



И.М. Кейтлин, А.В. Мазулин

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК. СООБЩЕНИЕ 1

Запорожский Государственный медицинский университет

Ключові слова: валідація, мета, рекомендації, протокол валідації, валідаційний звіт, етапи валідації.

Ключевые слова: валидация, цель, рекомендации, протокол валидации, валидационный отчет, этапы валидации.

Key words: validation, goal, recommendations, validation protocol, validation report, validation stages.

Дано визначення валідації аналітичних методик, описана мета валідації аналітичних методик, дані рекомендації по організації процесу валідації, структура валідаційного протоколу та звіту, процеси, які підлягають валідації. Матеріал може бути використаний в системі післядипломної освіти.

Дано определение валидации аналитических методик, описана цель валидации аналитических методик, даны рекомендации по организации процесса валидации, структура валидационного протокола и отчета, процессы, подлежащие валидации. Материал может быть использован для обучения в системе последипломного образования.

The determination of validation of analytical methods was given. There was described the goal of validation of analytical methods. The recommendations of organization of validation process, the structure of validation protocol and validation report, the processes for validation were proposed. The material may be used for the learning in the system of postgraduate education.

Для того чтобы аналитическая методика заняла достойное место в системе обеспечения качества, соответствовала своему назначению, то есть гарантировала достоверные и точные результаты анализа, предусмотренная процедура валидации аналитических методик.

Валидация аналитического метода - это процедура, используемая для доказательства, что выполнение характеристик аналитической методики (метода) соответствует требованиям для данного метода. Необходимость валидации всех аналитических методик не вызывает сомнений — это один из элементов валидации всего процесса производства лекарств. Кроме этого, с практической точки зрения, валидация аналитических методик дает ряд существенных «вторичных» полезных эффектов.

Во-первых, при проведении валидации в процессе разработки новых методик можно своевременно выявить их недостатки и на ранних стадиях существенно улучшить методику. Во-вторых, при грамотной и качественно выполненной работе появляется уверенность и в методике, и в качестве анализируемого препарата. В-третьих, в процессе валидации обязательно принимают практическое участие различные аналитические лаборатории.

Практика валидационных экспериментов дает понимание сути методики и осознание необходимости строгого соблюдения ее параметров. В результате, при последующей эксплуатации валидированной методики значительно снижается вероятность ошибок.

Мировая история GMP насчитывает уже почти 40 лет. Международная документальная база по валидации методик хорошо развита. В первую очередь это нормативные документы — статья Фармакопеи США «Validation of Compendial Methods», документы Международной Конференции по Гармонизации (ICH).

Они содержат, во-первых, четкое определение цели валидации методик, объект применения процедуры: «...методы испытаний, используемые для оценки соответствия фармацевтических продуктов определенным техническим требованиям (спецификациям)...». Определяется круг методик, которые необходимо валидировать (новые, или измененные, представляемые на утверждение), и какая дополнительная информация должна представляться совместно с методикой при ее утверждении.

Далее в нормативных документах определяется процедура валидации, и расшифровываются аналитические параметры, по которым производится валидация методик. Для каждого аналитического параметра приводится как минимум один способ определения, оговариваются условия (минимальное количество экспериментов, способ расчета, выражения числового показателя того или иного параметра). При этом не устанавливаются критерии допустимых значений параметров (принцип разумно обоснованного подхода).

Документы ИСН, кроме вышеперечисленного, содержат подходы к методологии процесса валидации методик. Для практики валидации аналитических методик все же недостаточно только описания параметров, методологии их определений, способов выражения (то, что дают фармакопейные документы). Необходима также информация о том, как организовать процесс, оптимизировать исследование и выбирать числовые критерии, на каком этапе разработки методики проводить валидацию и т.д. В этом существенную помощь оказывают дополнительные официальные документы и публикации различных авторов и организаций.

Рекомендации по организации процесса валидации методик

На наш взгляд, интересны рекомендации по организации процесса валидации методик в целом.

1. Разработать протокол валидации или рабочий процесс для валидации, в котором определить приложение, цель и область метода, эксплуатационные параметры и критерий приемки, описать валидационные эксперименты.

2. Определить необходимые рабочие характеристики оборудования, квалифицировать материалы, например, стандарты и реактивы.

3. Исполнить эксперименты предвалидации, корректировать параметры метода или критерии приемки в случае необходимости.

4. Исполнить полные внутренние и внешние эксперименты валидации.

5. Разработать СОП (стандартную операционную процедуру) для рутинного выполнения метода, определить критерии для ревалидации.



6. Определить тип и частоту испытаний пригодности метода.

7. Документировать эксперименты и результаты валидации в отчете.

Протокол (план) валидации рекомендуется оформлять в форме подробной пошаговой инструкции. На первом этапе определяется область метода и критерии его валидации. Рабочие характеристики метода следует выбирать с учетом предназначения методики. Если нет или недостаточно информации относительно рабочих характеристик методики, рекомендуется доказать пригодность в начальных экспериментах. Таким образом, развитие метода и валидация — итеративный процесс (т.е. часто повторяющийся).

В официальной литературе нет рекомендаций по последовательности экспериментов валидации, и оптимальная последовательность может зависеть от метода непосредственно. Как один из вариантов может быть признана полезной следующая последовательность:

1. Постановка минимума требований для приемки метода (здесь же необходимо определить область применения методики, разработать план валидации с пошаговым планированием валидационных экспериментов).

2. Определение специфичности (селективности) метода.

3. Исследование линейности.

4. Установление правильности метода.

5. Определение диапазона метода.

6. Изучение воспроизводимости (Этап I, инструментальная и внутрилабораторная воспроизводимость).

7. Установление предела обнаружения и предела количественного определения (для методик определения примесей);

8. Изучение стабильности методики;

9. Исследование воспроизводимости (Этап II, промежуточная и межлабораторная воспроизводимость);

10. Изучение устойчивости метода.

В отчет о валидации методики обычно рекомендуется включать следующее:

— цель и контекст метода (область применения, процедура);

— тип анализируемых веществ и матрицы;

— детальную информацию о реактивах, эталонах и приготавливании контрольных (стандартных) образцов;

— процедуры для проверок качества стандартов и используемых реактивов;

— соображения безопасности;

— параметры метода;

— критические параметры, установленные при испытании прочности;

— перечень оборудования и его функциональных и эксплуатационных характеристик, например (для хроматографии), размеры ячейки, шум базовой линии, диапазон температур колонки;

— детали условия проведения экспериментов, включая подготовку пробы;

— процедуры вычислений и статистической обработки результатов;

— процедуры для контроля качества в процессе эксплуатации методики (например, испытания пригодности системы);

— графическую информацию, например хроматограммы, спектры и калибровочные кривые;

— пределы эксплуатационных данных для принятия метода;

— ожидаемую неопределенность результатов измерения;

— критерии для ревалидации;

— специалистов, которые разрабатывали и первоначально валидировали метод;

— резюме и заключения.

Большинство авторов практических рекомендаций по валидации методик сходятся во мнении, что необходимость валидации нужно осознать. Только сознательно и в полном объеме выполняемая работа по валидации методик дает желаемый результат. Тщательное выполнение валидации кажется утомительным, дорогостоящим и длительным занятием. Но многие исследователи уже убедились на практике, что количество времени и ресурсов, требуемых для решения проблем, возникающих впоследствии из-за недостаточно полно проведенной валидации, превышает все возможные затраты на организацию исчерпывающей валидации методики.

Составление протокола валидации методик — важная часть процедуры. На этом этапе планируется весь объем эксперимента, предусматриваются условия, определяются значения критериев валидации методик. Примерное содержание протокола:

- вводно-информационная часть (цель, предмет, ответственность, перечень используемой литературы, исполнители, информация о валидируемых методиках);

— методическая часть (условия пробоподготовки, проведения измерений, расчеты и статистическая обработка данных, определение аналитических параметров, исследуемых при проведении валидации);

— заключительная оценочная часть (критерии оценки, выводы, заключение, ревалидация).

Валидация является важной частью системы обеспечения и контроля качества. Валидация сама по себе не улучшает качества продукции, ее результаты могут либо повысить степень гарантии качества, либо указать на необходимость совершенствования условий производства. Каждое предприятие должно определить, какая работа по валидации необходима для доказательства того, что в каждом конкретном случае все критические параметры, использованные при производстве лекарственных средств, находятся под контролем.

Валидации подлежат:

- технологические процессы,

- аналитические методы,

- процессы очистки оборудования,

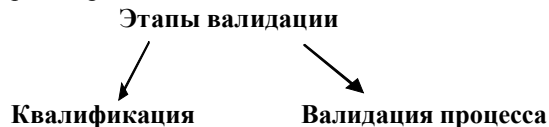
- процессы санитарной обработки помещений,

- технологическое и лабораторное оборудование,



- инженерные системы, влияющие на качество полупродукта и готового продукта,
- чистые помещения и зоны, «холодные» комнаты,
- компьютерные системы, связанные с процессом и контролем производства.

Валидация – это документированная процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будут приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.



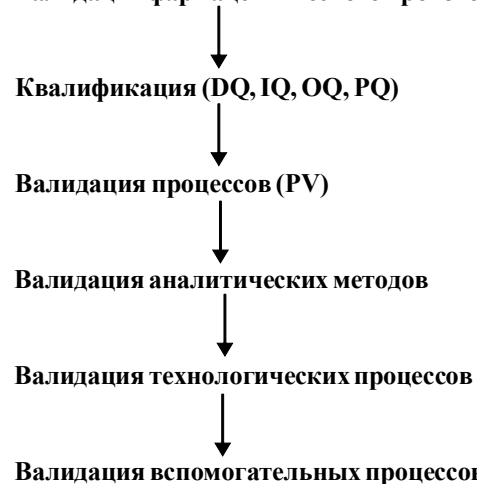
1 Квалификация (Qualification) – оценка и документированное подтверждение того, что проектная документация, оборудование, инженерные системы (объект квалификации) и другие условия производства способны обеспечить достижение ожидаемых и воспроизводимых результатов. Квалификация делится на следующие стадии: квалификация проектной документации (Design Qualification – DQ), квалификация монтажа (Installation Qualification – IQ), квалификация функционирования (Operation Qualification – OQ), квалификация эксплуатации (Performance Qualification – PQ).

2 Валидация процессов (Process Validation – PV) – проведение специально спланированных испытаний и подготовка письменного свидетельства, обеспечивающего высокую степень уверенности в том, что результатом производства будет выпуск продукции, соответствующей заранее определенным (специфицированным) характеристикам или требованиям качества. Валидация технологических процессов проводится с использованием образцов не менее трех серий реального продукта.

Сведения об авторах: Кейтлин И.М. - кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского государственного медицинского университета; Мазулин А.В. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес для переписки: Кейтлин Илья Михайлович 69035, г.Запорожье, проспект Маяковского 26, кафедра фармакогнозии. Тел. 8-(0612)-34-23-31. E-mail: Keytlin@list.ru

Схема этапов валидации Валидация фармацевтического производства



Валидация аналитических методов состоит в определении точности, воспроизводимости, чувствительности, межлабораторной воспроизводимости, линейности и других характеристик аналитических методов и подразделяется на:

1. Предварительный этап – квалификация лабораторного оборудования на стадиях IQ и OQ (при необходимости PQ).

2. Основной этап – валидация аналитического метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный стандарт Российской Федерации. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002.

2. The United States Pharmacopeia /The National Formulary XXVII./19. — 2004. — P. 2622—2625.

3. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICN Process on 6 November 1996 by the ICN Steering Committee.

4. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения: Методические указания. – М., 2001