

Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств

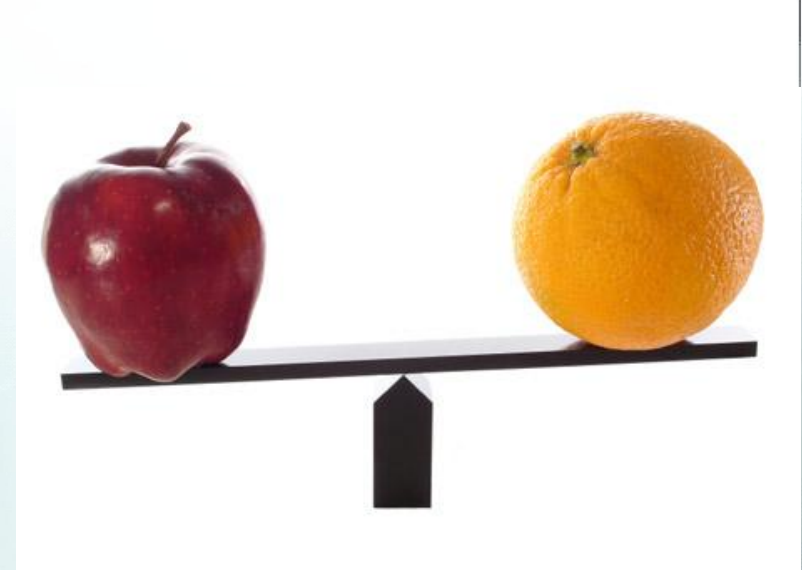
**Дмитриева Марина, к. фарм. наук,
рук. направления разработки и внедрения ППТ,
ученый секретарь ГП «Фармакопейный центр»
тел. +38 (057) 7190602
dmitrieva@phukr.kharkov.ua
www.sphu.org**

*Интеграция образования, науки и производства в
фармации*

11 ноября 2014, Ташкент, Узбекистан

Программы профессионального тестирования - что это такое?

□ **ISO/IEC 17043:2010 CA – GR for PT**
Межлабораторные сравнительные испытания - это организация, проведение и оценка измерений или испытаний на одинаковых или аналогичных объектах двумя или более лабораториями в соответствии с установленными критериями



□ **CLSI GP27-A2 27:8** (Институт клинических и лабораторных стандартов, США): «Программа, в которой участвующим лабораториям периодически направляются несколько образцов для анализа и/или идентификации; результаты каждой лаборатории сравниваются с результатами других участвующих лабораторий и/или с присвоенным значением и доводится до сведения участвующих лабораторий».

Цели Программы профессионального тестирования

ISO/IEC 17043:2010 Оценка соответствия – общие требования к ПТ

- **Оценка работы лабораторий по выполнению определенных испытаний или измерений**
- **Выявление проблем в работе лабораторий**
 - Адекватность методик испытаний или измерений
 - Эффективность обучения персонала
 - Калибровка оборудования
 - Определение соответствия и эффективности испытаний или методов измерения
 - Повышения уровня доверия клиентов лаборатории
 - Идентификация причин межлабораторных различий
 - Обучение лабораторий на основе результатов ППТ
 - Обоснование требований к неопределенности измерений
 - Оценка характеристик метода
 - Присвоение аттестованных значений стандартным образцам
 - Подтверждение эквивалентности измерений национальных метрологических институтов и дополнительные испытания.

Цели участников Программы профессионального тестирования

- **Демонстрация компетентности аккредитующим и регуляторным органам**
- **Демонстрация компетентности заказчикам и другим заинтересованным сторонам**
- **Самоконтроль**
 - выявление систематических ошибок
 - объективные данные о качестве анализов
- **Обучение**
 - усовершенствование отдельных процедур
 - определение направлений обучения персонала

Требования регуляторных органов при аттестации и аккредитации лабораторий

■ Международные требования

- ISO/IEC 17025 – пп. 5.4.5.2; 5.6.2.1.2; 5.9.1 b)

5.9 Обеспечение качества результатов испытаний и калибровки

5.9.1 Лаборатория должна располагать процедурами управления качеством с тем, чтобы контролировать достоверность проведенных испытаний и калибровки. Результаты должны регистрироваться так, чтобы можно было выявить тенденции, и там, где это рационально, применить статистические методы для анализа результатов. Этот контроль должен планироваться и может включать, в частности, следующее:

a) регулярное использование аттестованных стандартных образцов и/или внутренний контроль качества с использованием стандартных образцов;

b) участие в межлабораторных сравнительных испытаниях или программах проверки квалификации;

c) дублирование испытаний или калибровки с использованием тех же или других методов;

- ISO 17011:2004 Conformity assessment
- WHO good practices for pharmaceutical quality control Labs

2. **Quality management system**

2.2 The quality manual should contain as a minimum:

- (p) a policy for participation in appropriate proficiency testing schemes and collaborative trials and the evaluation of the performance

■ **Национальные требования при аттестации лабораторий**

ППТ в фармацевтической отрасли

Европейского директората по качеству (PTS)



The screenshot shows the EDQM website. At the top left is the EDQM logo with the text "European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare". To the right is the EDQM acronym and "English - Français" language selector. Below this is a navigation menu with tabs: EDQM, HealthCare, European Pharmacopoeia, Control of Medicines (selected), Certification Pharm. Subst., and Products & Services. The main content area displays the breadcrumb "Homepage / Control of Medicines / Proficiency Testing Scheme (PTS)" followed by the title "Proficiency Testing Scheme (PTS)" and the subtitle "An European Scheme Open to the General European OMCL Network and other Medicines Control Laboratories".

Международной федерации фармацевтов (PTP FIP-)



The screenshot shows the FIP website. The top header features the FIP logo, the text "1912-2012 100 YEARS OF ADVANCING PHARMACY WORLDWIDE", and the title "International Pharmaceutical Federation (FIP)". Below the title is a description: "The global federation of national associations representing 2 million pharmacists and pharmaceutical scientists around the world." and a "Read more about us" link. On the right, there are links for "Contact", "Login members", "Home", and "Text version", along with a search bar. The main content area has a blue header "Laboratories and Medicines Control" and a large blue box with the text "LMC Section Proficiency Testing Programme: join!". On the left, there are links for "News and Publications" and "Programmes and Projects". On the right, there is a "Related Links" section with a link that says "Click here to go directly to the members only pages of".

Всемирной организации здравоохранения (EOAAS)



The logo of the World Health Organization (WHO) is displayed, featuring a caduceus (a staff with two snakes) inside a circular emblem with a laurel wreath. To the right of the emblem, the text "World Health Organization" is written in a bold, sans-serif font.

Проблемы участия в зарубежных программах

- **Проблемы транспортировки**
 - Сохранность образцов
 - Правила перевозки грузов
 - Таможенное оформление
 - Стоимость доставки
- **Методы с использованием дорогостоящих приборов**
- **Стоимость участия в Программе**
- **Языковой барьер**
- ...

ППТ в Украине

С 2001 г в фармацевтической отрасли Украины действует единственная на территории стран ближнего зарубежья

Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств (ППТ)

ГП «Фармакопейный центр» аккредитован как официальный координатор программ межлабораторных сравнительных испытаний в системе Госстандарта с 2007 г

Концепция ППТ

Критерии выбора

- метода тестирования
- тестовых образцов

Аттестация тестовых образцов

Оценивание результатов

- удовлетворительные/неудовлетворительные
- достоверные (логитимные)

Концепция ППТ

Критерии выбора метода тестирования

Предоставление возможности лабораториям с различной областью и уровнем аккредитации принять участие в ППТ

- Фармакопейные методы, наиболее широко представленные в области аккредитации лабораторий
- Инструментальные и не инструментальные методы

Концепция ППТ

Критерии выбора метода тестирования (2)

Статистическая оценка успешности выполнения данных методов/методик анализа в фармацевтической отрасли в целом.

- Превышение рассчитанных допустимых значений отрицательных результатов (критериев) свидетельствует о критическом состоянии применения данного метода в отрасли (SOS!) и необходимости принятия корректирующих действий.
- Данная статистическая оценка является одним из критериев выбора аналитических методов для включения их в последующие раунды тестирования.

Концепция ППТ

Критерии выбора метода тестирования (3)

- Участники должны проводить анализ в соответствии с указанным методом и строго придерживаться методики, указанной в ТЗ.
- Форма протокола для заполнения результатов содержит дополнительные вопросы относительно соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики и фармакопейных требований

Концепция ППТ

Критерии выбора тестового образца

Требования к тестовому образцу

- Информативность
- Соответствие требованиям к неопределенности приписного значения
- Стабильность
- Однородность
- Доступность
- Безопасность
- Возможность транспортировки
- Возможность использования в качестве образца для внутрилабораторного тестирования

Концепция ППТ

Оценивание результатов

В зарубежных аналогах ППТ

z-критерий

$$z = (X_i - X_{aver}) / \sigma$$

Недостатки:

- необходимость задавать значение σ , которое трудно связать с требованиями к качеству ЛС;
- трехступенчатая система оценивания

$z \leq 2$: удовлетворительные

$2 < z < 3$: сомнительные

$z \geq 3$:

неудовлетворительные



Концепция ППТ

Оценивание результатов

Программа профессионального тестирования в Украине

удовлетворительные и неудовлетворительные результаты

Количественная оценка:

Отклонение результатов участников от приписного значения должно быть незначимым по сравнению с допусками содержания анализируемой величины

$$\Delta_{As} (\%) \leq 0.32 \times B = bias.$$

Качественная оценка:

Выводы участника о качестве ЛС должны соответствовать выводам, полученным при аттестации ТО

Концепция ППТ

Оценивание результатов

Программа профессионального тестирования в Украине

Достоверность результатов

Достоверными (легитимными) считаются результаты, полученные с соблюдением требований ГФУ и принципов принятой аналитической практики

**РЕЗУЛЬТАТЫ
ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕСТОВОГО ЗАДАНИЯ № 1 ППТ 9
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА
В ТАБЛЕТКАХ МЕТОДОМ ТСХ**

Название лаборатории	
Руководитель лаборатории	
Дата получения образцов	
Дата проведения анализа	

Результаты проверки ТСХ пластинки на соответствие требованиям (ЕР/ГФУ)

Проверялась хроматографическая разделяющая способность ТСХ пластинки:	Да / Нет			
<i>Если «Да»:</i>				
ТСХ пластинка соответствовала требованиям хроматографической разделяющей способности:	Да / Нет			
Значения R _f пятен красителей на хроматограмме раствора для определения пригодности ТСХ пластинки при определении хроматографической разделяющей способности:	Судан красный	Метиловый оранжевый	Метиловый красный	Бромкрезоловый зеленый
ТСХ пластинка проверялась на гашение флуоресценции:	Да / Нет			
<i>Если «Да»:</i>				
ТСХ пластинка удовлетворяла требованиям теста на гашение флуоресценции:	Да / Нет			
На хроматограмме раствора для проверки гашения флуоресценции обнаруживалось пятно с нанесением:	_____ мкг			
ТСХ пластинка проверялась на воспроизводимость значений R _f в рамках одной пластинки (ГФУ 1.2):	Да / Нет			
<i>Если «Да»:</i>				
ТСХ пластинка удовлетворяла требованиям теста на воспроизводимость значений R _f в рамках одной пластинки:	Да / Нет			

Результаты идентификации тестовых образцов таблеток методом ТСХ

Порядок расположения проб на пластинке (слева направо)	_____		
Приблизительные размеры полосы нанесенной пробы:	длина	ширина	мм
Время высушивания пластинки после нанесения проб:			
Порядок смешивания растворителей для подвижной фазы:			
Время насыщения хроматографической камеры:			
Значение R _f основного пятна на хроматограмме РС:			

	значение R _f	Соответствие основной зоны на хроматограмме испытуемого раствора ТО основной зоне на хроматограмме РС (да/нет)			Выводы о результатах идентификации (положительно/отрицательно)
		по R _f	по размеру зоны	по интенсивности поглощения при 254 нм / по цвету флуоресценции при 365 нм	
ТО1					
ТО2					
ТО3					
ТО4					

Руководитель лаборатории _____
(подпись)

**Достоверность
результата**

Результат

Ф
о
р
м
а

о
т
ч
е
т
а

Функции и задачи ППТ в фармацевтической отрасли



Результаты ППТ

- С 2001 г проведено 10 раундов ППТ
- В каждом раунде участвуют около 60 лабораторий
- Тестирование по 16 методам анализа, описанным в общих статьях ГФУ

Результаты ППТ

Лаборатории
фармпредприятий и
независимые
лаборатории стран:

- Беларусь,
- Грузия,
- Казахстан,
- Молдова,
- Нидерланды,
- Португалия,
- Россия

Территориальные
лаборатории Гослекслужбы и
национальные лаборатории
стран:

- Армения,
- Беларусь,
- Казахстан,
- Киргизстан
- Россия,
- Таджикистан,
- Узбекистан

Результаты ППТ

Метод ТСХ

Ра-унд	Год	Метод/методика	Участ-ников	Отриц.рез-ты	Крите-рий	Вы-вод
Метод ТСХ						
6	2006	определение сопутствующей примеси 3-аминопропанола в субстанции декспантенола	40	19	6.0	SOS!
7	2008-2009	определение примесей в субстанции малеиновой кислоты	46	19	6.4	SOS!
9	2011-2012	идентификация таблеток ципрофлоксацина	50	8	6.8	SOS!

Результаты ППТ

Метод ТСХ

Для надлежащего выполнения анализа методом ТСХ необходимо контролировать соблюдение следующих условий:

- соответствие ТСХ-пластинок требованиям ГФУ относительно разделяющей способности, гашения флуоресценции и воспроизводимости значений R_f в рамках одной пластинки;
- выполнение процедур предварительной подготовки пластинок;
- использование реактивов соответствующей квалификации;
- обеспечение надлежащего температурного режима и освещения;
- выполнение пробоподготовки надлежащим образом;
- корректная подготовка хроматографической камеры;
- нанесение проб на пластинку с соблюдением требований ГФУ;
- надлежащее проведение стадии высушивания и проявления пластинки;
- выполнение проверки пригодности хроматографической системы;
- корректное оценивание и оформление полученных результатов.

Результаты ППТ

Метод ТСХ

В национальную часть ГФУ
внесено требование
контролировать
воспроизводимость
величин R_f в рамках одной
пластинки

N

ОБЛАДНАННЯ

Пластинки. Допускається використання пластинок, виготовлених у промислових умовах, якщо вони відповідають вимогам розділу 4.1.1. «Реактиви», а також витримують випробування «Перевірка придатності хроматографічної системи», описане в окремій статті.

▼ *Випробування, що рекомендується.* Збіжність величин R_f . Випробування проводять не менше як на трьох пластинках випробовуваної партії. Для цього використовують методику перевірки хроматографічної роздільовальної здатності, зазначену у розділі 4.1.1. «Реактиви» («ТСХ пластинка із шаром силікагелю»). На лінію старту кожної пластинки наносять по 5 плям розчину для визначення придатності ТСХ пластинок Р, хроматографують і розраховують величини R_f барвників для кожного нанесення. У межах кожної пластинки найбільша різниця величин R_f між різними нанесеннями для кожного барвника не має перевищувати 0.02. В іншому разі, такі пластинки не рекомендується використовувати для фармакопейного аналізу.▲

Хроматографічна камера. У необхідних випадках допускається використання хроматографічних камер інших типів з описом їх в окремих статтях.

Допускаються інші умови активації пластинок, описані в окремих статтях.

Результаты ППТ

Метод ТСХ

В ГФУ 2 уточнены
требования к
регламентации в
методике
идентификации
действующего
вещества в
таблетках
Ципрофлоксацина

ГФУ 1

Ципрофлоксацина таблетки

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна зона на рівні основної зони на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

ГФУ 2

Ципрофлоксацина таблетки

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна зона на рівні основної зони на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром, інтенсивністю поглинання та кольором флуоресценції.

Результаты ППТ

Метод УФ-спектрофотометрии

Ра-унд	Год	Метод/методика	Участ-ников	Отриц.рез-ты	Крите-рий	Вывод
Метод УФ-спектрофотометрии						
2	2002	определение содержания салициловой кислоты	45	27	6.4	SOS!
3	2003	определение содержания салициловой кислоты	56	29	7.2	SOS!
5	2005	определение оптической плотности и удельного показателя раствора цефалексина	57	10	7.3	SOS!
7	2008-2009	определение содержания парацетамола	59	10	7.4	SOS!

Результаты ППТ

Метод УФ-спектрофотометрии

- Вклад неопределенности пробоподготовки в методах СФ является основным.
- Фактическая неопределенность пробоподготовки в большинстве фармацевтических лабораторий в несколько раз превышает максимально допустимое значение в соответствии с требованиями ГФУ и обычной аналитической практики.
- Рекомендованы корректирующие действия:
 - обучение персонала;
 - проведение квалификации спектрофотометра;
 - калибровка мерной посуды;
 - корректная разработка методик СФ (в частности, использование корректных объемных разбавлений).

Результаты ППТ

Метод УФ-спектрофотометрии

Обратная связь с ГФУ

N

- Проведение масштабных программ ППТ позволило получить генеральную характеристику сходимости метода СФ (0.25%), а также прогнозируемую неопределенность метода в других лабораториях (0.52 %).
- Величины включены в ГФУ и используются при валидации спектрофотометрических методик

► ПЕРЕВІРКА ВІДТВОРЮВАНОСТІ ОПТИЧНОЇ ГУСТИНИ

Рекомендується перевіряти відтворюваність оптичної густини за такою схемою.

У вимірювальну кювету наливають випробовуваний розчин і визначають його оптичну густину проти компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, знову наливають випробовуваний розчин і знову визначають оптичну густину. Операцію повторюють, одержуючи не менше тридцять значень оптичної густини для випробовуваного розчину. Слід стежити, щоб розчини, що вимірюються, не потрапляли на зовнішню стінку кювети. Розраховують відносне стандартне відхилення оптичної густини і рандомізацією положення кювет ($S_{A,r}$ %), яке не повинне перевищувати 0.25 %. При прогнозі невизначеності спектрофотометричного аналізу в інших лабораторіях для величини $S_{A,r}$ рекомендується використовувати значення 0.52 %, одержане в міжлабораторному експерименті. ▲

Результаты ППТ

Метод ВЭЖХ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Отриц. рез-ты	Критерий	Вывод
Метод ВЭЖХ						
2	2002	определение содержания кофеина в 0,4% растворе кофеина	10	2	3.3	ОК
3	2003	количественное определение линкомицина в субстанции	20	0		ОК
8	2010	определение сопутствующих примесей в ТО линкомицина гидрохлорида	33	1	5.5	ОК

***Результаты ППТ
ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК
ТЕСТОВЫЕ ОБРАЗЦЫ***

- Таблетки фурсемида, 40 мг – ТО 1 и ТО 2.
- В результате аттестации установлено:
 - ТО 1 не соответствует требованиям, регламентируемым в методике ТЗ, к количеству действующего вещества, высвобождающегося в раствор за 60 мин ($Q = 80 \%$)
 - ТО 2 соответствует регламентируемым требованиям.

*Результаты ППТ
ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК
РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ*

- Из **38** лабораторий, принявших участие в тестировании, **28** лабораторий показали **неудовлетворительные результаты** по тесту «Растворение» для ТО 1, а следовательно, и по показателю тестирования в целом.

Результаты ППТ

ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК

Анализ результатов тестирования

- Большинство факторов несоответствия фармакопейным требованиям приводят к смещению результатов в сторону увеличения
- Влияние факторов может суммироваться – критическое увеличение результатов.
- Наличие серьезных проблем у участников тестирования в проведении теста «Растворение» коррелирует с разбросом их результатов. Например, для ТО 1 на 1-й стадии максимальное и минимальное значение участников отличается более чем в 2 раза.

№	п/п код	1 стадия		
		среднее (6)	Δ	RSD
1	59	54,2	-12,2	11,01
2	58	60,4	-6,0	2,16
3	21	72,2	5,8	13,72
4	26	73,4	7,0	9,62
5	43	73,5	7,1	1,88
...
34	33	96,2	29,8	1,67
35	31	97,4	31,0	0,90
36	3	97,8	31,4	3,10
37	22	98,5	32,1	2,05
38	12	109,1	42,7	1,10

Результаты ППТ

ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК

Ра-унд	Год	Метод/методика	Участ-ников	Отриц.рез-ты	Крите-рий	Вывод
Тест «Растворение» для ТДЛФ						
4	2004	растворение таблеток парацетамола	19	1	4.2	ОК
10	2013	растворение таблеток фуросемида	38	28	5.8	SOS

Результаты ПИТ

Раунд	Год	Метод/методика	Участн	Отриц.	Критер	Вывод	
Титриметрические методы							
1	2001	аргентометрическое титрование	35	1	5.6	OK	
2	2002	комплексометрическое титрование	41	3	6.1	OK	
3	2003	комплексометрическое титрование	образец 1	56	9	7.2	SOS*
			образец 2	56	6	7.2	
6	2006	титрование в неводных растворителях	35	6	5.6	SOS	
10	2013	определение кислотного числа в масле оливковом	50	9	6.7	SOS	
Потенциометрическое определение pH							
1	2001	определение pH буферных растворов	35	6	5.6	OK	
4	2004	определение pH раствора глюкозы	образец 1	50	2	6.7	OK
			образец 2	50	4	6.7	OK
5	2005	определение pH раствора субст. цефалексина	58	10	7.3	SOS	
8	2010	определение pH раствора ТО	64	7	7.6	OK	
Полумикрометод определения воды (К. Фишера)							
5	2005	определение вод-я воды в субст. цефалексина	21	5	4.4	SOS	
9	2011-2012	определение содержания воды в субстанции ципрофлоксацина	32	4	5.4	OK	

Результаты ПИТ

Ра-унд	Год	Метод/методика	Участ-ников	Отриц.рез-ты	Крите-рий	Вывод
Распадаемость						
4	2004	распадаемость таблеток парацетамола	48	5	6.6	ОК
Удельное оптическое вращение (поляриметрия)						
5	2005	определение удельного оптического вращения субстанции цефалексин	36	6	5.7	SOS
Потеря в массе при высушивании						
6	2006	субстанция натрия ацетата тригидрата	44	2	6.3	ОК
Определение температуры плавления капиллярным методом						
7	2008-2009	определение температуры плавления ТО 1, 2, 3	29	0		ОК
Определение степени окрашивания жидкостей						
8	2010	определение степени окрашивания ТО 1 и 2	56	1	7.2	ОК
Метод ГЖХ						
9	2011-2012	определение примеси А и сопутствующих примесей в образце глицерина	27	15	5.1	SOS
Метод абсорбционной спектрофотометрии в ИК-области						
10	2013	Идентификация ципрофлоксацина г/хл	32	0		ОК

11 раунд

Программы профессионального тестирования (ППТ 11)

- **Идентификация действующего вещества по удельному показателю поглощения (ЕР/ГФУ 2.2.25)**
- **Идентификация действующего вещества по показателю рН (ЕР/ГФУ 2.2.3)**
- **Определение удельного оптического вращения (ЕР/ГФУ 2.2.7)**

Порядок участия в ППТ

координатор:

участник:

Рассылка информации о проведении раунда ППТ

Счет

Рассылка ТО, заданий, форм отчета

Анализ результатов, составление отчета

Итоговый семинар, получение сертификатов, обсуждение результатов

Оформление Заявки на участие с указанием интересующих тестов

Оплата

Выполнение ТЗ, заполнение форм отчета

**Благодарю за
внимание!**



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»
61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА ППТ

Реєстраційний номер С22/ППТ-9

2012 рік

Видавчий Аналітичній лабораторії
Дослідного центру
ВАТ "Київмедпрепарат"

у тому що вона брала участь в 9-му раунді Програми професійного тестування лабораторій контролю якості лікарських засобів під номером [] за наступними показниками:

- ідентифікація діючої речовини у таблетках методом ТШХ;
- визначення вмісту води у субстанції інпрофлосацину г/хл напівамікрометодом;
- визначення домішки А та сукупних домішок у зразку гліцерину методом ГХ.

Група організований ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» за сприяння Державної служби України з лікарських засобів.

Директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»



професор
Гризодуб О.І.