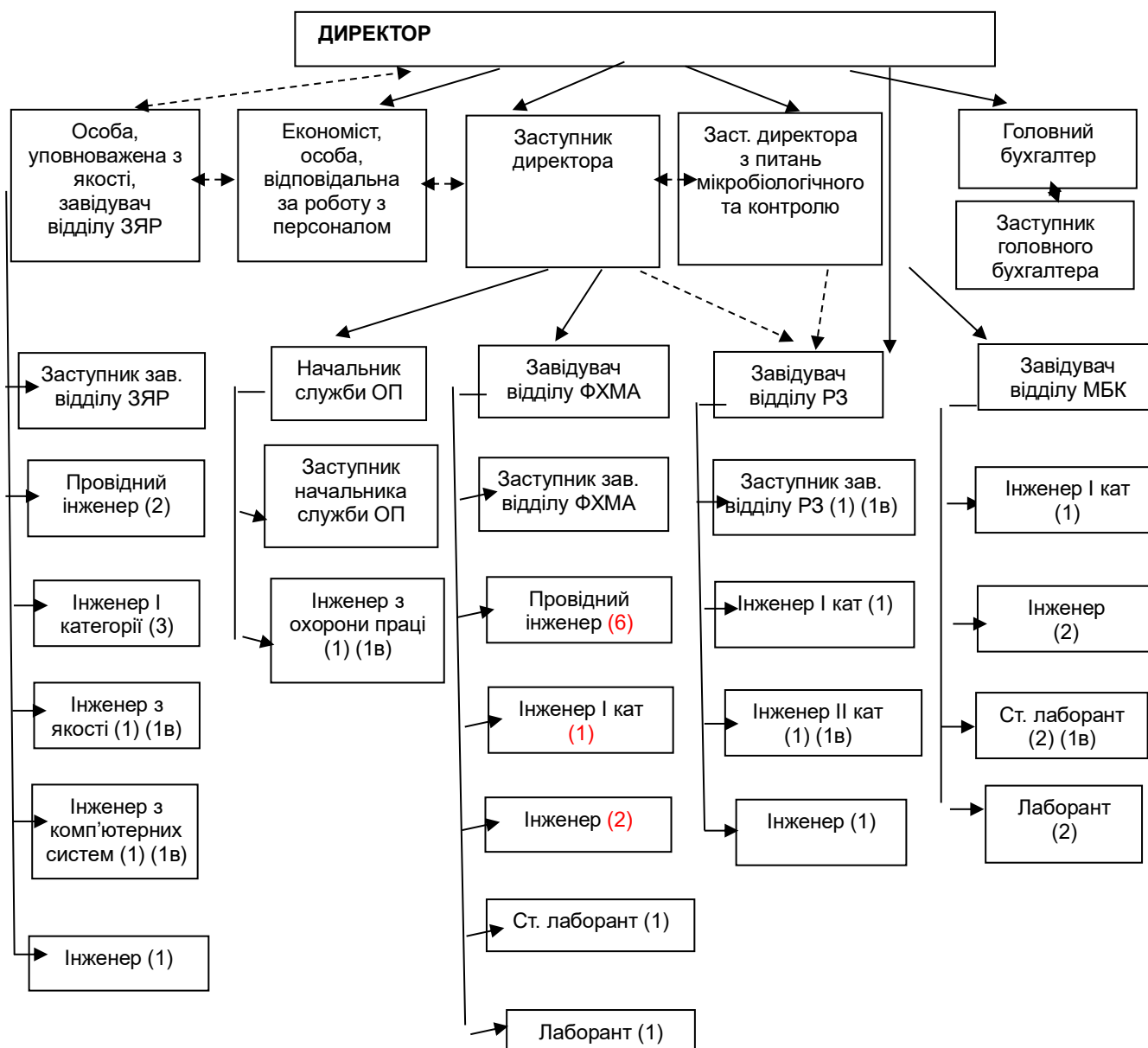
Блок схема етапів валідації



Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості.



Організаційна структура частини Підприємства, яка сертифікована на відповідність вимогам ДСТУ EN ISO 9001:2018



Безпосереднє і повне керування: →

Керування (чи вплив) в межах своїх повноважень: - - - - ->

Взаємодія < - - - - ->

в – вакансія, в тому числі

Оцінка ризиків та визначення пріоритетності.

Ризик	Ймовірність (P)	Тяжкість (S)	Не виявлення (D)	RPN	Пріоритет
P 1	3	4	3	36	середній
P 2	3	4	3	36	середній
P 3	2	3	2	12	низький
P 4	2	3	2	12	низький
P 5	3	4	3	36	середній
P 6	2	3	2	12	низький
P 7	3	4	3	36	середній
P 8	3	4	3	36	середній
P 9	3	4	3	36	середній
P 10	3	5	3	45	середній
P 11	3	4	3	36	середній
P 12	2	3	2	12	низький
P 13	2	3	2	12	низький
P 14	4	5	4	80	високий
P 15	4	5	4	80	високий
P 16	3	4	3	36	середній
P 17	3	4	3	36	середній
P 18	3	4	3	36	середній
P 19	3	4	3	36	середній
P 20	3	4	3	36	середній
P 21	3	4	3	36	середній
P 22	4	5	4	80	високий
P 23	3	4	3	36	середній

План та критерії прийнятності.

Параметр	Мета тесту/показник	Критерії
Повна прогнозована невизначеність методики	Розрахувати чи придатна методика для запланованого використання	$\Delta A_s, p \leq \text{Max} \Delta A_s$ (5,0 %).
Придатність хроматографічної системи	Розділення р/v тіоколхікозиду і домішки Е тіоколхікозиду	не менше 1,5.
	Сигнал/шум тіоколхікозид на хроматограмі розчину порівняння (а)	Не менше 50.
	Збіжність площ послідовних інжекцій на хроматограмах розчину порівняння (а)	Не більше 3,0% для 3 послідовних інжектвань.
Специфічність	Розділення домішок, що містяться в розчині порівняння (б) – D, E, G, H, K, L	Хроматограма суміші домішок має відтворюватися так як на хроматограмі тіоколхікозиду для перевірки придатності, яку отримано виробником стандарту Розділення з домішками не менше 1,5.
	Вплив розчинника	Відсутність заважаючого впливу розчинника
Лінійність	9 розчинів з концентрацією в діапазоні від 25% до 250%.	Коефіцієнт кореляції: Не менше 0,9993 2. вільний член (а): не більше 2,13% 3.Залишкове стандартне відхилення (S_0): S_0/b не більше 2,65
Правильність	Одночасно з лінійністю: Розрахунок систематичної похибки (δ)	$\delta \leq 0,32 \times \text{Max} \Delta A_s$
Збіжність	Збіжність: Одночасно з лінійністю: розрахунок невизначеності	$\Delta A_s \leq \text{Max} \Delta A_s$

	результатів отриманих для правильності (Δ_{As})	
Стабільність розчинів	Перевірити стабільність аналітичних розчинів при 20°C	Деградація (%) $\leq 0,32 \times$ $Max \Delta_{As} = 1,6\%$

Опис методики

Аналіз проводиться на рідинному хроматографі, обладнаному УФ-детектором, згідно з ДФУ 2.2.29

Умови хроматографування:

Колонка: Xbridge Phenyl, розміром 150x4,6 мм, розмір часток 3,5 мкм або аналогічна

Швидкість потоку: 0,93 мл/хв

Детектування: 370 нм

Температура термостату колонки: 25°C

Об'єм інжекції: 7 мкл

Приготування рухомої фази:

Рухома фаза А: 0,22 г амоній форміату Р в 350 мл води для хроматографії Р і додайте 25 мл тетрагідрофурану Р.

Рухома фаза В: 45 мкл безводної мурашиної кислоти, Р в 900 мл ацетонітрилу Р і 100 мл тетрагідрофурану Р.

Розчинник: вода, Р – метанол, Р = 50-50

Час, хв	Рухома фаза А	Рухома фаза В
0	99	1
2	99	1
14,4	92	8
19,1	70	30
23,1	50	50
24,3	2	98
26,8	2	98
27,5	99	1
35	99	1

Приготування випробовуваного розчину: точна наважка близько 20 мг субстанції розчинити в 20 мл розчинника.

Розчин порівняння (а). 1,0 мл випробовуваного розчину довести до мітки розчинником в мірній колбі об'ємом 50 мл. 5 мл до мітки розчинником в мірній колбі об'ємом 50 мл.

Розчин порівняння (б). точна наважка близько 5 мг тіокопхікозиду для перевірки придатності в мірній колбі 5 мл до мітки розчинником.

Ідентифікація домішок: на хроматограмі розчину (б) ідентифікувати домішки D (RRT близько 0,2), E (RRT близько 1,05), H (RRT близько 0,4), L (RRT близько 1,11).

Придатність хроматографічної системи:

Перевіряється по хроматограмі розчину порівняння (а):

- Співвідношення сигнал/шум для піку тіокопхікозиду на хроматограмі розчину порівняння (а) не менше 50

Перевіряється по хроматограмі розчину порівняння (б):

- r/v між піками тіокопхікозиду і тіокопхікозиду домішки E не менше 1,5.

Розрахунок:

Кількісне визначення вмісту окремої домішки:

$$X = \frac{S_2 \times 0,2}{S_1},$$

S_2 - середня площа піків індивідуальної домішки розрахована з хроматограм випробовуваного розчину;

S_1 - середня площа піків розрахована з хроматограм розчину порівняння (а);

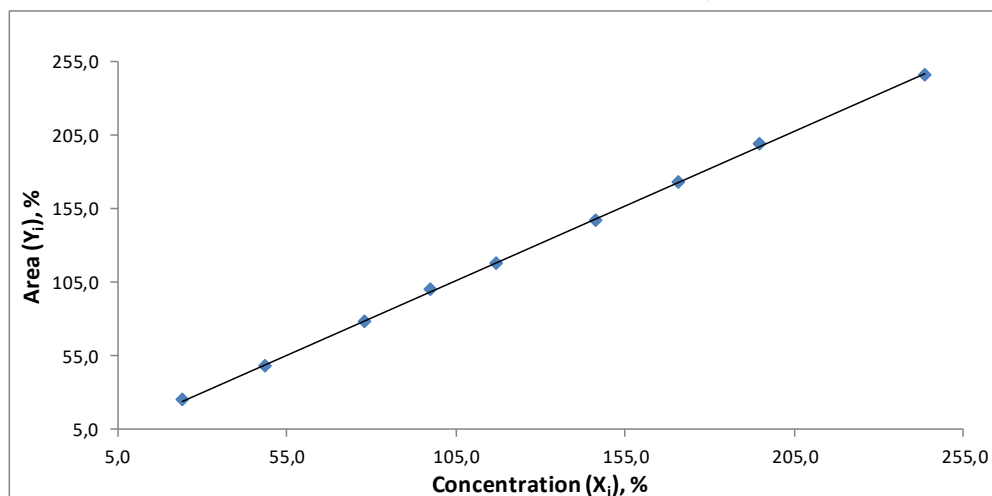
Фактор корекції: площу домішки D необхідно домножити на 1,7, а площу домішки H на 2,8

Оцінка ризиків для аналітичної методики

Параметр	Ризик	Пояснення, зменшення ризику
Селективність	В хроматографічному піку тіоколікозиду потенційно можуть знаходитися споріднені речовини	Загроза низька, оскільки при виконанні тесту перевіряється розділення з домішками, які визначають. Ризики мінімальні.
	Хроматографічна колонка може зазнати змін при тривалому використанні	Вимоги придатності хроматографічної системи передбачають контроль розділення з домішкою Е. Передбачено інжектування розчину для перевірки розділення, що містить домішки тіоколікозиду D, E, G, H, K, L. Ризики мінімальні.
Правильність	Втрати тіоколікозиду при фільтруванні	При розчиненні у вказаному в методиці розчиннику отримують прозорий розчин, сторонній від видимих часток, тому його не фільтрують. Ризики відсутні.
	Втрати тіоколікозиду внаслідок нестабільності розчинів	Для зменшення ризику необхідно перевірити стабільність аналітичних розчинів
Критерії придатності хроматографічної системи	Співвідношення сигнал/шум для тіоколікозиду не менше 50	Дана вимога забезпечує правомірність відкидати домішки, що менші за площу ніж 0,05%. Зменшує ризики того, що домішки не будуть виявлені внаслідок підвищеного шуму детектора або внаслідок флуктуацій на базовій лінії, що викликані градієнтним елююванням.
	Відтворюваність площ для повторних хроматограм розчинів порівняння $s_r \leq 3,0\%$	Даний параметр враховує максимально допустимій невизначеності методики 5,0% за умови інжектування розчину порівняння 3 рази. Тому при контролю відтворюваності площ послідовних інжекцій ризики мінімальні.
	Розділення між тіоколікозидом і домішкою Е.	Вимога відповідає вимозі методики визначення домішок монографії ЄФ Тіоколікозид кристалізований з етанолу і забезпечує достатню надійність для розрізнення тіоколікозиду з домішкою

ДОДАТОК 3

Експериментальні дані, критерії прийнятності і результати оцінки правильності, збіжності, лінійності і діапазону застосування методики для домішок Тіоколхікозиду



The results of the study Accuracy, Precision and Linearity (Thiocolchicoside impurities)

Filename	Level, %	Concentration, mg/ml	Concentration (X _i), %	Area, mAU*s	Mean Area	Mean Area (Y _i), %	Accuracy, %
0_05-	25	0,00049525	24,4	6618 7361 6802	6927,00000	24,6	101,09
0_1-	50	0,0009905	48,7	13458 14117 13121	13565,33333	48,2	98,98
0_16-	80	0,0015848	78,0	21605 22250 21860	21905,00000	77,9	99,89
0_2-	100	0,001981	97,5	27874 28273 27931	28026,00000	99,6	102,25
0_24-	120	0,0023772	117,0	33397 32988 32886	33090,33333	117,7	100,60
0_3-	150	0,0029715	146,2	40637 41238 41642	41172,33333	146,4	100,14
0_35-	175	0,00346675	170,6	49225 48892 47949	48688,66667	173,1	101,50
0_4-	200	0,003962	194,9	55624 56323 56073	56006,66667	199,1	102,16
0_5-	250	0,0049525	243,7	69116 69151 69013	69093,33333	245,7	100,83
St-1-	100	0,002087		28985 28929 29054	28989,33333		
St-2-	100	0,001981		26966 27714 27249	27309,66667		

***The results of the study Accuracy, Precision and Linearity
(Thiocolchicoside impurities)***

Characteristics of regression Line

Result		The acceptance criteria		
a	0,59	$a_{\max}$ (Stat)	1,59	Pass
		$a_{\max}$ (Prac)	2,13	
S_a	0,840			
b	1,015			
S_b	0,006			
r	0,9998	$r_{\min}$	0,9993	Pass
S_0/b	1,177	$S_0/b_{\max}$	2,65	Pass

Results of the study Accuracy and Precision

Result		The acceptance criteria	
Accuracy (δ), %	0,83	δ_{max} (Stat) 0,67	Pass
		δ_{max} (Prac) 1,60	
Repeatability (Δ_{As}), %	2,02	Δ_{As}Max 5	Pass

<i>Requirements to uncertainty of the analysis (Δ_{As}, %)</i>	5,0
--	-----