С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
модуль «Фармацевт - технолог»

СӘТІН МӘДИНА ҚАЛДЫБАЙҚЫЗЫ
СЕРИКОВА АСЕМ САРСЕНБЕКОВНА

ВЕРИФИКАЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК (ВФМ)

5В074800 - «Технология фармацевтического производства»

Проверила: Ибрагимова Л.Н.

Алматы 2017

Содержание

- ✔ **Нормативная база**
- ✔ **Понятие о ВФМ**
- ✔ **Цели, задачи и область применения ВФМ**
- ✔ **Осуществление ВФМ**
- ✔ **Заключение**

- **Верификация** — это подтверждение соответствия конечного продукта предопределённым эталонным требованиям.
- Валидация - подтверждение на основе предоставления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены.
  Верификация - подтверждение на основе предоставления объективных свидетельств того, что установленные требования выполнены.

Нормативная база

Требования GMP

GMP EU, пункт 6.15 (действующая версия с 01.10.2014):

«Методики испытаний должны быть валидированы. Лаборатория, использующая методику испытания и не проводившая ее валидацию, должна верифицировать пригодность этой методики»

Фармакопейные требования

- **U.S. Pharmacopeia 39 National Formulary 34 Volume I, Pages 1162-1163 General chapter «Verification of Compendial Procedures» <1226>**

- **Государственная фармакопея Республики Казахстан 2-ое издание (ГФ РК 2.0), том II Общая монография «Верификация фармакопейных методик» <1226>**

Определения

Верификация

Оценка возможности использования методики по назначению в реальных условиях ее применения к лекарственному средству (активной субстанции и/или лекарственному препарату)

Валидация

Экспериментальное доказательство пригодности методики для решения предполагаемых задач

Фармакопейные методики (ФМ) валидированы!

Пользователи ФМ не должны проводить их валидацию, если они впервые применяются в их лабораториях, однако они должны установить и документировать пригодность этих методик в реальных условиях испытания данного лекарственного средства

Цели и задачи ВФМ

Цель

Подтверждение пригодности ФМ для испытания лекарственного средства

Задачи

- **Подтверждение пригодности условий определения**
- **Определение и оценка рабочих аналитических характеристик верификации**
- **Установление факторов, влияющих на рабочие аналитические характеристики верификации (вспомогательные вещества, профиль примесей и др.)**

Область применения ВФМ

Для каких методов?

- Титриметрия
- Хроматография
- Спектрофотометрия

Для каких показателей качества?

- Идентификация
- Родственные примеси
- Количественное определение

При каких условиях?

- Если ФМ впервые выполняется в лаборатории
- Если ФМ впервые применяется к фармакопейным объектам испытания

ФМ, не требующие верификации

- **Основные ФМ:**

  - методики мокрой химии

  (например, определение кислотного числа, воды),

  - простые инструментальные определения

  (например, измерение pH)

  - определение потери в массе при высушивании;

  - определение остатка после прокаливания

  - определение тяжелых металлов и др.

- **Повседневно выполняемые ФМ (рутинные)**

Верификация микробиологических методик

ГФ РК & Европейская фармакопея

2.6.1. Стерильность

2.6.12. Микробиологические испытания нестерильных продуктов: общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов

2.6.13. Микробиологические испытания нестерильных продуктов: испытание на определенные микроорганизмы

2.6.31. Испытание микробиологической чистоты лекарственных растительных препаратов для орального применения и экстрактов, используемых для их получения

2.7.2. Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом

5.1.9. Руководство по использованию испытания на стерильность

Фармакопея США

<51> Испытания антимикробной активности

<61> Микробиологическая оценка нестерильных продуктов: перечень микробиологических испытаний

<62> Микробиологическая оценка нестерильных продуктов: испытания на определенные микроорганизмы

<71> Испытания стерильности

<1227> Валидация микробиологичес-кой открываемости в фармакопейных объектах

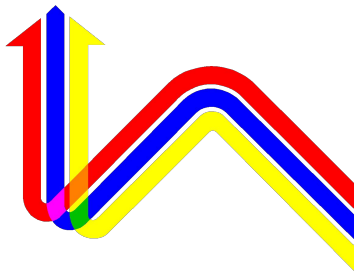
ВФМ

должна проводиться пользователем так, чтобы ее результаты обеспечивали уверенность в правильности выполнения методик

Масштабы осуществления ВФМ

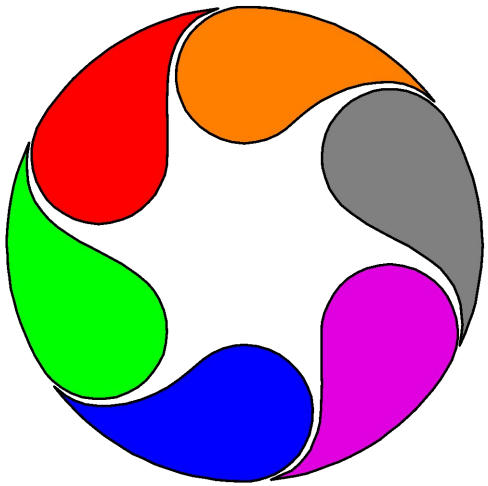
Факторы влияния

- Уровень подготовленности, знания и опыт пользователя
- Тип методики (испытание, метод)
- Оборудование или измерительные приборы
- Испытуемый(ые) материал(ы)
- Конкретные этапы методики



Верификационные требования

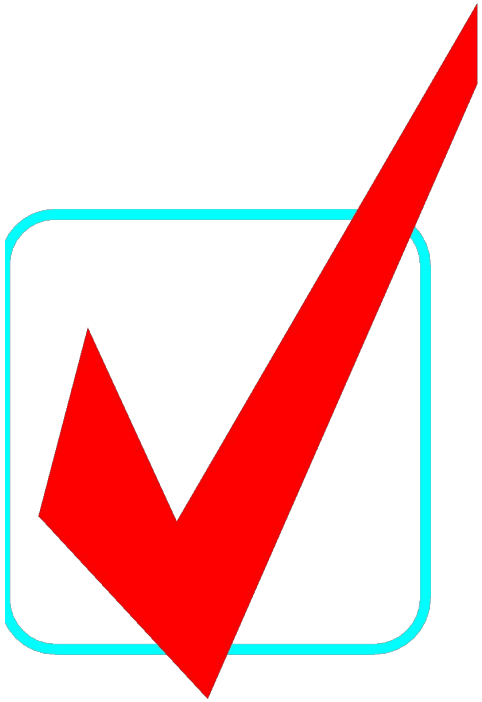
должны быть основаны на оценке сложности методики и материала, к которому применяется методика



Осуществление ВФМ

- **ВФМ не требует полной ревалидации ФМ**
- **ВФМ предусматривает оценку отдельных рабочих аналитических характеристик, приемлемых для данной ФМ**
- **ВФМ учитывает путь синтеза активной субстанции, технологию производства лекарственного препарата**
- **ВФМ включает оценку таких факторов, как влияние вспомогательных веществ на величину открываемости, пригодность хроматографических условий и колонки, приемлемость сигнала детектора и др.**
- **Повторная ВФМ не предусматривается нормативными требованиями**
- **ВФМ требует документирования (протокол, отчет)**

Верификация
является
более
предпочтительной,
чем повторение
процесса валидации



Валидационные и верификационные требования к методикам ЖХ

(количественное определение активного вещества в лекарственном препарате)

Рабочие аналитические характеристики	Валидация	Верификация
Правильность	+	**Допускается**
Точность (Прецизионность)	+	+
Специфичность	+	+
Предел обнаружения	–	–
Предел количественного определения	+	–
Линейность	+	–
Диапазон применения	+	–

Специфичность как ключевой параметр в ВФМ

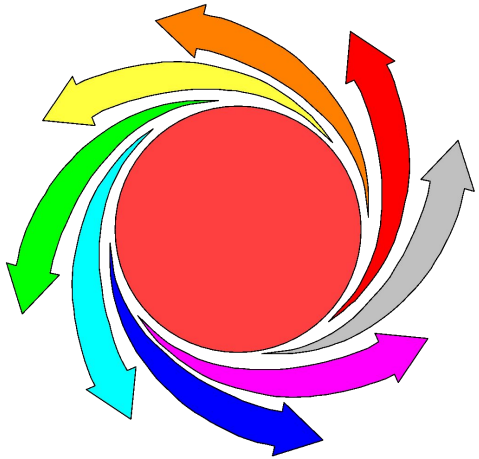
Что влияет?

- Различный профиль примесей в активных субстанциях разных производителей, не соответствующий ФМ
- Значительное отличие вспомогательных веществ в лекарственных препаратах разных производителей
- Возможное образование вспомогательными веществами примесей, не определяемых ФМ
- Возможное экстрагирование веществ из материала контейнера

Как подтверждается?

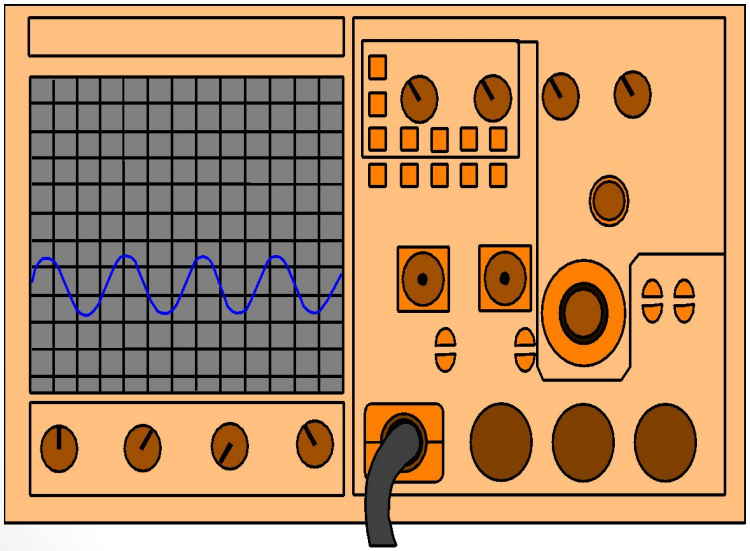
- Соответствием требованиям для коэффициента разделения в хроматографических ФМ при проверке пригодности системы
- Проведением испытаний с плацебо

Сначала
проводят проверку пригодности хроматографической системы и проверяют соответствие полученных результатов требованиям пригодности,
затем в случае соответствия - испытания по ФМ
(не наоборот!)



Дополнительные характеристики при ВФМ

Определение примесей



- **Предел обнаружения**
- **Предел количественного определения**
- **Точность (прецизионность)**

Неудовлетворительные результаты ВФМ

ФМ не может считаться пригодной для применения к испытуемому в данной лаборатории объекту

Разработка и валидация альтернативной методики (АМ)

Обоснование включения АМ или замена ею действующей ФМ

Заключение

- **ВФМ должна осуществляться в соответствии с требованиями GMP и фармакопей**
- **Сведения об осуществлении ВФМ должны быть отражены в регистрационном досье заявленного лекарственного средства**
- **Сведения об осуществлении ВФМ должны быть представлены при оценке условий производства в процессе выполнения экспертных работ при государственной регистрации лекарственного средства**

Библиография

- dari.kz
- pharmagroup.ee
- www.gmpua.com
- Стандарт GMP - надлежащая производственная практика
- Государственная Фармакопея РК