

Сравнение подходов к валидации и верификации методик в лицензированных лабораториях по контролю качества ЛС

Сомов Дмитрий Владимирович





IX PAN-RUSSIAN
GMP CONFERENCE



MINISTRY OF INDUSTRY
AND TRADE OF RUSSIA



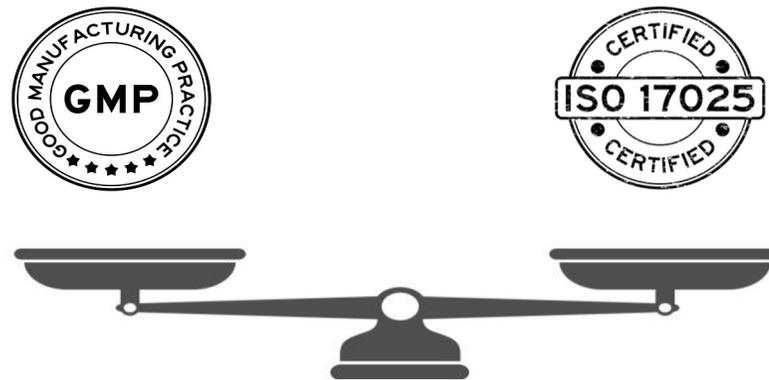
Comparison of approaches to the validation and verification of analytics in licensed laboratories for quality control of medicines

Dmitry SOMOV





- **Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 года N 77**, утверждающее правила надлежащей производственной практики в границах ЕАЭС (с изм. от 14.07.2021 № 65)
- **ГОСТ ISO/IEC 17025-2019** Межгосударственный стандарт.
Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий
- **Государственная Фармакопея РФ XV**: ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик; ОФС.1.1.0030 Перенос (трансфер) аналитических методик
- Рекомендация Коллегии ЕЭК от 08.06.2021 N 11 **"О Руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств"**



**Сфера деятельности
ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП»
Росздравнадзора**

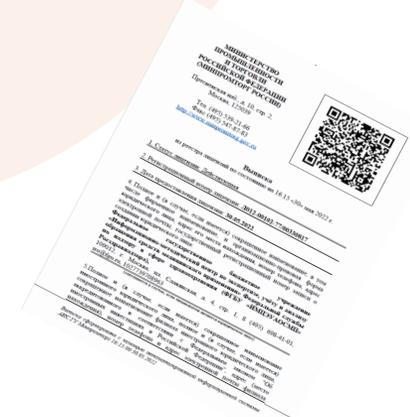
**Федеральный
государственный
контроль (надзор)**

**Испытания ЛС при
вводе в ГО**

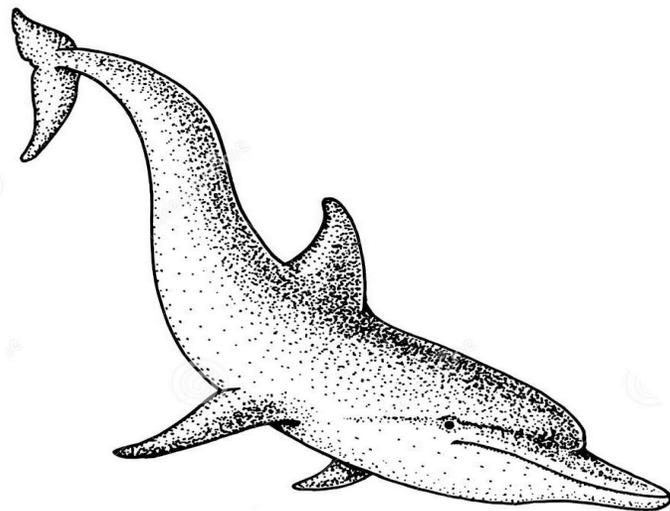
Другой контроль

ГОСТ ISO/IEC 17025

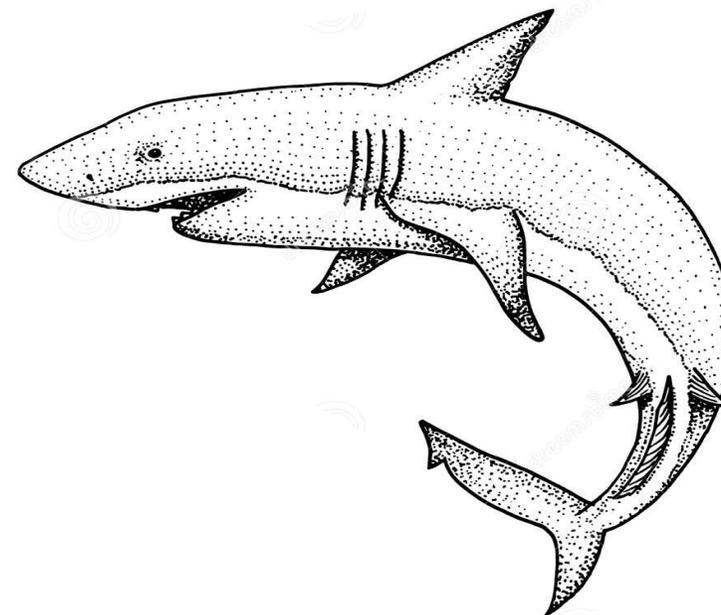
GMP



Высокая степень высокоуровневой унификации... (*GMP, ГОСТ 17025, ГОСТов серии ИСО 9000*) ... а также иных документов, посвящённых требованиям к функционированию систем менеджмента качества, дает возможность лабораториям, даже выбирая в качестве основного один из применимых стандартов, демонстрировать высокую степень соответствия требованиям иных стандартов.



vs





Annex 4

WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories

Май 2024

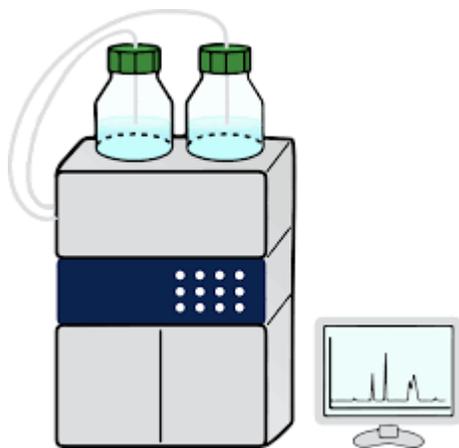
- 1.4 This guideline is consistent with the requirements of the *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products* (1) and international standard ISO/IEC 17025:2017 (2), providing detailed guidance for laboratories performing quality control testing of medicines.

TRS 1052 - Annex 4: WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories



<p>3.8 верификация (verification): Предоставление объективных свидетельств того, что данный объект соответствует установленным требованиям.</p> <p>Примечание 2 - Объектом может быть, например, процесс, методика измерения, материал, вещество или измерительная система</p> <p><i>Примечание 5 - Поверку не следует путать с калибровкой. Не каждая верификация является валидацией (3.9).</i></p>	<p>Верификация (оценка применимости) методики – экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для достижения тех целей, для которых она предназначена, и может быть корректно воспроизведена в условиях конкретной лаборатории. Методики, включенные в фармакопеи являются уже валидованными, для них требуется проводить верификацию</p>
<p>3.9 валидация (validation): Верификация (3.8), при которой установленные требования связаны с предполагаемым использованием.</p> <p>Пример - Методика измерения, обычно используемая для измерения массовой концентрации азота в воде, может быть валидована также для измерения массовой концентрации азота в сыворотке крови человека.</p>	<p>Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика, предназначенная для контроля качества лекарственных средств, пригодна для решения предполагаемых задач.</p>

**Метод-
специфичный
процесс**



**Объект-
специфичный
процесс**





Сфера деятельности
ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП»
Росздравнадзора

**Подтверждающий
контроль**

$$OK = N_{sp} + U$$

**Оценочный
контроль**

$$OK = N_{sp} - [\text{ошибка}]$$

Правила принятия решений - договорные



ГОСТ ISO/IEC 17025-2019: валидация – метод специфичный процесс. До внедрения методов в работу лаборатория должна подтвердить, что она может надлежащим образом применять выбранные методы, обеспечивая требуемое исполнение.

Лаборатория должна проводить валидацию нестандартных методов, методов, разработанных лабораторией, и стандартных методов, используемых за пределами их области применения или каким-либо иным образом модифицированных.

При внесении изменений в валидированный метод их влияние должно быть определено и, в случае если было установлено, что они оказывают влияние на первоначальную валидацию, должна быть выполнена новая валидация метода.

ГФ РФ XV ОФС.1.1.0012: Повторную валидацию методик проводят при:

- изменении технологии получения объекта анализа
- изменении состава лекарственного средства (объекта анализа)
- изменении ранее утверждённой методики анализа

Правила надлежащей производственной практики: валидация – объект специфичный процесс, который должен доказать, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

Лаборатория, которая использует методику испытаний и которая не выполняла ее первоначальную валидацию, должна верифицировать пригодность методики испытаний.



ВАЛИДАЦИЯ



Валидация аналитических методик – лицензионное требование

I. Основные требования

Глава 1. Фармацевтическая система качества

Контроль качества

1.9 ...

iii) методы испытаний должны пройти **валидацию**;

6.15. Методики испытаний должны быть **валидированными**.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза"



ВАЛИДАЦИЯ



Валидация аналитических методик – регистрационное требование

3.2.S.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции:
необходимо представить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля активной фармацевтической субстанции, обоснование выбора этих спецификаций, методик испытаний и их **валидации**;

3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ:

б) для каждого вспомогательного вещества должны быть представлены спецификации и их обоснование. Необходимо описать и должным образом **валидировать** аналитические методики, используемые для контроля их качества;

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях (при выпуске лекарственного препарата и в течение его срока годности (срока хранения) на основании проведенных испытаний стабильности лекарственного препарата) с обоснованием выбора показателей качества, методик испытаний и **валидации этих методик**.

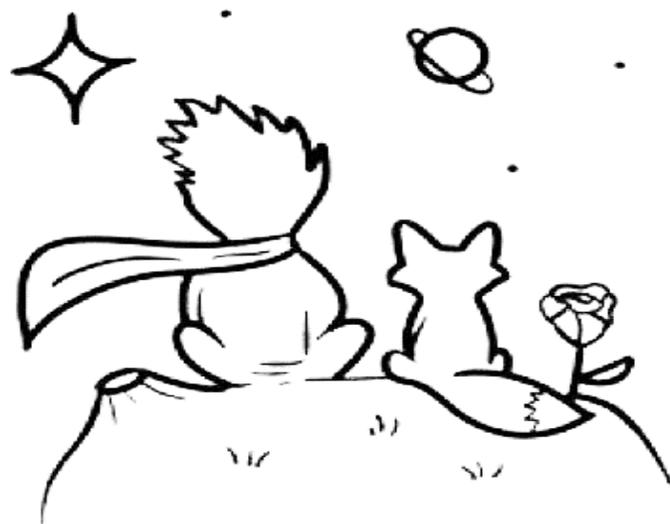
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"



ОТВЕТСТВЕННОСТЬ



26.1) держатель или владелец регистрационного удостоверения лекарственного препарата - разработчик лекарственного средства, производитель лекарственных средств или иное юридическое лицо, обладающее правом владения регистрационным удостоверением, которые несут ответственность за качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата;



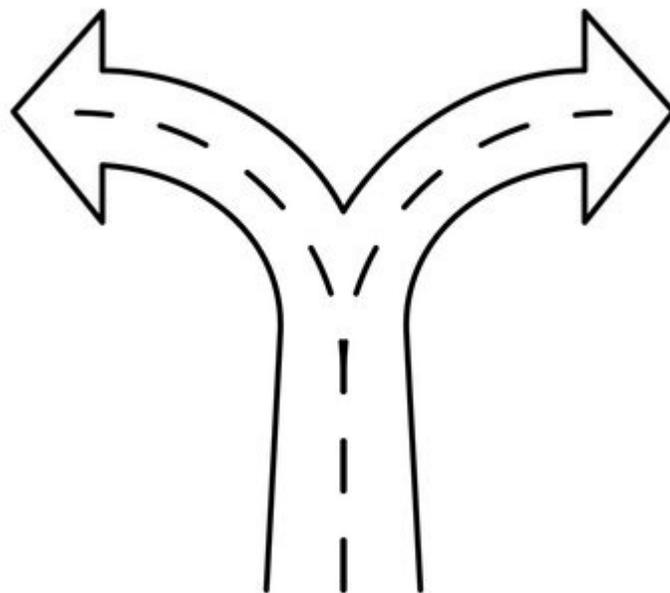
Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"



Передача методик



ВАЛИДАЦИЯ



ТРАНСФЕР





Валидация



Планирование валидации начинается с определения:

- Целей (получение документированного подтверждения пригодности методики для своего целевого назначения);

- Выбора оцениваемых характеристик и задач на основании этих характеристик:

Наименование характеристики	Основные типы методик				
	Испытание на подлинность	Примеси		Количественные определения	
		Количественные методики	Предел содержания	Основного действующего вещества, нормируемых компонентов	Действующего вещества в тесте «Растворение»
Специфичность ^{**)}	Да	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	***	Да	Нет	Нет
Предел количественного определения	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Аналитическая область	Нет	Да	Нет	Да	Да
Линейность	Нет	Да	Нет	Да	Да
Правильность	Нет	Да	*	Да	Да
Прецизионность:					
– повторяемость (сходимость)	Нет	Да	Нет	Да	Да
– промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Устойчивость (робастность)	Нет	*	*	*	*

^{*)} может определяться при необходимости;

^{**)} отсутствие специфичности одной аналитической методики может быть компенсировано использованием другой аналитической методики;

^{***)} может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел обнаружения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).



Валидация



По результатам оформляются **Протокол и Отчет валидации**

Протокол включает в себя:

- описание валидируемой методики;
- причину валидации;
- поставленные цели;
- оцениваемые характеристики с установленными требованиями;
- описание испытываемых и стандартных образцов,
- описание оборудования, реактивов и материалов;
- резюмирующее описание выполненных работ по каждой оцениваемой характеристике и вывод;
- общее заключение по валидации

Отчёт должен описывать проведение всех выполненных испытаний и давать картину прослеживаемости, включать все расчёты, включая статистические, а также первичные данные



Трансфер аналитических методик



По итогам выполненных работ по переносу методики должны быть оформлены *Протокол трансфера* и *Отчет о трансфере*, подробно описанные в ОФС.1.1.0030 «Перенос (трансфер) аналитических методик»

Протокол трансфера – документ, содержащий информацию о целях, задачах, области применения, процедуре трансфера, включая перечень аналитических методик, критерии их приемлемости, и выражающий согласованность между сторонами в отношении выполняемых требований и их ответственность.

Отчёт о трансфере – документально оформленный краткий обзор специфического проекта по трансферу, описывающий процедуры, в соответствии с которыми осуществлялся трансфер, критерии приемлемости, полученные результаты и выводы, а также любые отклонения с оценкой их критичности для качества лекарственного средства.



Примеры из практики

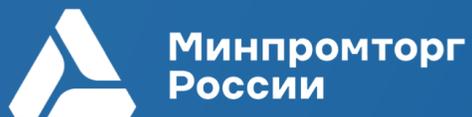


- Валидация определения показателя «Количественное определение Натрия» в субстанции высокомолекулярного гепарина методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС). План валидации и развернутое техническое задание предоставлял заказчик
- Определение показателя «Специфическая активность» в таблетках и спреях в ЛП лизоцима методом кинетической турбидиметрии с клетками *M.lysodeikticus*. План валидации и развернутое техническое задание предоставлял заказчик
- Разработка и валидация аналитической методики определения показателя «Подлинность» рекомбинантного фермента методом капиллярного электрофореза. План валидации и развернутое техническое задание разработаны исполнителем
- Проведение дополнительных этапов валидации определения «Чистоты» рекомбинантного стимулятора гемопоэза для получения данных по воспроизводимости (межлабораторная прецизионность), устойчивости и определению предела обнаружения на альтернативном оборудовании от лаборатории производителя с подготовкой развернутого отчёта

Спасибо за внимание!

**Сомов Дмитрий Владимирович
Врио генерального директора
ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора**

ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ