

5.3.N.3. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ

5.3.N.3. QUALITY ASSURANCE

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА

1. ЯКІСТЬ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ

2. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ ТА ІНШИХ СТРУКТУР, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ ЯКІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3. ФАРМАКОПЕЙНА КОНЦЕПЦІЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- 3.1. Ієрархічна фармакопейна модель стандартизації вимог до фармацевтичних препаратів
- 3.2. Стандартизація процедури проведення фармакопейного контролю якості лікарських засобів

4. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛІЗУ

5. КОНТРОЛЬ КІНЦЕВОЇ АНАЛІТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

- 5.1. Критерії статистичної придатності
- 5.2. Критерії практичної неприйнятності
- 5.3. Що робити, коли не виконуються вимоги статистичної придатності або практичної прийнятності аналітичної системи

6. КВАЛІФІКАЦІЯ МІРНОГО ПОСУДУ

- 6.1. Приклад: кваліфікація градуйованої піпетки місткістю 5 мл

7. КВАЛІФІКАЦІЯ ПЕРСОНАЛУ

- 7.1. Оцінювання результатів тестування
- 7.2. Розрахунок метрологічних характеристик досліджуваної вибірки
- 7.3. Оцінювання якості результатів учасників тестування
- 7.4. Внутрішньолабораторне тестування
- 7.5. Зовнішнє тестування
 - 7.5.1. Використання метрологічних характеристик вибірки результатів учасників

7.5.2. Використання максимально допустимої невизначеності методики аналізу

7.5.2.1. Наявність загальної систематичної похибки результатів учасників

7.5.3. Загальна характеристика якості результатів учасників

7.6. Приклади оцінювання результатів тестування

7.6.1. Внутрішньолабораторне тестування персоналу за результатами кваліфікації градуйованої піпетки місткістю 5 мл

7.6.2. Тестування персоналу. Робота з піпеткою з однією позначкою

7.6.3. Інтегральний тест для перевірки аналітичної системи й кваліфікації персоналу для методу спектрофотометрії

7.6.4. Зовнішнє тестування: визначення домішки В лінкоміцину в тестовому зразку лінкоміцину методом ВЕРХ

8. ГАРАНТУЮЧІ ДОПУСКИ

- 8.1. Валідована методика
- 8.2. Гарантуючі допуски для фармацевтичних препаратів

9. УРАХУВАННЯ ФАКТОРІВ НЕОДНОРІДНОСТІ ПРИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДОЗОВАНИХ ОДИНИЦЬ

- 9.1. Урахування факторів неоднорідності під час встановлення гарантуючих допусків
 - 9.1.1. Приклад урахування факторів неоднорідності під час контролю якості дозованих одиниць
- 9.2. Граничні допуски вмісту за специфікацією для дозованих одиниць
- 9.3. Мінімальна кількість дозованих одиниць під час проведення випробування «Кількісне визначення» фармацевтичних препаратів

ПЕРЕДМОВА

У цьому розділі розглядаються статистичні підходи, які використовують під час забезпечення якості результатів аналізу і продукції. Підходи спираються на умовні позначення, принципи і критерії, розглянуті в статтях 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» й 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань».

1. ЯКІСТЬ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ

Лікарський засіб (як і будь-яка інша серійна продукція) характеризується набором показників, які пов'язані з його якістю і відображаються в специфікації. Ці показники мають відповідати встановленим вимогам (критеріям прийнятності). У такому разі лікарський засіб, з погляду цього виробника, вважається стандартним, тобто якісним. У протилежному випадку — субстандартним, тобто неякісним.

Один і той самий лікарський засіб виробляє багато підприємств, рівень виробництва й вимог до якості яких значно різняться. ДФУ встановлює вимоги до якості (критерії прийнятності) лікарського засобу, які є *достатніми* і водночас доступними для більшості виробників. Вимоги специфікації конкретного виробника можуть бути значно вище вимог ДФУ, але вони не можуть бути нижче. Отже, ДФУ встановлює державний стандарт якості лікарських засобів.

Перевірка вимог специфікації (критеріїв прийнятності) здійснюється за допомогою методик контролю якості. Ці методики мають бути метрологічно коректні, і невизначеність результату не має впливати значуще на обраному рівні на коректність прийняття рішення про відповідність специфікаціям.

2. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ ТА ІНШИХ СТРУКТУР, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ ЯКІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Питання забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) регламентують різні структури: уповноважені органи реєстрації Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), ДФУ, системи якості (ISO, належні практики — GMP, GLP тощо), внутрішні вимоги підприємств. Який взаємозв'язок між ними?

1. Остаточне рішення щодо реєстрації ЛЗ і допущення його на ринок приймає уповноважений орган МОЗ на підставі висновку уповноваженого експертного органу — Державного експертного центру (ДЕЦ).
2. ДЕЦ робить висновок на підставі всебічної наукової експертизи реєстраційного дос'є на ЛЗ. У питаннях якості він спирається передусім на

вимоги ДФУ. Водночас ДЕЦ може зробити такі висновки:

- a. Рекомендувати ЛЗ до реєстрації на підставі його відповідності вимогам ДФУ. У загальному випадку ці вимоги є достатніми. Саме для цього й створена ДФУ.
 - b. Затребувати від заявника додаткові матеріали й встановити *більш* жорсткі вимоги порівнюючи з ДФУ. Це пов'язано з тим, що фармацевтична галузь стрімко розвивається і постійно з'являється нова інформація щодо якості ЛЗ: неочікувана токсичність домішок, потреба введення нових тестів тощо. ДЕЦ обґрунтовує необхідність таких додаткових вимог. Зазвичай через деякий час ці додаткові вимоги вводяться до ДФУ. Саме так з'явилася більшість тестів ДФУ (стерильність, пірогени, однорідність дозованих одиниць тощо). Фактично ДФУ є узагальненням розвитку фармацевтичної науки. Отже, ДЕЦ може висувати більш жорсткі вимоги порівнюючи з ДФУ, але він має їх обґрунтувати. Україна є членом Європейської Фармакопеї (ЄФ), і достатність вимог ЄФ є головною умовою членства.
 - c. Встановити *менш* жорсткі вимоги порівнюючи з ДФУ. Це може бути пов'язано з різними причинами. Наприклад, якісь вимоги ДФУ застаріли й мають бути вилучені (що й робиться в її подальших виданнях). Це також є нормальним процесом. Саме так, наприклад, з ДФУ була вилучена обов'язковість вимог до розчинності й кольоровості субстанцій, випробування 2.6.9 «Аномальна токсичність» тощо. Іншою причиною можуть бути форсмажорні обставини (наприклад, епідемії), які потребують термінового дозволу для використання ЛЗ з відхиленнями (чи недостатністю інформації щодо відповідності) від Фармакопеї. Можливі й інші причини. Ці дозволи мають тимчасовий характер. Але в будь-якому разі вся відповідальність за можливі наслідки дозволу до реєстрації ЛЗ з відхиленнями від вимог Фармакопеї покладається на конкретних уповноважених осіб.
3. ДФУ встановлює *перелік показників якості й критерії їх прийнятності* для фармацевтичних продуктів (субстанції, фармацевтичні препарати, вакцини тощо), а системи якості мають *забезпечувати їх виконання*. Наприклад, ДФУ встановлює, що парентеральні препарати мають витримувати вимоги на стерильність і пірогени, а також на відсутність механічних включень. Дозовані лікарські форми мають витримувати вимоги на однорідність дозованих одиниць тощо. Системи якості мають забезпечити виконання цих вимог ДФУ. Без фармакопейних вимог системи якості не мають сенсу (бо нічого забезпечувати), а без систем якості неможливо реалізувати фармакопейні вимоги.
 4. Внутрішні вимоги підприємств мають забезпечити з високою надійністю (зазвичай не нижче

95 %) виконання фармакопейних вимог (так звані гарантуючі допуски).

3. ФАРМАКОПЕЙНА КОНЦЕПЦІЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармацевтичні препарати (їх називають також готовими лікарськими засобами) — це лікарські засоби, які призначені для вживання пацієнтом (користувачем), і зазвичай складаються з фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин. Вони виготовляються у вигляді дозованої форми (таблетки, капсули, ін'єкції тощо), придатної для її передбачуваного застосування, і випускаються у підходящій, відповідним чином маркованій упаковці (контейнери: блістери, ампули, туби, флакони тощо).

Субстанції і допоміжні речовини є вихідними матеріалами. Самі по собі вони не є фармацевтичними препаратами, оскільки використовуються пацієнтом тільки як певна дозована форма. Але, безумовно, якісні фармацевтичні препарати можна виготовити тільки з якісних субстанцій і допоміжних речовин.

На всіх етапах розробки, виготовлення і реалізації фармацевтичні препарати і їх компоненти мають контролюватися коректними методиками. Тільки в такому разі можна бути впевненими, що ми отримуємо правильну інформацію щодо їх якості.

Як видно, якість фармацевтичних препаратів залежить від дуже великої кількості факторів. Тому фармакопейна концепція забезпечення якості ліків має системний і всебічний характер, що забезпечує її ефективність. Вона полягає в стандартизації всіх вихідних речовин, дозованих форм, методів контролю якості, реактивів тощо.

Згідно з цією концепцією фармацевтичні препарати можуть вважатися такими, що мають фармакопейну якість, якщо вони відповідають таким вимогам:

- усі вихідні речовини (субстанції і допоміжні речовини) є фармакопейної якості, тобто вироблені за валідованою технологією в умовах Належної виробничої практики (GMP), відповідають вимогам загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування», а також вимогам відповідних окремих монографій на субстанції (наприклад, у випадку парацетамолу й тальку — монографіям «Парацетамол» і «Тальк»);
- первинна упаковка вихідних речовин і фармацевтичного препарату задовольняє вимоги відповідних розділів статті 3 «Матеріали і контейнери»;
- фармацевтичний препарат виготовлений за валідованою технологією в умовах GMP з субстанцій і допоміжних речовин фармакопейної якості й упакований в контейнери фармакопейної якості;

- фармацевтичний препарат задовольняє вимоги загальної статті «Фармацевтичні препарати», відповідних загальних статей на конкретну дозовану форму (наприклад, «Таблетки»), а також відповідної окремої монографії на цей фармацевтичний препарат (наприклад, «Таблетки парацетамолу»);
- контроль якості лікарських засобів проводиться тільки фармакопейними методами (тобто описаними в ДФУ в розділі 2 «Методи аналізу») з використанням фармакопейного обладнання, фармакопейних реактивів (описаних у розділі 4 «Реактиви») і фармакопейних стандартних зразків;
- усі методики аналізу конкретних субстанцій і фармацевтичних препаратів валідовані згідно з вимогами й рекомендаціями Фармакопеї.

Будь-яке відхилення від вимог Фармакопеї потребує наукового обґрунтування. Інакше такі вихідні речовини і фармацевтичні препарати не можуть вважатися продуктами фармакопейної якості.

Фармакопейну концепцію стандартизації якості ЛЗ можна умовно поділити на дві частини — стандартизацію вимог до якості і стандартизацію процедури проведення фармакопейного контролю якості.

3.1. ІЄРАРХІЧНА ФАРМАКОПЕЙНА МОДЕЛЬ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ВИМОГ ДО ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Модель якості ДФУ використовує принципи QbD (якість, вбудована в розробку) — системний підхід до розробки, що починається з визначення заздалегідь встановлених вимог і звертає особливу увагу на розуміння продукту й процесу, а також контролювання процесу, спираючись на наукові знання та систему управління ризиками щодо якості.

Зважаючи на це, Фармакопея встановлює чотирирівневу модель якості фармацевтичних препаратів.

- 1 рівень.** Усі фармацевтичні продукти, незалежно від їх специфіки, мають задовольняти вимоги статті 1 «Загальні зауваження» і відповідних загальних текстів, наприклад: 5.1.4 «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів і субстанцій», 5.4 «Залишкові розчинники», 5.20 «Домішки елементів» тощо.
- 2 рівень.** Конкретний фармацевтичний продукт, незалежно від дозованої форми, в якій він застосовується, має, крім того, витримувати вимоги відповідних загальних монографій (наприклад, «Субстанції для фармацевтичного застосування», «Фармацевтичні препарати»).
- 3 рівень.** Дозована форма, в якій використовується фармацевтичний препарат, незалежно від специфіки застосування, має витримувати вимоги відповідної монографії на дозовані форми (наприклад, «Таблетки»).