

УДК 615.07+615.11(477)

Дмитриева М.В.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Программа профессионального тестирования в фармацевтической отрасли Украины – особенности и перспективы

Рассмотрены особенности проведения программ профессионального тестирования для лабораторий по контролю качества лекарственных средств в фармацевтической отрасли Украины. Охарактеризованы подходы к аттестации тестовых образцов и оценке результатов участников. Уделено внимание основным результатам, полученным в рамках использования ППТ в роли межлабораторного эксперимента.

Программы профессионального тестирования (ППТ) являются неотъемлемой составляющей частью контроля компетентности лаборатории со стороны аккредитующих органов, а также органов по регистрации ЛС и заказчиков. В соответствии с требованиями международного стандарта ISO 17025 [1] и требованиями ВОЗ к надлежащей практике лабораторий контроля качества фармацевтической продукции [2], одним из ключевых моментов при аккредитации лаборатории является ее участие в программах профессионального тестирования.

ППТ — это процедура внешней независимой оценки технической компетентности испытательных лабораторий путем сравнения результатов, полученных при межлабораторных испытаниях тестовых образцов.

В мире разработано и реализуется множество программ внешнего независимого тестирования для испытательных лабораторий различных направлений (клинических, технологических, пищевой отрасли, охраны окружающей среды и др.) [3]. В фармацевтической отрасли наиболее известными являются Программы (схемы) профессионального тестирования Европейского директората качества лекарственных средств (PTS EDQM) [4] и Международной фармацевтической федерации (PTP FIP-LMCS) [5].

С 2001 года в фармацевтической отрасли Украины действует Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств. В 2001 – 2002 гг. были проведены первые 2 раунда ППТ на базе Центральной лаборатории под руководством профессора С.В. Сура. В тестировании приняли участие лаборатории территориальных инспекций по контролю качества лекарственных средств, а также ряд независимых лабораторий. Тестирование осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми в международной практике, когда участникам предоставляется возможность самим выбирать метод исследования тестовых образцов и форму представления

результатов. Анализ полученных результатов показал, что при использовании данного подхода невозможно проследить ход работы лабораторий и выявить причины получения неудовлетворительных результатов.

Для решения этой проблемы совместно с учеными ГП «Фармакопейный центр» (А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев) была разработана концепция ППТ, которая учитывала методические и организационные особенности работы лабораторий контроля качества лекарственных средств (ККАС), которые проводят анализ и делают выводы о качестве ЛС только в соответствии с утвержденными (валидированными) методиками аналитической нормативной документации. В рамках этой концепции решены следующие вопросы:

- обоснование выбора метода тестирования и тестовых образцов (ТО);
- подходы к аттестации ТО для ППТ;
- подходы к оцениванию результатов тестирования.

Аттестация тестовых образцов. В ранее используемом подходе критерии аттестации ТО не были увязаны с требованиями к фармацевтическому испытанию.

В основу подхода к аттестации ТО для ППТ, в соответствии с разработанной концепцией, положено требование статистической незначимости неопределенности, с которой получено приписное значение для ТО, относительно допустимого отклонения результатов участников от приписного значения ТО. В этом случае неопределенность приписного значения ТО не влияет на принятие решения о результатах тестирования. При исследовании однородности и стабильности ТО целесообразно руководствоваться тем же принципом незначимости. В общем виде принципы аттестации ТО для ППТ аналогичны принципам, разработанным для аттестации ФСО ГФУ [6].

Также разработан критерий для оценки корректности аттестации ТО с использованием

подходов «робастной статистики» [7]. Корректность аттестованного значения подтверждена, если оно незначимо отличается от медианы, рассчитанной по результатам всех участников (за исключением выбросов).

Оценка результатов участников. В большинстве известных программ независимого тестирования оценка результатов участников производится по z -критерию. Недостатком такого подхода является необходимость задавать из каких-либо соображений значение некоторого генерального относительного стандартного отклонения, которое достаточно трудно связать с требованиями к качеству ЛС. Кроме того, используемая при этом трехступенчатая система оценивания не дает однозначного ответа о возможности лаборатории достоверно контролировать качество ЛС.

В рассматриваемой концепции оценивание результатов участников основывается на следующем принципе: отклонение результатов участников не должно превышать допуски содержания анализируемой величины. Значение доверительного интервала результатов участников должно быть незначимым по сравнению с допусками содержания анализируемой величины. Только в этом случае точность методики значительно не влияет на принятие решения о качестве лекарственного средства. Соответственно, лаборатории, которые не выдерживают эти требования, считаются такими, которые получили неудовлетворительные результаты в ППТ.

Наряду с градацией «удовлетворительные - неудовлетворительные результаты» в рассматриваемой концепции оценивается достоверность полученных результатов. Достоверными считаются результаты, полученные с соблюдением требований ГФУ и общих принципов аналитической практики. Для проведения такого рода оценки участники подают результаты тестирования путем заполнения разработанных организаторами подробных форм отчетов, отражающих соблюдение требований ГФУ.

Проведенные на основе разработанной концепции дальнейшие раунды ППТ позволили оценить уровень работы лабораторий, эффективно выявлять причины получения неудовлетворительных результатов и рекомендовать необходимые корректирующие действия.

На основании соотношения положительных и отрицательных результатов участников ППТ проводится статистическая оценка успешности выполнения данных методов/методик анализа в фармацевтической отрасли в целом [8]. 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.

На сегодняшний день в фармацевтической отрасли Украины проведено 9 раундов ППТ. Начиная с 3-го раунда, ГП «Фармакопейный центр» принимает участие в организации раундов и анализе результатов, а с 2007 года группа валидации и СО отдела ГФУ аккредитована как официальный координатор ППТ в системе Госстандарта. В раундах тестирования принимали участие лаборатории фармацевтических предприятий и независимые лаборатории Украины, стран СНГ и стран ЕС (Грузия, Молдова, Казахстан, Россия, Голландия, Португалия), а также территориальные лаборатории Гослечслужбы Украины и национальные лаборатории стран СНГ (Беларусь, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан, Армения, Киргизстан). В рамках ППТ проведено тестирование по 14 методам анализа, описанным в общих статьях ГФУ. За время проведения ППТ при расчете по методам тестирования суммарно приняло участие 1167 лабораторий.

Следует отметить, что благодаря большому количеству участников в каждом раунде тестирования организаторы получают большую выборку экспериментальных данных, полученных по одинаковым, строго оговоренным в задании, процедурам. Это обстоятельство дает возможность рассматривать ППТ не только как программу внешнего независимого оценивания работы лабораторий, но и как уникальный межлабораторный эксперимент с представительным количеством участников. Такое применение ППТ хорошо согласуется с рекомендациями ВОЗ [9] и Института межлабораторных исследований [10] о расширении целей и задач Программ профессионального тестирования. Так, анализ результатов позволяет выявить общие для большинства лабораторий фармацевтической отрасли проблемы в выполнении методик анализа, предложить необходимые корректирующие действия, а также вносить соответствующие дополнения и изменения в ГФУ.

Результаты проведения раундов независимого тестирования широко представлены в литературе [11-12] и освещены на итоговых семинарах, организуемых по окончании каждого раунда, где, кроме того, представляют свои

доклады ведущие специалисты фармацевтической отрасли Украины по вопросам контроля качества лекарственных средств.

Рассмотрение результатов ППТ с точки зрения межлабораторного эксперимента применительно к некоторым аналитическим методам представлено ниже.

Метод ТСХ

Метод относительно прост в исполнении, не требует дорогостоящего оборудования, таким образом лаборатории разного уровня аккредитации могут принять участие в тестировании. Количество участников тестирования в каждом раунде, а также результаты статистической оценки успешности применения данного метода в отрасли представлены в Табл. 1.

Исходя из анализа результатов, представленных участниками в формах отчетов, выявлены наиболее характерные ошибки и рекомендованы корректирующие действия. Так, для надлежащего выполнения анализа методом ТСХ необходимо контролировать соблюдение следующих условий:

- соответствие ТСХ-пластинок требованиям ГФУ относительно разделяющей способности, гашения флуоресценции и воспроиз-

водимости 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;
- корректная оценка и оформление полученных результатов.

В соответствии со статистическими данными применения метода ТСХ в фармацевтической отрасли в целом [8] и после выполнения лабораториями рекомендованных корректирующих действий было решено повторить тестирование по определению содержания примесей методом ТСХ. При наблюдаемом сни-

Таблица 1

Раунд	Год	Метод/методика	Количество участников	Количество отрицательных результатов	Критерий	Вывод
<i>метод ТСХ</i>						
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	6*	6.8	OK*

Примечание.

* — предварительные результаты оценивания.

Таблица 2

Раунд	Год	Метод/методика	Количество участников	Количество отрицательных результатов	Критерий	Вывод
<i>метод УФ-спектрофотометрии</i>						
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!

жении процента отрицательных результатов проблемы с выполнением данного анализа по отрасли сохраняются. Таким образом, после проведения корректирующих действий сохраняется необходимость в повторном включении данного метода в раунды ППТ.

В результате анализа полученных результатов в национальную часть ГФУ внесено требование контролировать воспроизводимость величин R_t в рамках одной пластинки [13].

Метод УФ-спектрофотометрии

Метод является одним из самых используемых, особенно при контроле качества ГЛС, доступным для выполнения в лабораториях разного уровня аккредитации. Исходя из этого метод предложен в ранних раундах ППТ, однако, при кажущейся его простоте, ни в одном из последующих раундов не достигнуты приемлемые результаты его выполнения по отрасли (Табл. 2).

На основании результатов, полученных от большого числа участников (практически 100 % от общего количества участников раунда) были оценены вклады неопределенности пробоподготовки и конечной аналитической операции в суммарную неопределенность методики анализа для метода спектрофотометрии. Показано, что вклад неопределенности пробоподготовки является основным. В свою очередь основной составляющей этого вклада является квалификация персонала, так фактическая неопределенность пробоподготовки в большинстве фармацевтических лабораторий в несколько раз превышает максимально допустимое значение неопределенности пробоподготовки в соответствии с требованиями ГФУ и обычной аналитической практики. На основании полученных результатов для лабораторий можно рекомендовать следующие корректирующие действия:

- обучение персонала;
- проведение квалификации спектрофотометра;

- калибровку мерной посуды;
- корректную разработку методик СФ (в частности, использование корректных объемных разбавлений).

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 [14].

Метод ВЭЖХ

Метод широко распространен в современной практике контроля качества ЛС. Участникам тестирования предложено как количественное определение действующего вещества, так и определение примесей. Обобщенные результаты выполнения метода представлены в Табл. 3

Следует отметить, что выполнение анализа данным методом не вызвало проблем у исполнителей, так как метод требует наличия дорогого инструментального оборудования и доступен лабораториям более высокого уровня, которые демонстрируют и более высокий уровень выполнения анализа.

Показатель преломления (рефрактометрия)

При выполнении тестирования по данному методу выявлено несоответствие между возможностями метода и регламентацией в аналитической документации. Так, неопределенность при визуальном считывании результата составляет около 4 % для раствора глюкозы 5 %, в то время как допуски содержания по спецификации составляют ± 3 %. Для получения корректных результатов по данной методике анализа допуски должны быть не уже чем ± 10 %.

Тестирование по остальным аналитическим методам, в основном, показало приемлемые результаты в целом по отрасли. Ниже, в Табл. 4, приведена оценка результатов в целом по отрасли для других методов, которые были предложены участникам в различных раундах ППТ.

Таблица 3

Раунд	Год	Метод/методика	Количество участников	Количество отрицательных результатов	Критерий	Вывод
<i>метод ВЭЖХ</i>						
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

Перспективы

В связи с возрастающей необходимостью организации работы лабораторий в соответствии с международными стандартами, роль ППТ в этом процессе становится все более значимой, учитывая, что данная Программа является единственной для лабораторий контроля качества фармацевтического сектора на территории стран СНГ.

Организаторами тестирования ГП «Фармакопейный центр» рассматривается возможность

проведения раунда тестирования по микробиологическим методам анализа, применяемым для контроля качества ЛС, а также другим фармакопейным методам. Увеличение количества методов тестирования позволит лабораториям продемонстрировать свою компетентность в более широкой области ККЛС, а также вовлечет в процесс тестирования новых участников. В то же время необходимо периодически включать в раунды методы, которые уже встречались, с целью дать возможность участникам контролировать динамику качества своей ра-

Таблица 4

Раунд	Год	Метод/методика	Количество участников	Количество отрицательных результатов	Критерий	Вывод	
<i>титриметрические методы</i>							
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*	
<i>потенциометрическое определение pH</i>							
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 субстанции цефалексина	58	10	7.3	SOS!	
8	2010	определение pH раствора ТО	64	7	7.6	OK	
<i>полумикротитрование определения воды (К. Фишера)</i>							
5	2005	определение содержания воды в субстанции цефалексина	21	5	4.4	SOS*	
9	2011-2012	определение содержания воды в субстанции ципрофлоксацина	34	результаты обрабатываются			
<i>растворение</i>							
4	2004	растворение таблеток парацетамола	19	1	4.2	OK	
<i>распадаемость</i>							
4	2004	распадаемость таблеток парацетамола	48	5	6.6	OK	
<i>удельное оптическое вращение (поляриметрия)</i>							
5	2005	определение удельного оптического вращения субстанции цефалексин	36	6	5.7	SOS*	
<i>потеря в массе при высушивании</i>							
6	2006	субстанция натрия ацетата тригидрата	44	2	6.3	OK	
<i>определение температуры плавления капиллярным методом</i>							
7	2008-2009	определение температуры плавления ТО 1, 2, 3	29	0		OK	
<i>определение степени окрашивания жидкостей</i>							
8	2010	определение степени окрашивания ТО 1 и 2	56	1	7.2	OK	
<i>метод ГЖХ</i>							
9	2011-2012	определение примеси А и сопутствующих примесей в образце глицерина	28	результаты обрабатываются			

Примечание.

* — незначительное превышение критического значения.

боты и оценить эффективность корректирующих действий.

Расширение географии рассматриваемой 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.

Выводы

С 2001 года в Украине действует единственная на территории стран СНГ Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС, координатором которой является ГП «Фармакопейный центр». В каждом раунде ППТ принимает участие около 60 лабораторий из Украины и стран СНГ. Оценка участников проводится с учетом задач и особенностей работы лабораторий контроля качества ЛС. По принципу «обратной связи» на основании результатов ППТ вносятся необходимые дополнения в общие статьи ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025:2005. - International Organization for Standardization, 2005. - 28 p.
2. WHO Technical Report Series. - 2010. - № 957.
3. The European Proficiency Testing Information System (EPTIS): Search PT scheme - Режим доступа: <http://www.eptis.bam.de>
4. EDQM: Proficiency Testing Scheme (PTS) - Режим доступа: <http://www.edqm.eu/en/PTS-control-of-medicines-47.html>
5. FIP: Laboratory and Medicines Control Section Proficiency Testing Programme: join! - Режим доступа: http://www.fip.org/pp_lab_testing
6. Леонтьев Д.А. Фармацевтические стандартные образцы / Д.А. Леонтьев // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: В 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 3.
7. Аналитическая химия. Проблемы и подходы: В 2 т. Пер. с англ. / Под ред. Р. Кельнера, Ж.-М. Мерме, М. Отто, М. Видмера. - М.: «Мир»:ООО «Издательство АСТ», 2004. — Т. 1. - С. 64-67.
8. Леонтьев Д.А. Метрологический контроль качества результатов измерений / Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб // Фармаком. — 2007. - № 2. - С. 16-25.
9. Requirements and guidance for external quality assessment schemes for health laboratories / A. Deom, R.El. Aouad, C.C. Heuck et al. - WHO/DIL/LAB. - 1999. - № 2. - 65 p.
10. Oussoren W. Interlaboratory studies: Protocol for the organization, statistics and evaluation / W. Oussoren, R.G. Visser, van der Kaaden A. - Dordrech: The Netherlands: Institute for interlaboratory studies, 1998. - 35 p.
11. Сур С.В. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств / С.В. Сур, Н.Н. Зволинская // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: В 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 3. - 1064 С.
12. Дмитриева М.В. Результаты 8-го раунда ППТ лабораторий ККАС: определение сопутствующих примесей в тестовом образце линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ / М.В. Дмитриева, Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб // Фармаком. - 2011. - № 1-2. — С. 28-36.
13. 2.2.27. Тонкошарова хроматографія // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — С. 56.
14. 2.2.25. Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — С. 50.

Резюме

Дмитрієва М.В.

Програма професійного тестування у фармацевтичній галузі України – особливості та перспективи

Розглянуто особливості проведення програм професійного тестування для лабораторій із контролю якості лікарських засобів у фармацевтичній галузі України. Охарактеризовано підходи щодо атестації тестових зразків і оцінки результатів учасників. Приділено увагу основним результатам, отриманим при використанні ППТ у ролі міжлабораторного експерименту.

Summary

Dmitrieva M.V.

Proficiency Testing Scheme in the pharmaceutical industry in Ukraine: features and prospects

Features of the Proficiency Testing Scheme (PTS) of quality control laboratories of drugs in the pharmaceutical industry in Ukraine were examined. Approaches to the evaluation of test samples and evaluation data provided by participants were described. An attention was paid to the data obtained using PTS as an interlaboratory experiment.

Дмитрієва Марина Васильевна. Окончила химический факультет Харьковского государственного университета (1995). Работает в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (с 1995). Руководитель группы по разработке и внедрению Программы профессионального тестирования. К.фарм.н. (2008).