

ЛЕКЦИЯ 12

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов



Слово «VALID» впервые было использовано в английском языке в середине 17 века и в переводе означало «валидный», т.е.:

- действительный, имеющий силу;
- веский, обоснованный;
- лежащий на надежной, логичной основе.

Т.е. валидировать – делать валидным, утверждать, обосновывать, придавать законную силу.

В середине 19 века в отчете Лондонского аптечного общества был описан прообраз валидации поставки материалов в виде деятельности «комитета по рассмотрению различных вопросов», который собирался каждую пятницу, чтобы подтвердить качество сырья, поставленного на предыдущей неделе.

Сегодня оно используется для обозначения: Validation – 1) утверждение, ратификация; 2) легализация, придание законной силы 3) проверка работоспособности; 4) подтверждение, проверка истинности; и т.д.



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Валидация – документально оформленные действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная процедура, процесс, деятельность или система приводят к ожидаемым результатам с заранее установленными критериями приемлемости (ТКП 030-2013. «Надлежащая производственная практика»)

Валидируются как процессы, так и методики испытаний.

Испытание – определение одной или нескольких характеристик объекта согласно процедуре

Методика испытаний (МИ) – документированная процедура, включающая совокупность операций и требований, выполнение которых обеспечивает определение количественных или качественных показателей объекта испытаний.

Валидация методики испытания – документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытаний, гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели (ТКП 432-2012. «Валидация методик испытаний», ГФ РБ т.1, раздел 5.3.2).

Цель валидации МИ – экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения поставленных задач (ГФ РБ т.1, раздел 5.3.2).



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Виды валидации МИ:

- *Перспективная валидация* – осуществляется при разработке новой продукции до начала серийного производства ЛС;
- *Сопутствующая валидация* – осуществляется во время серийного производства продукции, если перспективная валидация при определенных обстоятельствах не была завершена или были незначительные изменения в процессе производства (изменение формы таблеток).

Порядок проведения валидации:

- Наличие необходимого и достаточного аттестованного лабораторного оборудования;
- Наличие обученного персонала требуемой квалификации;
- При проведении валидации используются только стандартные образцы с известными характеристиками, подтвержденными документально;
- Соблюдение трех этапов валидации:
 - разработка и утверждение плана валидации МИ
 - проведение валидации в строгом соответствии с планом валидации. Каждая стадия валидации должна быть документально оформлена и утверждена
 - подготовка отчета о валидации, с указанием всех замеченных отклонений и выводов с рекомендациями по устранению отклонений.

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Типовой перечень валидационных характеристик и показателей точности, которые должны учитываться при проведении валидации МИ:

1. Показатели точности:

- Правильность
- Прецизионность (точность)
- повторяемость (сходимость)
- внутрилабораторная воспроизводимость
- межлабораторная воспроизводимость

2. Валидационные характеристики:

- Специфичность
- Робастность
- Предел обнаружения
- Предел количественного определения
- Линейность
- Диапазон применения

Объем валидации МИ

- Валидация в полном объеме – если используемые МИ не включены в действующие ТНПА
- Валидация в сокращенном объеме – если используемые МИ включены в действующие ТНПА. Объем валидации в данном случае определяется поставленной целью.

Все методики и испытания, включенные в фармакопеи стран-участников ИСН (ICH - The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека), являются валидованными.

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Валидация фармакопейных методик может быть выполнена в меньшем объёме, так как в полном объёме это было выполнено ранее при разработке.

Цель такой валидации – подтверждение на основании экспериментальных данных, что данная лаборатория в состоянии корректно воспроизвести фармакопейную методику или испытание:

- На конкретном аналитическом оборудовании;
- При использовании данных реактивов;
- В данных условиях окружающей среды;
- При выполнении анализа аналитиками данной лаборатории.

Методики испытаний микробиологических показателей:

1. Количественное определение (активность)
2. Микробиологическая чистота
3. Стерильность

Валидация методики определения количественного содержания антибиотиков микробиологическим методом (диффузии в агар)

Количественное определение – предназначено для определения количества анализируемого вещества в образце.

Методика количественного определения антибиотиков микробиологическим методом – методика количественного определения действующего вещества.

Для валидации фармакопейной методики определения количественного содержания (активности) действующих веществ в антибиотиках, в т.ч. микробиологическим методом, обязательными параметрами являются показатели точности:

- прецизионность (точность);
- правильность,

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

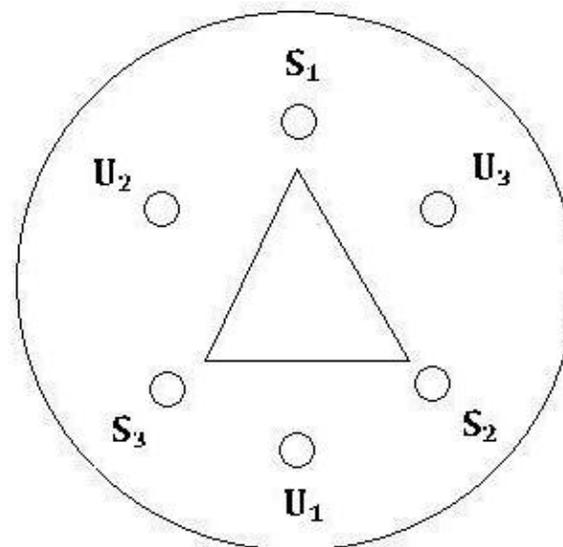
Прецизионность (точность).

- Прецизионность МИ - выражение степени близости результатов для серии измерений, выполненных по данной методике на различных пробах одного итого же образца (одной серии).
- Прецизионность подтверждается повторяемостью, внутри- и межлабораторной воспроизводимостью.

Повторяемость – характеризует точность методики при ее выполнении в течение небольшого промежутка времени в одних и тех же условиях: одним аналитиком, при неизменных условиях окружающей среды (t , W , P).

- Используют трехдозный метод диффузии в агар. Тест-микроорганизмы, питательные среды, буферные растворы – в соответствии с

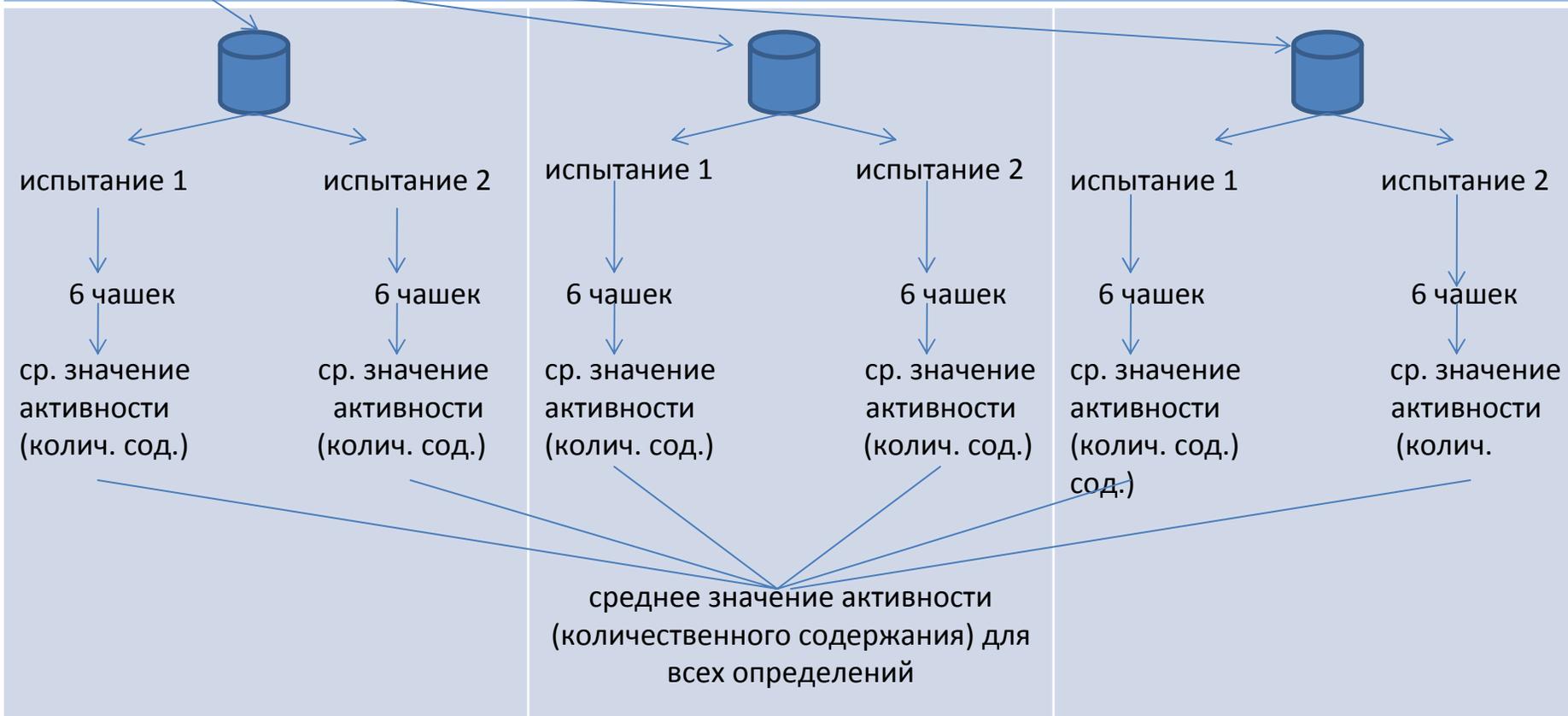
- Готовят чашки Петри, как для определения активности антибиотиков методом диффузии в агар трехдозным методом с использованием требуемого тест-микроорганизма
- Повторяемость оценивают по результатам 6-ти испытаний по 2 параллельных испытания для каждого из 3-х контейнеров (флаконов) одной серии препарата.



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов



Ванкомицин, порошок лиофилизированный 500 мг во флаконах
(повторяемость)



Находят:

- Стандартное отклонение для каждого определения;
- Среднее значение стандартного отклонения (для всех определений)
- Относительное стандартное отклонение (RSD)

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

- Критерий приемлемости для подтверждения повторяемости – величина *относительного стандартного отклонения (RSD)*: отношение среднего значения стандартного отклонения к среднему значению активности (количественного содержания) исследуемого вещества для всех определений (%).
- **RSD – не более 2%.**

Внутрилабораторная воспроизводимость - устанавливает влияние случайных факторов на точность валидируемой методики.

- Типичные исследуемые факторы: различные аналитики, различное оборудование, различные дни.
- Например: испытание проводится двумя аналитиками в разные дни. Каждый специалист проводит 6 испытаний для каждого из 3-х контейнеров (флаконов) одной серии препарата.
- Ход испытания – аналогично исследованию повторяемости.

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Ванкомицин, порошок лиофилизированный 500 мг во флаконах
(внутрилабораторная воспроизводимость)

понедельник



вторник



Среднее значения активности по результатам определения 2-мя специалистами

Находят:

- Стандартное отклонение для определения каждым специалистом;
- Среднее значение стандартного отклонения для определений двумя специалистами
- Относительное стандартное отклонение (RSD)

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

- Критерий приемлемости для подтверждения внутрилабораторной воспроизводимости - *величина относительного стандартного отклонения (RSD)*: отношение среднего значения стандартного отклонения к среднему значению активности (количественного содержания) по результатам определения двумя специалистами (%).
- **RSD – не более 3%.**

Межлабораторная воспроизводимость – оценивается путем проведения межлабораторных исследований. (Необязательна для генерических препаратов).



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Правильность

Правильность МИ - выражение степени соответствия между принятым эталонным значением и значением, полученным на основании большой серии результатов испытаний по данной методике .

- ✓ Принятое эталонное значение – например, теоретически рассчитанное значение содержания вещества в модельном растворе
- ✓ Испытание проводят трехдозным методом как описано выше
- ✓ Правильность оценивают не менее чем для 9 определений для трех различных концентраций вещества (80%, 100%, 130% от номинального содержания в ЛС или АФИ): по три определения (по три чашки) для каждой концентрации.

Например:

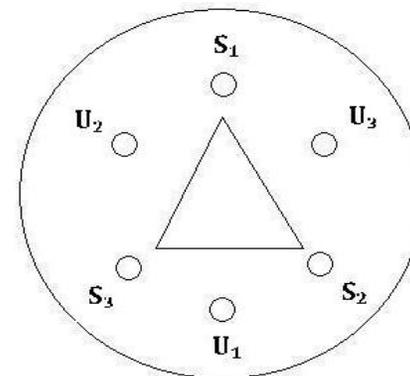
- ЛС ванкомицин, порошок лиофилизированный 500 мг во флаконах содержит 500 мг активного вещества (ванкомицина гидрохлорида - АФИ).

80% - 400 мг – образец №1

100% - 500 мг – образец №2

130% - 650 мг – образец №3

- ✓ Готовят соответствующие модельные растворы АФИ трех концентраций и проводят определение трехдозным методом диффузии в агар



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

✓ Анализ результатов

№ образца	Теоретическое содержание вещества в модельном образце, мг	№ чашки	Диаметры зон задержки роста, мм						Полученное при анализе содержание вещества в модельном образце, мг
			Стандартный образец			Испытуемый образец			
1	400	1	202	220	240	195	212	232	396
		2	200	222	236	191	213	233	
		3	198	220	236	193	211	232	
2	500	1	199	222	240	200	221	237	496
		2	198	221	241	202	218	235	
		3	202	220	237	198	221	239	
3	650	1	179	190	211	184	195	218	639
		2	177	194	210	183	200	215	
		3	180	193	211	186	201	218	

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

- ✓ Критерий приемлемости - величина процента восстановления для каждой концентрации: отношение экспериментально полученной концентрации к теоретически рассчитанной (в %)

Процент восстановления должен быть в пределах 98 – 102%

- Для образца №1 – 99%
- Для образца №2 – 99,2%
- Для образца №3 – 98,3%

Подтверждена правильность МИ.

Подтверждение прецизионности и правильности методики свидетельствуют о ее пригодности для контроля качества данного ЛС или АФИ.

Вывод – данная методика гарантирует получение стабильных, достоверных результатов.

Валидация методик определения микробиологической чистоты и стерильности

Испытание на стерильность – подтверждение отсутствия в испытуемом образце жизнеспособных микроорганизмов

Испытание на микробиологическую чистоту:

- число бактерий и грибов – не более установленного критерия приемлемости
- отдельные виды микроорганизмов не должны обнаруживаться в установленной массе (объеме) ЛС.



Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Валидация микробиологических методов контроля (микробиологической чистоты и стерильности) - минимально статистически подтвержденная пригодность методики, которая проводится на **трех различных сериях препарата** с учетом всех возможных факторов влияния на достоверность результатов экспериментальных исследований (питательные среды, растворы, персонал).

Поэтому валидационные исследования в отношении определения микробиологической чистоты и стерильности проводят:

- **на трех различных сериях препарата**
- **трех разных партиях питательных сред**
- **с привлечением трех специалистов, для исследования каждым из них по одной серии препарата**
- **в разные дни (желательно).**

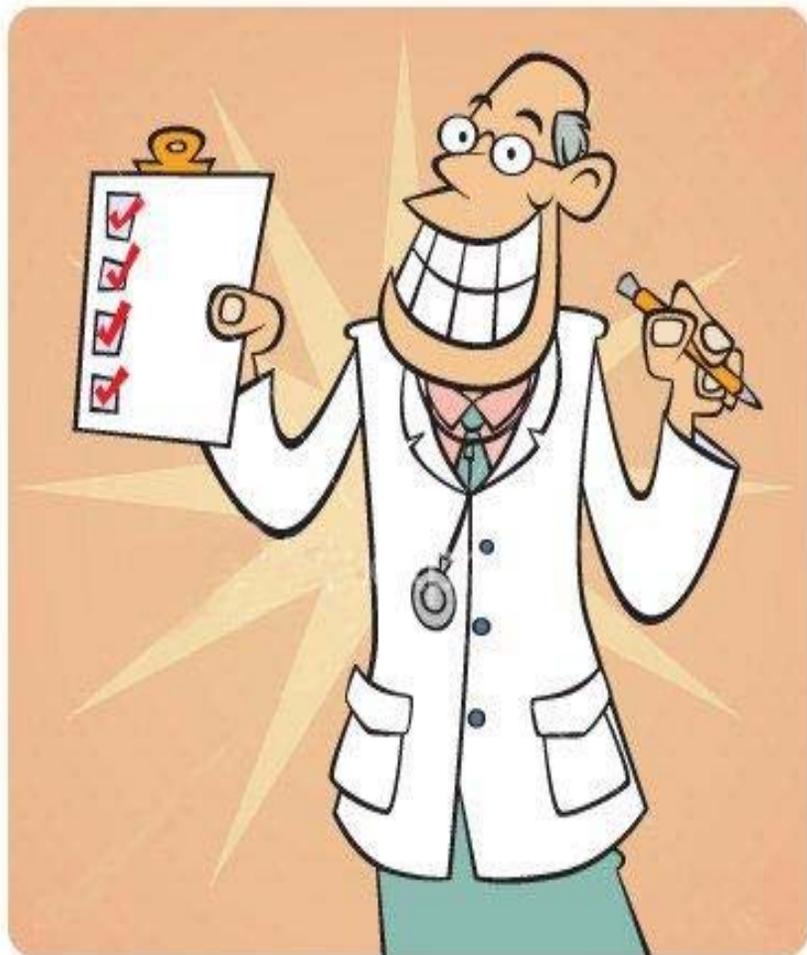
Методика определения качества лекарственных средств по микробиологическим показателям считается валидной, если для трех различных серий препарата, на трех разных партиях питательных сред, у трех разных специалистов пригодность методики была подтверждена.

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов

Пригодность методики испытания:

1. Использование фармакопейных тест-микроорганизмов и подготовка их в соответствии с фармакопейными требованиями.
2. Подготовка образца - проводится аналогичным образом, как для испытаний микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств или стерильности.
3. Соблюдение условий приготовления питательных сред, проверка их ростовых, индикаторных и ингибирующих свойств (для каждой серии).
4. Проверка наличия/отсутствия антимикробного действия (среднее количество КОЕ на чашках с ЛС должно отличаться не более чем в 2 раза от количества КОЕ в контроле).
5. Нейтрализация антимикробного действия подходящим образом.
6. Предварительная оценка эффективности и безвредности инактиваторов и ПАВ.
7. Проведение контроля (рост культуры на питательной среде без ЛС) и отрицательного контроля (использование для инокуляции стерильного растворителя).
8. Демонстрация возможности обнаружения микроорганизмов-контаминантов в выбранных условиях проведения эксперимента.

Лекция 12. Валидация методов контроля качества лекарственных препаратов



Каждое отдельное исследование оформляется в виде протокола.

Основные требования к протоколам:

- должны содержать информацию об условиях, в которых проводились испытания;
- должны в полном объеме содержать первичные данные испытаний;
- должны последовательно отображать ход эксперимента.