

## ЗАПРОВАДЖЕННЯ В УКРАЇНІ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК GxP ЯК ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

**GxP (Good x Practice)** – це загальний термін, який використовується для визначення ефективних практик якості (керівних принципів і правил) в багатьох сферах, в тому числі і у фармацевтичній, де «х» є символом для змінної.

GxP базується на керівництвах, які охоплюють всі етапи життєвого циклу лікарського засобу від його розробки, закупівлі сировини, матеріалів та їхнього контролю через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу до перевірки якості кінцевого продукту і контролю реалізації кінцевому споживачу. Метою GxP є забезпечення населення якісними лікарськими засобами, що не в останню чергу зумовлюється обов'язковим протоколюванням кожної дії, яка вчиняється з препаратом.

В Україні Належні практики запроваджуються на рівні стандартів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України). Для їх розробки як основа використовуються міжнародна практика, а саме: директиви ЄС і ВООЗ.

Ще у 2004 році на рівні постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) було затверджено вектор розвитку фармацевтичної галузі України у напрямку поступового запровадження окремих керівництв, зокрема, належної виробничої, дистрибуторської, лабораторної та клінічної практик. Однак це далеко не вичерпний перелік сфер, у яких зазвичай затверджуються керівництва.

**КОМПЛЕКС НАЛЕЖНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАКТИК (СТАНДАРТІВ)** — сукупність правил з організації виробництва, зберігання й контролю якості лікарських препаратів, їх оптової та роздрібної реалізації, а також з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень і клінічних випробувань; інженерно-технічного забезпечення виробництва, добросовісного подання інформації про ЛП та створення адекватної потребам суспільства фармацевтичної освіти. До цієї групи стандартів фармацевтичного управління відносять:

Позначення	Назва	Характеристика
GMP (Good Manufacturing Practice )	Належна виробнича практика	сукупність правил з організації виробництва і контролю якості, яка є елементом системи забезпечення якості, що забезпечує стабільне виробництво лікарських засобів відповідно до вимог технологічної нормативної документації (ТНД) та проведення контролю якості згідно з аналітичною нормативною документацією (АНД).
GCP (Good Clinical Practice)	Належна клінічна практика	сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування клінічних випробувань лікарських засобів, додержання яких забезпечує

		точність отриманих даних, захист прав осіб, які беруть участь у випробуваннях, конфіденційність даних про цих осіб
GPP (Good Pharmacy Practice)	Належна аптечна практика	сукупність правил і вимог до діяльності аптечних фахівців щодо зміцнення здоров'я і профілактики захворювань серед населення, відпуску хворим і використання ними рецептурних препаратів та самолікування, а також рекомендацій стосовно впливу на прописування і застосування ліків
GDP (Good Distribution Practice)	Належна практика дистрибуції	сукупність правил і вимог до дистрибуції, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів в процесі управління та організації їх оптової реалізації на усіх її етапах
GLP (Good Laboratory Practice)	Належна лабора–торна практика	укупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень, які є частиною доклінічного вивчення і клінічних випробувань лікарських засобів і які забезпечують якість, точність і повноту отриманих даних
GSP (Good Storage Practice)	Належна практика зберігання	Настанова GSP розроблена ВООЗ і містить вимоги до персоналу, приміщень, обладнання, повернення, відправлення, транспортування та відкликання продукції.
GEP (Good Engineering Practice)	Належна інженерна практика	сукупність правил і вимог з доброякісного інженерно-технічного забезпечення доцільних, економічно ефективних і належно документованих рішень щодо фармацевтичного виробництва.
GPP (Good Publication Practice)	Належна публіка–ційна практика	сукупність правил і вимог щодо добросовісної подачі інформації про лікарські засоби у біомедичних і фармацевтичних журналах, включаючи друковані, електронні видання, а також інших види усного чи письмового представлення наукових даних. Стосуються фармацевтичних підприємств чи інших комерційних організацій, які виступають як спонсори клінічних досліджень лікарських засобів, а також будь-яких організацій чи фахівців, зайнятих у підготовці публікацій, що спонсуються фармацевтичною галуззю
GPEP (Good Pharmacy Education Practice)	Належна практика фармацевтичної освіти	сукупність правил і вимог, дотримання яких забезпечує створення адекватної потребам суспільства системи безперервної фармацевтичної освіти і розвиток післядипломної спеціалізації фармацевтичних фахівців
GAMP (Good Automated Manufacturing Practice)	Належна практика автоматизо–ваного виробництва	сукупність правил і вимог з валідації автоматизованих систем для фармацевтичної промисловості

GRP (Good Regulatory Practice)	Належна регуляторна практика	Ця настанова призначена для забезпечення належних, гармонізованих з законодавством ЄС, підходів до нормативно-правового регулювання у сфері обігу лікарських засобів та використання у прийнятті ефективних механізмів регулювання
--------------------------------	------------------------------	--

Наразі з метою забезпечення контролю якості лікарських засобів наказом МОЗ України від 16 лютого 2009 р. № 95 затверджено також настанови:

- Управління ризиками для якості;
- Фармацевтична система якості;
- Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії;
- Фармацевтична розробка тощо.

У світі Належні практики використовуються на всіх етапах обігу лікарських засобів. На етапі розробки препаратів вивчається їх безпека і залежність ефективності від дози. Зокрема, під час доклінічних досліджень, які переважною більшістю проводяться на тваринах, необхідне дотримання правил **Належної лабораторної практики** (Good Laboratory Practice - GLP), що є сукупністю жорстких формалізованих стандартних операційних процедур. Ідея GLP вперше була запропонована Адміністрацією по харчовим і лікарським продуктам (FDA) ще у 1976 р. і досі не введена як системний підхід в Україні.

В українському законодавстві необхідність дотримання цих Належних практик закріплена наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Зокрема, планування, проведення та звітність клінічних випробувань, у тому числі досліджень з оцінки біоеквівалентності, здійснюються з дотриманням вимог та принципів GCP; лабораторія для проведення фармакокінетичних досліджень, що залучається до клінічних випробувань, повинна відповідати вимогам GLP.

Якщо лабораторія відповідає вимогам GLP та GCP, то результати, отримані при дослідженнях, визнаватимуться в усіх країнах, в яких прийнята така система. Це є вкрай важливим з огляду на те, що клінічні дослідження коштують дуже дорого в європейських країнах. Для того, щоб іноземні виробники зверталися до наших лабораторій, де дослідження коштували б дешевше при такій же якості робіт, на наш погляд, необхідно запроваджувати вказані практики в Україні.

## ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ.

**Валідація методу** за своєю сутністю є процес установлення аналітичних вимог та підтвердження того, що можливості даного методу відповідають поставленому завданню.

Невід'ємною частиною цього є оцінювання характеристик методу. Важливим моментом у даному визначенні є оцінювання придатності методу; у минулому валідація методу, як правило, була обмежена лише оцінюванням його характеристик.

**Верифікація** – це "надання об'єктивних свідчень того, що об'єкт відповідає встановленим вимогам", а валідація – це "верифікація, за якої встановлені вимоги відповідають конкретному застосуванню". Лабораторія може скористатися валідованою методикою, яка, наприклад, була опублікована як стандарт, або придбати для конкретного застосування готову вимірювальну систему у виробника. У обох випадках основну роботу з валідації вже було зроблено, але лабораторія все одно повинна підтвердити свою здатність застосовувати метод. Таке підтвердження є **верифікація**. Це означає, що потрібно виконати певні експерименти, які б показали, що метод нормально працює у лабораторії кінцевого користувача. Обсяг роботи, однак, імовірно буде значно менший у порівнянні з валідацією методу, розробленого в лабораторії.

**Валідація аналітичних методик** — це експериментальний доказ того, що методика придатна для вирішення передбачуваних завдань.

Випробування — це аналітична методика, описана в окремій статті, в сукупності з вимогами до одержуваних за нею результатів. Результатом проведення випробувань є відповідь на питання, чи відповідає цей лікарський препарат вимогам окремої статті. При контролі якості лікарських препаратів або контролі їх виробництва зазвичай мають справу з аналітичними випробуваннями, вимоги до результатів яких визначають критерії валідації. При проведенні валідації аналітичних методик лікарських препаратів передбачається, що аналітичне обладнання відповідає вимогам ДФУ. У разі, якщо цих вимог недостатньо, необхідна відповідна кваліфікація обладнання з уведенням додаткових вимог до АНД. Валідацію аналітичних методик проводять лише на атестованому та перевіреному обладнанні.

*Усі аналітичні методики і випробування, які входять до монографії чи АНД, мають бути валідовані.*

- Валідації аналітичних методик підлягають:
- випробування на ідентифікацію;
- кількісні випробування для визначення домішок;
- випробування на граничний вміст домішок;

- кількісні випробування для визначення діючої речовини та інших компонентів (напр. консервантів) у лікарських субстанціях і готових лікарських препаратів; зокрема.

Методики аналізу і випробування, які вже включені в окремі статті ДФУ, вважаються валідованими. У разі, якщо до АНД включається методика, яка не описана у ДФУ, необхідне проведення валідації у повному обсязі.

Якщо методика описана у ДФУ, то вимоги до її валідації при включенні до АНД визначають по-різному.

*Для субстанцій:* за наявності у виробника субстанції сертифіката відповідності монографії Європейської фармакопеї (ЄФ) валідація не потрібна. Якщо такий сертифікат відсутній, необхідно продемонструвати, що всі домішки (супутні домішки і залишкові кількості органічних розчинників) контролюються монографією ЄФ. Якщо це не так, то слід ввести додаткові випробування з відповідною валідацією.

*Для готових* лікарських препаратів. Валідацію аналітичних методик проводять в обмеженому обсязі, в її результаті необхідно продемонструвати, що для даного складу препарату і упаковки методики АНД дають коректні результати. Замість фармакопейних методик можуть використовувати альтернативні методики за умови, що вони дають еквівалентні результати. Обсяг валідаційних досліджень залежить від специфіки методу аналізу і конкретної методики. Наприклад, методика визначення сульфатної золи валідації аналітичної методики зазвичай не потребує. Водночас хроматографічні інструментальні методики потребують досить великого обсягу валідаційних досліджень. Якщо для фармакопейної методики немає необхідності у валідації, потрібно провести лише верифікацію методики, тобто експериментальне підтвердження того, що методика може бути коректно відтворена в лабораторному оточенні. При змінах у методиці може бути необхідною ревалідація (валідація в обмеженому обсязі).

### **Валідаційні характеристики і вимоги**

Набір досліджуваних валідаційних характеристик залежить від призначення аналітичної методики.

Типові валідаційні характеристики:

Специфічність	здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину у присутності інших компонентів, які можуть бути присутніми у зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладу, допоміжні речовини і т.д. Недолік специфічності випробування може бути компенсований іншим (іншими) додатковими випробуваннями.
---------------	--

Правильність	<p>характеризує ступінь відповідності між відомим справжніми значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за даною методикою. Застосування аналітичної методики до зразка з відомим ступенем чистоти; порівняння результатів аналізу, з результатами арбітражного методу, правильність і прецизійність якого відомі; висновок про правильність можна зробити після того, як установлені прецизійність, лінійність і специфічність. Подання даних.</p> <p>Правильність оцінюють не менше як для дев'яти визначень та не менш ніж для трьох різних концентрацій, охоплюючих увесь діапазон застосування, наприклад три концентрації і три визначення для кожної. Визначення мають включати усі стадії методики. Правильність виражають у відсотках знайденого значення від уведеної кількості або як різницю між середнім і справжнім значенням з урахуванням відповідних довірчих інтервалів.</p>
Прецизійність	<p>виражає ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того самого однорідного зразка. не менше дев'яти визначень, охоплюючих діапазон застосування методики (наприклад, три концент рації/три повтори) або не менше шести визначень для зразків із вмістом аналізованої речовини, близьким до номінального.</p>
Збіжність	<p>характеризує прецизійність методики при її виконанні в одних і тих самих умовах (зокрема, одним і тим самим аналітиком або групою аналітиків) протягом невеликого про міжку часу</p>
Внутрішньо–лабораторна прецизійність	<p>характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання і т.п.</p>
Відтворюваність	<p>характеризує прецизійність у міжлабораторному експерименті. Подання даних. Стандартне відхилення, відносне стандартне відхилення і довірчий інтервал.</p>
Межа виявлення	<p>для конкретної аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена (при цьому не обов'язково має бути визначене точне значення).</p>
Межа кількісного визначення	<p>для аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути кількісно визначена з потрібною правильністю і прецизійністю. Межа кількісного визначення є валідаційною характеристикою методик кількісного визначення малих концентрацій речовин у зразку і розглядається в основному при визначенні домішок і/або продуктів розкладання.</p>
Лінійність	<p>це здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку. Для підтвердження лінійності використовують не менше п'яти концентрацій. Інші підходи мають бути обґрунтовані.</p>
Діапазон	<p>інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями</p>

визначення аналітичної методики	(кількостями) аналізованої речовини у зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність.
Робасність	це здатність аналітичної методики не зазнавати впливу малих контрольованих аналітиком змін в умовах виконання методики. Робасність є показником надійності методики при її використанні у зазначених умовах.  Типові приклади параметрів, які вивчаються: — стійкість у часі аналітичних розчинів; — час екстракції. У разі рідинної хроматографії: — рН рухомої фази; — склад рухомої фази; — колонки (різні серії і/або постачальники); — температура; — швидкість рухомої фази. У разі газової хроматографії: — колонки (різні серії і/або постачальники); — температура; — швидкість газу-носія

Таблиця 2

**Валідаційні характеристики, які розглядаються  
для різних випробувань і методик**

Типи аналітичних методик				
Характеристики	Ідентифікація	Випробування на домішки		Кількісне визначення
		Кількісні	Граничні	
Правильність	-	+	-	+
Прецизійність				
Збіжність		+	-	+
Внутрішньо-лабораторна		+*	-	+*
Специфічність**	+	+	+	+
Межа виявлення	-	-***	+	-
Межа кількісного визначення	-	+	-	-
Лінійність	-	+	-	+
Діапазон застосування	-	+	-	+

Примітка: «-» — характеристика, що зазвичай не досліджується; «+» — характеристика, що зазвичай досліджується; \*у тих випадках, коли проводять дослідження відтворюваності,

дослідження внутрішньолaboratorної точності не вимагається; \*\*недолік специфічності випробування можна компенсувати іншим (іншими) додатковим випробуванням; \*\*\*може бути потрібним у деяких випадках (наприклад коли межа визначення і нормована межа вмісту визначуваної домішки близькі).

### Правильність і прецизійність



### Документи з валідації аналітичних методик

Валідація аналітичних методик — невід’ємна частина Належної виробничої практики (GMP). Усю роботу з валідації аналітичних методик слід проводити структурованим шляхом відповідності з документованими процедурами для демонстрації того, що поставлених завдань було досягнуто. Найважливішим аспектом проведення валідації аналітичних методик згідно з GMP є належна система документації.

При вивченні валідації аналітичних методик зазвичай оформляють такі документи:

- план проведення валідації,
- протокол валідації,
- звіт про відхилення (якщо потрібно),
- звіт з валідації,
- протокол передачі методики (якщо валідацію проводять не в тій лабораторії, в якій буде виконуватися аналіз).

Проведення валідації має бути заплановане у валідаційному майстер-плані. Отримані експериментальні дані документують згідно з протоколом валідації і порівнюють з установленими критеріями. Первинні дані мають бути відповідним чином документовані й доступні за вимогою, оскільки вони можуть бути необхідні при інспектуванні.



**Протокол валідації** — письмовий план, в якому встановлено, як проходитиме валідація, включаючи валідаційні характеристики, критерії, устаткування і точки прийняття рішення про прийнятність одержаних результатів.

Завершенням валідації аналітичних методик є оформлення письмового звіту *про валідацію* із зазначенням дати проведення обробки даних, аналізу і висновків за одержаними результатами у порівнянні з критеріями (результати мають відповідати критеріям і поставленому завданню). У разі потреби може бути проведене додаткове дослідження.

Після отримання позитивних результатів звіт про валідацію аналітичних методик затверджують, зазначивши дату із підписом. Звіт включає заголовок, мету проведення, посилання на протокол, подробиці про матеріали, що використовуються, опис аналітичного устаткування, програм і циклів (якщо застосовані), деталі аналітичної методики (умови виконання аналізу, налагодження приладів, попередження, інформація про реактиви і стандартні зразки, верифікація — перевірка придатності аналітичної системи), розрахункові формули і статистичні процедури.

На підставі цього звіту може бути підготовлена скорочена версія для супроводу реєстраційного досьє. Проведення В. потребує значних затрат часу, коштів, залучення різних спеціалістів. Загальний обсяг валідаційних документів за АНД (до яких обов'язково включаються первинні дані) може сягати декількох сот сторінок.

### **Відповідальні особи**

Організація проведення валідації аналітичних методик може бути здійснена різними способами, наприклад за такою схемою.

На підприємстві призначають валідаційну групу і валідаційний комітет з організації валідації. Валідаційна група відповідає за затвердження (чи незатвердження) протоколів валідації аналітичних методик і дає остаточні рекомендації щодо результату валідації, планів її проведення і затвердження звітів і рекомендацій валідаційного комітету. До валідаційного комітету повинен входити співробітник, відповідальний за проведення валідації та відповідальна особа з лабораторії контролю якості, яка має гарантувати, що методи випробувань, які використовуються для контролю якості, валідовані. Валідаційний комітет зобов'язаний звітувати перед валідаційною групою з виконання запланованих робіт.

Валідація аналітичних методик — обов'язковий елемент програми забезпечення якості, у зв'язку з чим вся документація з валідації узгоджується і затверджується службою якості.

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ

1. **Настанова Eurachem "Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань"**: за ред. Б. Магнуссона та У. Ернемарка: переклад другого видання 2014 р. — К.: ТОВ "Юрка Любченка", 2016. - 92 с
2. **Термінологія аналітичного вимірювання. Вступ до VIM 3**: за ред. В. Барвік та Е. Прічард: переклад першого видання настанови Eurachem 2011 р. — К.: ТОВ "Юрка Любченка", 2015. — 82 с.