



**Программа профессионального
тестирования лабораторий
контроля качества лекарственных
средств в Украине.
Концепция и анализ результатов**

**Дмитриева Марина, к. фарм. наук,
ст. научн. сотр. ГП Фармакопейный центр
dmitrieva@phukr.kharkov.ua
www.sphu.org**

**Научно-методический семинар "Результаты 9 раунда Программы профессионального
тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств"
г. Киев, 25 октября 2012 г.**



Программа профессионального тестирования (ППТ)

Программа профессионального тестирования - это процедура внешней независимой оценки технической компетентности испытательных лабораторий путем сравнения результатов, полученных при межлабораторных испытаниях тестовых образцов.

ППТ в фармацевтической отрасли

Европейского директората по качеству (PTS EDQM)



The screenshot shows the website of the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). The header includes the EDQM logo, the text "European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare", and navigation links for "Site map" and "Links". There is a search bar with a "GO" button and a language selector for "English - Français". The main navigation menu includes "EDQM", "HealthCare", "European Pharmacopoeia", "Control of Medicines", "Certification Pharm. Subst.", and "Products & Services". The main content area displays the breadcrumb "Homepage / Control of Medicines / Proficiency Testing Scheme (PTS)" and the title "Proficiency Testing Scheme (PTS)". Below the title is the subtitle "An European Scheme Open to the General European OMCL Network and other Medicines Control Laboratories".

Международной федерации фармацевтов (PTP FIP-LMCS)



The screenshot shows the website of the International Pharmaceutical Federation (FIP). The header features the FIP logo with the text "1912-2012 100 YEARS OF ADVANCING PHARMACY WORLDWIDE". The main content area includes the text "International Pharmaceutical Federation (FIP)" and "The global federation of national associations representing 2 million pharmacists and pharmaceutical scientists around the world." There is a "Read more about us" link. On the right side, there are links for "Contact", "Login members", "Home", and "Text version", along with a search bar. The footer includes "News and Publications", "Programmes and Projects", and a section for "Related Links" with a link that says "Click here to go directly to the members only page of".

Всемирной организации здравоохранения (EQAAS)



The image shows the logo of the World Health Organization (WHO). It features the WHO emblem, which is a caduceus (a staff with two snakes entwined around it and wings at the top) inside a circular border with the text "World Health Organization" below it.



ППТ в Украине

С 2001 г в фармацевтической отрасли Украины действует единственная на территории стран СНГ Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств.

1-й и 2-й раунд ППТ

В соответствии с подходами, принятыми в международной практике, участники сами выбирали метод исследования тестовых образцов и форму представления результатов

Возможность проследить ход работы лабораторий и выявить возможные причины получения неудовлетворительных результатов отсутствует



Концепция ППТ в Украине

Обоснование выбора

- метода тестирования
- тестовых образцов

Аттестация тестовых образцов для ППТ

Оценивание результатов тестирования



Оценка результатов участников

Международный гармонизованный протокол AOAC, ISO, IUPAC

z-критерий

Недостатки:

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

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

$z \leq 2$:

удовлетворительные

$2 < z < 3$:

сомнительные

$z \geq 3$:

неудовлетворительные

Q-критерий

$$Q_e = (X_i - X_{att}) / X_{att}$$



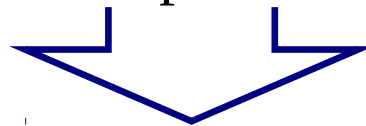
Оценка результатов участников

Программа профессионального тестирования в Украине

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

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

точность методики значительно не влияет на принятие решения о качестве лекарственного средства



лаборатории, которые не выдерживают эти требования, считаются такими, которые получили **неудовлетворительные** результаты в ППТ



Оценка результатов участников

Программа профессионального тестирования в Украине

Достоверность полученных результатов:

Достоверными считаются результаты, полученные с соблюдением требований ГФУ и общих принципов 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	
ТО1					
ТО2					
ТО3					
ТО4					

Руководитель лаборатории _____
(подпись)

Результаты ППТ

Метод ТСХ

Форма отчета

**Достоверные
результаты**

**Удовлетворительные/
неудовлетворительные
результаты**



Аттестация тестовых образцов

Требования к ТО для ППТ

- Однородность
- Стабильность во времени
- Соответствие требованиям к неопределенности приписного значения



Аттестация тестовых образцов

Присвоение
приписного
значения

Неопределенность с которой получено приписное (аттестованное) значение ТО должна быть статистически незначима по сравнению с допустимым отклонением результатов участников

неопределенность приписного значения ТО не влияет на принятие решения о результатах тестирования.



Аттестация тестовых образцов

Однородность
ТО

Присвоение
приписного
значения

Стабильность
ТО

Неопределенность с которой получено приписное (аттестованное) значение ТО должна быть статистически незначима по сравнению с допустимым отклонением результатов участников

неопределенность приписного значения ТО не влияет на принятие решения о результатах тестирования.



Аттестация тестовых образцов

Однородность
ТО

Присвоение
приписного
значения

Стабильность
ТО

Неопределенность с которой получено приписное (аттестованное) значение ТО должна быть статистически незначима по сравнению с допустимым отклонением результатов участников

неопределенность приписного значения ТО не влияет на принятие решения о результатах тестирования.

принципы аттестации ТО для ППТ аналогичны принципам аттестации РСО
ГФУ



Аттестация тестовых образцов

критерий оценки корректности аттестации ТО

использование подходов «робастной статистики»

Корректность аттестованного значения подтверждена, если оно незначимо отличается от медианы, рассчитанной по результатам всех участников (за исключением выбросов)



Критерии выбора метода и ТО

- Предоставление лабораториям разного уровня аккредитации возможность принять участие в ППТ
- На основании соотношения положительных и отрицательных результатов участников ППТ проводится 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.



Функции и задачи ППТ в фармацевтической отрасли





Функции и задачи ППТ в фармацевтической отрасли

внешний контроль качества результатов измерений:

- предоставление участникам объективной оценки качества полученных ими результатов для дальнейшего усовершенствования качества испытаний;
- гарантия предоставления обществу достоверных данных о качестве лекарственных средств;



Функции и задачи ППТ в фармацевтической отрасли

межлабораторный эксперимент:

проведение ППТ в фармацевтической отрасли позволило

- проверить профессиональную пригодность всей национальной системы контроля качества ЛС в целом;
- выявить проблемы в выполнении методик анализа и ввести соответствующие изменения в ГФУ.



Функции и задачи ППТ в фармацевтической отрасли

С 2007 г. ГП «Фармакопейный центр» аккредитован как официальный координатор программ межлабораторного сравнения результатов в системе Госстандарта

при аттестации лаборатории на техническую компетентность учитываются результаты ППТ.



Результаты ППТ

- С 2001 г проведено 9 раундов ППТ
- В каждом раунде участвуют около 60 лабораторий
- Тестирование по 14 методам анализа, описанным в общих статьях ГФУ



Результаты ППТ

Лаборатории фармацевтических предприятий и независимые лаборатории стран:

- Украина,
- Грузия,
- Молдова,
- Казахстан,
- Россия,
- Голландия,
- Португалия

Территориальные лаборатории Гослекслужбы и национальные лаборатории стран:

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



Результаты ППТ

Оценка состояния контроля качества ЛС в фармацевтической отрасли

- Статистическая оценка выполнения определенных методов/методик анализа в целом в фармацевтической отрасли позволяет не только эффективно планировать проведение следующих раундов, но и организовывать соответствующие корректирующие действия.



Результаты ППТ

Метод ТСХ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Отриц. рез-ты	Критерий	Вывод
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.

Обратная связь с ГФУ

- 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» («ТШХ пластинка із шаром силікагелю»). На лінію старту кожної пластинки наносять по 5 плям розчину для визначення придатності ТШХ 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 УФ-спектрофотометрии

Раунд	Год	Метод/методика	Участ-ник ов	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

Оценка неопределенности пробоподготовки

- Вклад неопределенности пробоподготовки в методах СФ, ВЭЖХ 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

- Проведение масштабных программ ППТ позволило получить генеральную характеристику сходимости метода СФ (RSD измерений ≤ 0.52 %).
- Данная величина включена в ГФУ и используется 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 тридцяти значень

оптичної густини для випробовуваного розчину. Слід стежити, щоб розчини, що вимірюються, не потрапляли на зовнішню стінку кювети. Розраховують відносне стандартне відхилення оптичної густини з 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	Участ-ник ов	Отриц. рез-ты	Крите- рий	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

Показатель преломления (рефрактометрия)

- Выявлено несоответствие между возможностями метода и регламентацией в аналитической документации.
- Неопределенность при визуальном считывании результата составляет около 4 % для раствора глюкозы 5 %, в то время как допуски содержания по спецификации составляют $\pm 3 \%$. Для получения корректных результатов по данной методике анализа допуски должны быть не уже чем $\pm 10 \%$.



Результаты ППТ

Определение температуры плавления

- Удовлетворительных результатов - **100 %**
- Недостоверных результатов - **90 %!!!**



Результаты ППТ

Определение температуры плавления Достоверность результатов

Результаты оценивались как недостоверные при несоблюдении следующих условий:

- Прибор поверен метеорологической службой Госстандарта;
- Прибор калиброван (верифицированы показания) по стандартным веществам;
- Цена деления термометра не более $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- Проведена необходимая подготовка ТО перед определением;
- Материал и геометрические параметры капиллярных трубок соответствуют требованиям ГФУ;
- Высота уплотенного столба вещества в капиллярной трубке соответствует требованиям ГФУ;
- Соблюдены температурные параметры методики;
- Диапазон плавления составляет не более $2\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- Различие между параллельными определениями температуры плавления не превышает $1\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Результаты ППТ

*Определение температуры плавления
Достоверность результатов*

количество лабораторий, в %



Результаты ППТ

Рау нд	Год	Метод/методика	Участ ников	Отриц. рез-ты	Крите- рий	Вы-в од	
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*	
Потенциометрическое определение рН							
1	2001	определение рН буферных растворов	35	6	5.6	OK	
4	2004	определение рН раствора глюкозы	образец 1	50	2	6.7	OK
			образец 2	50	4	6.7	OK
5	2005	определение рН раствора субст. цефалексина	58	10	7.3	SOS!	
8	2010	определение рН раствора ТО	64	7	7.6	OK	
Полумикрометод определения воды (К. Фишера)							
5	2005	определение содержание воды в субстанции цефалексина	21	5	4.4	SOS*	
9	2011- 2012	определение содержание воды в субстанции ципрофлоксацина	32	4	5.4	OK	



Результаты ППТ

Раунд	Год	Метод/методика	Участ-ников	Отриц.рез-ты	Крите-рий	Вывод
Растворение						
4	2004	растворение таблеток парацетамола	19	1	4.2	OK
Распадаемость						
4	2004	распадаемость таблеток парацетамола	48	5	6.6	OK
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	OK
Определение температуры плавления капиллярным методом						
7	2008-2009	определение температуры плавления ТО 1, 2, 3	29	0		OK
Определение степени окрашивания жидкостей						
8	2010	определение степени окрашивания ТО 1 и 2	56	1	7.2	OK
Метод ГЖХ						
9	2011-2012	определение примеси А и сопутствующих примесей в образце глицерина	27	15	5.1	SOS



Перспективы ППТ

- Возможность проведения раунда тестирования по микробиологическим методам анализа, а также другим фармакопейным методам контроля качества ЛС.
- Увеличение количества методов тестирования позволит лабораториям демонстрировать свою компетентность в более широкой области ККЛС, а также вовлечет в процесс тестирования новых участников.
- Включение в раунды методов, которые уже встречались, с целью дать возможность участникам контролировать динамику качества своей работы и оценить эффективность корректирующих действий.
- Разработка системы и предоставление ТО для внутрилабораторного тестирования
- Расширение географии ППТ позволит участвующим национальным лабораториям и лабораториям фармпредприятий стран СНГ контролировать, как компетентность каждой лаборатории, так и в целом оценить национальный уровень контроля качества ЛС.



Порядок участия в ППТ

координатор:

Рассылка информации о проведении раунда ППТ

Счет

Рассылка ТО, заданий, форм отчета

Анализ результатов, составление отчета

Итоговый семинар, получение сертификатов, обсуждение

участник:

Оформление Заявки на участие с указанием интересующих тестов

Оплата

Выполнение ТЗ, заполнение форм отчета



Благодарю за внимание!