



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
модуль «Фармацевт - технолог»

СӘТІН МӘДИНА ҚАЛДЫБАЙҚЫЗЫ
СЕРИКОВА АСЕМ САРСЕНБЕКОВНА

ВЕРИФИКАЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК (ВФМ)

5B074800 - «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 predetermined 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** **Общая**
2-ое издание (ГФ РК 2.0), том II
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 микробиологической открываемости в фармакопейных объектах

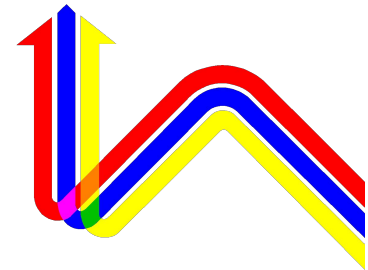
ВФМ

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

Масштабы осуществления ВФМ

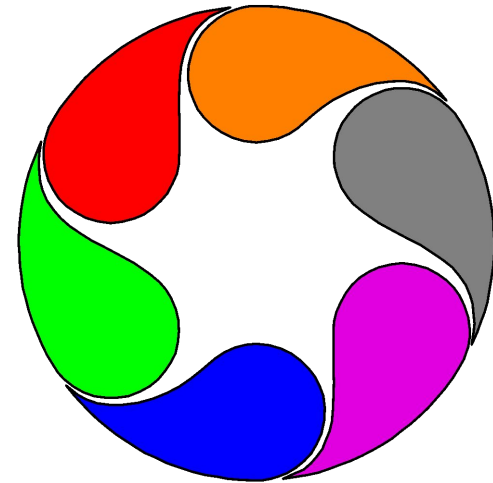
Факторы влияния

- 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

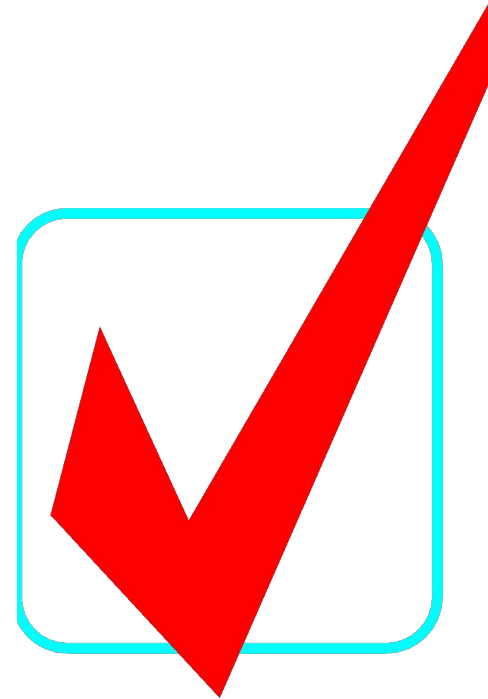
является

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

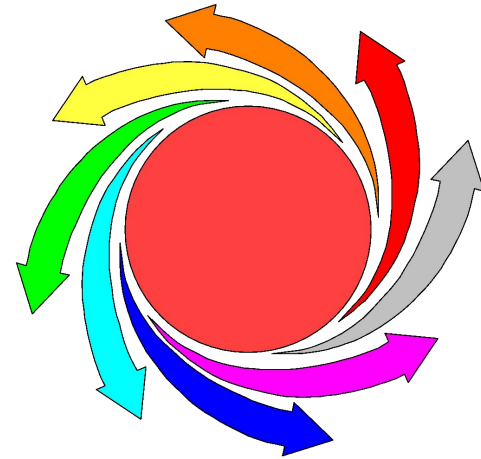
Что влияет?

- ❑ 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?

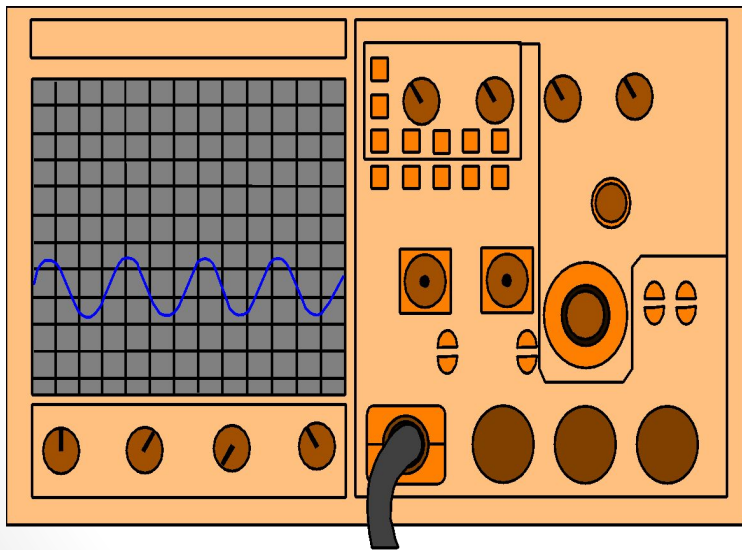
- ❑ Соответствием требованиям для коэффициента разделения в хроматографических ФМ при проверке пригодности системы
- ❑ Проведением испытаний с плацебо

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 испытываемому
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