

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Навчальний посібник  
до самостійної роботи  
провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»  
Частина II*

Запоріжжя  
2017

УДК 615.2.07(075.8)

Б 48

*Затверджено Центральною методичною радою  
Запорізького державного медичного університету та  
рекомендовано для використання у освітньому процесі  
(протокол № 1 від «28» вересня 2017 р.).*

**Автори:**

*Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан*

**Рецензенти:**

*І. В. Бушуєва*, доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ Запорізького державного медичного університету;

*К. П. Шабельник*, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Берест Г. Г.**

Б 48

Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навч. посіб. до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» : у 4-х ч. Ч. II / Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 96 с.

Пропонований навчальний посібник складений відповідно до робочої програми «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» для належної організації самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» під час очного періоду первинної спеціалізації (інтернатури). У посібнику подана інформація щодо валідації аналітичних методик аналізу лікарських засобів, реєстрації лікарських засобів та ліцензування лікарських засобів у країнах Європейського Союзу, сертифікації фармацевтичної продукції та систем якості в Україні, а також історії створення сучасної системи контролю якості лікарських засобів в Україні.

Посібник призначений для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація», які навчаються на очному циклі інтернатури.

УДК 615.07(075.8)

© Г.Г.Берест, І.А.Лукіна, О.А.Бігдан, 2017  
© Запорізький державний медичний університет, 2017

## ЗМІСТ

1. Вступ	4
2. Історія створення сучасної системи контролю якості лікарських засобів в Україні	5
3. Реєстрація лікарських засобів. Ліцензування лікарських засобів в ЄС	31
4. Сертифікація фармацевтичної продукції та систем якості в Україні	48
5. Валідація аналітичних методик аналізу лікарських засобів	74
6. Рекомендована література	93

## ВСТУП

Метою навчання в інтернатурі є підвищення рівня практичної підготовки випускників, їх професійної готовності до подальшої самостійної практичної діяльності в аптечній мережі, отримання необхідних навичок та умінь в обсязі кваліфікаційної характеристики провізора-інтерна і підготовки до атестації як провізора-спеціаліста.

До складу другої частини навчального посібника до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» увійшли теми, присвячені сучасному стану забезпечення якості лікарських засобів в Україні на всіх етапах їх існування та застосування. Розглянуті теми відповідають робочій програмі з дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» для первинної спеціалізації (інтернатури).

В навчальному посібнику розкриті питання щодо валідації аналітичних методик аналізу лікарських засобів, реєстрації лікарських засобів та ліцензування лікарських засобів у країнах Європейського Союзу, сертифікації фармацевтичної продукції та систем якості в Україні, а також історії створення сучасної системи контролю якості лікарських засобів в Україні. У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, основні навчальні питання та стислий інформаційний матеріал за ними. Більш повному засвоєнню матеріалу, що виноситься на самостійне опрацювання, та здійсненню контролю рівня засвоєних знань сприяє проробка тестових завдань до кожної теми. У посібнику наданий перелік рекомендованої літератури (нормативно-законодавчі документи, основна та допоміжна література), яку провізори-інтерни зможуть використовувати при вивченні дисципліни та при підготовці до занять.

**Тема:** **Історія створення сучасної системи контролю якості лікарських засобів в Україні.**

**Мета:** поглибити, узагальнити та систематизувати знання щодо етапів формування сучасної системи якості лікарських засобів в Україні

**Основні навчальні питання:**

1. Основні етапи забезпечення якості лікарських засобів в Україні.
2. Структура, завдання і функції Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками в Україні.
3. Структура, завдання і функції Державного експертний центру МОЗ України.
4. Розвиток сучасної системи якості лікарських засобів в Україні.
5. Проблеми сучасної системи якості лікарських засобів та варіанти їх вирішення.

**Інформаційний матеріал**

*Основні етапи забезпечення якості лікарських засобів в Україні.*

Головним аспектом, пов'язаним з обігом лікарських засобів, є забезпечення їх ефективності. Саме забезпечення контролю ефективності лікарських засобів є первинною задачею держави у фармацевтичній сфері. В українському законодавстві «ефективність лікарського засобу» кореспондує терміну «якість лікарського засобу». Відповідно до статті 1 Закону України «Про лікарські засоби», якість лікарського засобу – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством. З метою забезпечення ефективності (належної якості) лікарського засобу держава здійснює контроль протягом всього циклу лікарського засобу, починаючи з моменту його створення, виведення на ринок та протягом періоду його присутності на ринку.

Контроль якості лікарського засобу починається вже в ході його створення, а саме в процесі проведення клінічних випробувань. На цьому етапі контроль забезпечується шляхом ліцензування (або визначення державою) установ (клінічних баз), які можуть здійснювати клінічні дослідження, а також шляхом затвердження протоколу клінічних досліджень, контролю їх перебігу та затвердження результатів.

Однак, було б більш правильно першим етапом контролю якості лікарського засобу назвати його державну реєстрацію. В ході державної реєстрації лікарського засобу кожна держава, в особі її уповноважених органів, офіційно визнає той чи інший лікарський засіб таким, що відповідає встановленим вимогам якості, вирішуючи допустимість його широкого використання громадянами на її території.

Другим етапом контролю якості лікарського засобу є контроль в ході його застосування. На цьому етапі контрольні заходи спрямовуються у кількох напрямках:

- Контроль виробництва лікарських засобів;
- Контроль якості лікарських засобів під час їх ввезення на територію України;
- Контроль якості лікарських засобів в ході їх продажу кінцевим споживачам.

З метою забезпечення ефективного контролю якості лікарських засобів держави створюють спеціальні органи і служби, впроваджують відповідні контрольні процедури та нормативи.

В Україні, як і у більшості держав, механізм контролю якості лікарських засобів, як в ході їх реєстрації так і в ході їх обороту на території України, напрацьовувався роками.

З часів Радянського Союзу існувала жорстка вертикаль взаємовідносин між установами й організаціями, керівними органами, в том числі у фармацевтичній галузі, що входили до складу одного відомства. В повній

мірі це торкалось органів контролю якості лікарських засобів (ЛЗ). На регіональному рівні вони були представлені контрольно-аналітичними лабораторіями (КАЛ), які створювались аптечними управліннями. До їх завдань входили:

- науково-методичне керівництво контролем якості ЛЗ аптечного виготовлення та продукції, що надходить від постачальників;
- контроль якості медтоварів, які надходять на аптечні склади і галено-фасувальні лабораторії;
- організація внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗ та правильного їх зберігання в аптечних установах;
- організація, контроль та методичне керівництво роботою контрольно-аналітичних столів і кабінетів в аптеках;
- участь у проведенні планових наукових робіт;
- участь у нарадах, курсах і інших заходах з питань контролю якості ЛЗ.

В аптечних установах вводяться посади провізорів-аналітиків, які забезпечують контроль якості ЛЗ на місцях.

Очолювала систему контролю якості ЛЗ Державна інспекція, яка входила до складу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) на правах головного управління. Державна інспекція з контролю якості ЛЗ здійснювала покладені на неї функції як безпосередньо, так і через Державний науково-дослідний інститут по стандартизації і контролю якості ЛЗ, КАЛ аптечних управлінь, а також через відповідні лабораторії, конструкторські бюро промислових підприємств.

Нормативно-правове забезпечення організації контролю якості ЛЗ було сформоване у той же період Радянського Союзу і діяло на усій його території. Тому на початку 1992 року в Україні не існувало особистої правової та достатньої технічної бази для регулювання внутрішнього фармацевтичного ринку і організації відповідного державного контролю якості ЛЗ. Такий стан на початку формування незалежності України

ускладнювався тенденцією до роздержавлення аптечної мережі, коли значні потоки з просування ЛЗ почали проходити через недержавний сектор, де ще якість ЛЗ не гарантувалась.

Для подолання проблем необхідно було створювати особисту державну систему контролю якості ЛЗ в Україні. Фактично вона започаткувалась наказом МОЗ України від 15.09.1992 р. №134 «Про створення Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України».

*Структура, завдання і функції Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками та Державного експертного центру МОЗ України*

Першими кроками у формуванні державної системи контролю якості ЛЗ стало відпрацювання національного переліку заходів, покликаних регламентувати створення, аналіз, дослідження, впровадження у медичну практику та виробництво ЛЗ. З цією метою був прийнятий Закон України «Про лікарські засоби» (04.04.1996 р.). Пізніше підзаконним актом, а саме постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) №789 від 02.06.2003 р., у складі МОЗ було утворено урядовий орган – Державну службу ЛЗ і ВМП. Її завдання полягали у здійсненні контролю за дотриманням законодавства щодо забезпечення населення і закладів охорони здоров'я якісними, високоефективними, безпечними та доступними ЛЗ і ВМП, а також надання пропозицій до законодавства про їх обіг, зберігання, застосування, утилізацію.

За таких умов були окреслені конкретні завдання Державної інспекції з контролю якості ЛЗ МОЗ України. До них увійшли:

- координація і контроль роботи підпорядкованих структур;
- нагляд за обґрунтованістю приписів і рішень стосовно суб'єктів господарської діяльності (СГД);
- розробка форм обліку роботи і звітності; заслуховування звітів;



- атестація і акредитація КАЛ;
- державний контроль за СГД і якістю ЛЗ;
- вилучення з обігу недоброякісних ЛЗ;
- інспектування виробників;
- узагальнення результатів перевірок;
- впровадження позитивного досвіду;
- контроль за ввезенням ЛЗ на митну територію;
- оцінка ефективності організації системи контролю якості ЛЗ;
- затвердження інструкцій, пропозицій по вдосконаленню, скасуванню або обмеженню дії чи перегляду стандартів якості;
- здійснення методичної, інформаційної і консультативної роботи;
- атестація фармацевтичних кадрів;
- участь в розробці національних програм, планів науково-дослідних робіт;
- організація проведення перепідготовки спеціалістів з контролю якості ЛЗ;
- участь у співробітництві з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) з питань контролю якості ЛЗ та інші.

Підзаконодавчим актом стосовно контролю якості ЛЗ слугував також Порядок проведення державної реєстрації (перереєстрації) ЛЗ, який ухвалений КМУ постановою «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) ЛЗ і розмірів збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) ЛЗ» від 13.09.2000 р. № 1422, яка перезатверджена Постановою КМУ від 26.05.2005 р. №376.

Приймається до уваги керівництва досвід країн Європейського співтовариства (ЄС), їх законодавство з питань якості ЛЗ. Серед них, наприклад, Угода про партнерство і співробітництво між Україною і ЄС (РСА) від 16.06.1994 р., яка була ратифікована українським парламентом у

листопаді 1994 р. і набула чинності з 01.03.1998 р. Головне завдання – привести українську правову базу у відповідність з правовим полем ЄС.

Вже до 2002 р. діяло 27 територіальних державних інспекцій, Центральна лабораторія з аналізу якості ЛЗ, загальна кількість співробітників у системі складала біля 600 чоловік, в тому числі 11 кандидатів наук, 331 спеціалістів з вищою освітою.

На сьогодні важливим напрямком діяльності державної системи з контролю якості ЛЗ є урахування вимог належних виробничих і лабораторних практик, у яких передбачено комплекс заходів щодо створення та підтримки системи забезпечення якості підготовки персоналу, матеріально-технічного забезпечення, стану матеріально-технічної бази та ін.

Згідно з Указом Президента України за № 440/2011 від 08.04.2011р. центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Віце-прем'єр-міністра України - Міністра охорони здоров'я України в частині контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, що перебувають в обігу та/або застосовуються у сфері охорони здоров'я, дозволені до реалізації в аптечних закладах і їх структурних підрозділах, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами є *Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками* (далі Держлікслужба України).

Основними завданнями Держлікслужби є:

– реалізація державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також внесення Міністрові охорони здоров'я пропозицій щодо формування державної політики у зазначених сферах;

- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;
- технічне регулювання у визначених сферах;
- здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу.

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками відповідно до покладених на неї завдань:

1) узагальнює практику застосування законодавства з питань, що належать до її компетенції, розробляє пропозиції щодо вдосконалення законодавчих актів, актів Президента України, Кабінету Міністрів України, нормативно-правових актів міністерств та в установленому порядку подає їх Міністрові охорони здоров'я;

2) розробляє проекти державних цільових програм з питань здійснення контролю якості лікарських засобів і медичних виробів та здійснення контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, бере участь у забезпеченні виконання таких програм;

3) проводить галузеву атестацію лабораторій із здійснення контролю якості лікарських засобів;

4) проводить атестацію провізорів і фармацевтів;

5) формує та веде Реєстр осіб, відповідальних за введення в обіг медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro*;

6) видає суб'єктам господарювання ліцензії на виробництво лікарських засобів, імпорт таких засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптову та роздрібну торгівлю лікарськими засобами;

7) формує і веде ліцензійний реєстр видів господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарських засобів та забезпечує передачу відомостей до Єдиного ліцензійного реєстру;

8) відбирає в установленому порядку зразки лікарських засобів і медичних виробів для перевірки їх якості;

9) здійснює державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів на всіх етапах обігу, у тому числі правил здійснення належних практик (виробничої, дистриб'юторської, зберігання, аптечної);

10) здійснює контроль за дотриманням суб'єктами господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

11) здійснює державний ринковий нагляд за дотриманням вимог технічних регламентів щодо медичних виробів;

12) здійснює державний контроль за ввезенням на митну територію України лікарських засобів;

13) складає протоколи про адміністративні правопорушення та розглядає справи про адміністративні правопорушення у передбачених законом випадках;

14) надає обов'язкові для виконання приписи про усунення порушень стандартів і технічних умов, фармакопейних статей і технологічних регламентів, а також про усунення порушень під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації лікарських засобів;

15) приймає в установленому порядку рішення про вилучення з обігу та заборону (зупинення) виробництва, реалізації та застосування лікарських засобів і медичних виробів, що не відповідають вимогам, визначеним нормативно-правовими актами, а також тих, що ввозяться на територію України та вивозяться з території України з порушенням установленого законодавством порядку;

16) видає суб'єктам господарювання ліцензії на провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та з розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного Переліку;

17) здійснює контроль за дотриманням суб'єктами господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

18) приймає в установленому порядку рішення про анулювання ліцензій на провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та з розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного Переліку;

19) видає суб'єктам господарювання дозволи на право ввезення (вивезення) та на право транзиту через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

20) проводить щорічні розрахунки та попередньо визначає потребу України в наркотичних засобах, психотропних речовинах;

21) готує пропозиції щодо визначення квот, у межах яких здійснюється обіг наркотичних засобів, психотропних речовин;

22) здійснює обстеження складських, торговельних та інших приміщень, що перебувають у користуванні юридичної особи та які використовуються у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

23) вживає відповідних заходів до усунення порушень, виявлених під час здійснення контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

24) взаємодіє з правоохоронними органами, громадянами, громадськими та міжнародними організаціями у сфері протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

25) здійснює згідно з міжнародними договорами України взаємодію та обмін інформацією з відповідними міжнародними організаціями з питань здійснення контролю за обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, а саме:

- інформує відповідно до міжнародних договорів, згода на обов'язковість яких надана Верховною Радою України, компетентні органи інших держав про вивезення з території України або транзит через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, а також повідомляє про виконання таких операцій Міжнародному комітетові з контролю за наркотиками ООН;
- готує та в установленому порядку подає Міжнародному комітетові з контролю за наркотиками ООН статистичні звіти про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

26) забезпечує інформування громадськості з питань здійснення контролю за введенням в обіг медичних виробів та обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

27) організовує розгляд звернень громадян з питань, пов'язаних з діяльністю Держлікслужби, її територіальних органів, підприємств, установ та організацій, що належать до сфери її управління;

28) здійснює інші повноваження, визначені законом.

Держлікслужба з метою організації своєї діяльності:

1) забезпечує в межах повноважень, передбачених законом, здійснення заходів щодо запобігання корупції і контроль за їх здійсненням в апараті Держлікслужби, її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління;

2) здійснює в установленому порядку добір кадрів в апарат Держлікслужби та на керівні посади в її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління, формує в установленому порядку кадровий резерв на відповідні посади, організовує роботу з підготовки, перепідготовки і підвищення кваліфікації державних службовців та працівників апарату Держлікслужби та її територіальних органів;

3) контролює діяльність територіальних органів Держлікслужби;

4) організовує планово-фінансову роботу в апараті Держлікслужби, її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління, здійснює контроль за використанням фінансових та матеріальних ресурсів;

5) забезпечує у межах повноважень, передбачених законом, реалізацію державної політики щодо державної таємниці, її збереження в апараті Держлікслужби;

6) забезпечує у межах повноважень, передбачених законом, виконання завдань мобілізаційної підготовки та мобілізаційної готовності держави;

7) організовує ведення діловодства та архіву в апараті Держлікслужби відповідно до встановлених правил.

Держлікслужба для виконання покладених на неї завдань має право:

1) залучати до виконання окремих робіт, участі у вивченні окремих питань учених і фахівців (за їх згодою), працівників центральних та місцевих органів виконавчої влади, а також підприємств, установ та організацій (за погодженням з їх керівниками);

2) одержувати безоплатно від державних органів та органів місцевого самоврядування, підприємств, установ та організацій незалежно від форми власності, їх посадових осіб, а також громадян та громадських об'єднань інформацію, документи і матеріали, необхідні для виконання покладених на неї завдань;

3) скликати наради, утворювати комісії та робочі групи;

4) користуватися відповідними інформаційними базами даних державних органів, державною системою урядового зв'язку та іншими технічними засобами.

Держлікслужба здійснює свої повноваження безпосередньо та через свої територіальні органи.

Держлікслужба під час виконання покладених на неї завдань взаємодіє в установленому порядку з іншими державними органами, допоміжними органами і службами, утвореними Президентом України, тимчасовими консультативними, дорадчими та іншими допоміжними органами, утвореними Кабінетом Міністрів України, органами місцевого самоврядування, громадськими об'єднаннями, громадськими спілками, відповідними органами іноземних держав і міжнародних організацій, профспілками та організаціями роботодавців, а також підприємствами, установами та організаціями.

Держлікслужба у межах своїх повноважень, передбачених законом, на основі та на виконання Конституції та законів України, актів Президента



України та постанов Верховної Ради України, прийнятих відповідно до Конституції та законів України, актів Кабінету Міністрів України і наказів міністерств видає накази організаційно-розпорядчого характеру, організовує та контролює їх виконання.

Держлікслужбу очолює Голова, який призначається на посаду та звільняється з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Міністра охорони здоров'я.

Голова Держлікслужби за посадою є Головним державним інспектором України з контролю якості лікарських засобів.

Голова Держлікслужби:

1) очолює Держлікслужбу, здійснює керівництво її діяльністю, представляє Держлікслужбу у відносинах з іншими органами, підприємствами, установами та організаціями в Україні та за її межами;

2) організовує і контролює виконання в апараті Держлікслужби та її територіальних органах Конституції та законів України, актів Президента України, актів Кабінету Міністрів України, наказів міністерств та доручень Міністра охорони здоров'я з питань, що належать до сфери діяльності Держлікслужби;

3) вносить на розгляд Міністра охорони здоров'я пропозиції щодо забезпечення формування державної політики у відповідній сфері, зокрема розроблені Держлікслужбою проекти законів, актів Президента України та Кабінету Міністрів України, наказів МОЗ, а також визначає позицію щодо проектів, розробниками яких є інші міністерства;

4) подає на затвердження Міністрові охорони здоров'я плани роботи Держлікслужби;

5) звітує перед Міністром охорони здоров'я про виконання планів роботи Держлікслужби та покладених на неї завдань, про усунення порушень і недоліків, виявлених під час проведення перевірок діяльності

Держлікслужби, її територіальних органів, а також про притягнення до відповідальності посадових осіб, винних у допущених порушеннях;

6) призначає на посаду та звільняє з посади за погодженням з Міністром охорони здоров'я керівників і заступників керівників самостійних структурних підрозділів апарату Держлікслужби, присвоює їм в установленому порядку ранги державних службовців;

7) призначає на посаду та звільняє з посади у порядку, передбаченому законодавством про державну службу, державних службовців апарату Держлікслужби;

8) приймає на роботу та звільняє з роботи в порядку, передбаченому законодавством про працю, працівників Держлікслужби;

9) вносить Міністрові охорони здоров'я пропозиції щодо утворення в межах граничної чисельності державних службовців і працівників Держлікслужби та коштів, передбачених на її утримання, територіальних органів Держлікслужби, які є юридичними особами публічного права, а також щодо ліквідації, реорганізації Кабінетом Міністрів України таких органів;

10) утворює в межах граничної чисельності державних службовців та працівників Держлікслужби і коштів, передбачених на утримання Держлікслужби, ліквідовує, реорганізовує за погодженням з Кабінетом Міністрів України та Міністром охорони здоров'я територіальні органи Держлікслужби як структурні підрозділи апарату Служби;

11) призначає на посаду за погодженням з Міністром охорони здоров'я та головами відповідних місцевих держадміністрацій та звільняє з посади за погодженням з Міністром керівників територіальних органів Держлікслужби, призначає на посаду та звільняє з посади за погодженням з Міністром охорони здоров'я заступників керівників територіальних органів Держлікслужби;

12) скасовує повністю чи в окремій частині акти територіальних органів Держлікслужби;

13) розподіляє обов'язки між своїми заступниками;

14) забезпечує взаємодію Держлікслужби із структурним підрозділом апарату МОЗ, визначеним Міністром охорони здоров'я;

15) забезпечує додержання встановленого Міністром охорони здоров'я порядку обміну інформацією між МОЗ і Держлікслужбою та своєчасність її подання;

16) скликає та проводить наради з питань, що належать до компетенції Держлікслужби;

17) дає обов'язкові для виконання державними службовцями і працівниками апарату Держлікслужби та її територіальних органів доручення;

18) вирішує в установленому порядку питання щодо заохочення та притягнення до дисциплінарної відповідальності державних службовців та працівників апарату Держлікслужби, керівників територіальних органів Держлікслужби, присвоює їм ранги державних службовців (якщо інше не передбачено законом);

19) утворює, ліквідує, реорганізовує підприємства, установи та організації, затверджує положення (статути) про них, в установленому порядку призначає на посаду та звільняє з посади їх керівників, що належать до сфери управління Держлікслужби;

20) виконує інші функції з управління об'єктами державної власності, що належать до сфери управління Держлікслужби;

21) проводить особистий прийом громадян;

22) інформує та надає у межах своїх повноважень роз'яснення щодо реалізації державної політики;

23) здійснює інші повноваження, визначені законом.

Голова Держлікслужби має двох заступників, у тому числі одного першого, які призначаються на посаду та звільняються з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним Міністром охорони здоров'я на підставі пропозицій Голови Держлікслужби.

Для погодженого вирішення питань, що належать до компетенції Держлікслужби, обговорення основних напрямів її діяльності у Держлікслужбі може утворюватися колегія.

Рішення колегії можуть бути реалізовані шляхом видання наказу Держлікслужби.

Для розгляду наукових рекомендацій та проведення фахових консультацій з основних питань діяльності у Держлікслужбі можуть утворюватися постійні або тимчасові консультативні, дорадчі та інші допоміжні органи.

Рішення про утворення чи ліквідацію колегії, постійних або тимчасових консультативних, дорадчих та інших допоміжних органів приймає Голова Держлікслужби. Кількісний та персональний склад колегії, постійних або тимчасових консультативних, дорадчих та інших допоміжних органів, положення про них затверджує Голова Держлікслужби.

Граничну чисельність державних службовців та працівників Держлікслужби затверджує Кабінет Міністрів України.

Структуру апарату Держлікслужби затверджує Голова Держлікслужби за погодженням з Міністром охорони здоров'я.

Держлікслужба є юридичною особою публічного права, має печатку із зображенням Державного Герба України та своїм найменуванням, власні бланки, рахунки в органах Казначейства.

Один з найважливіших принципів і механізмів системи фармакологічного контролю полягає в тому, що в Україні можуть вироблятися, реалізовуватися та імпортуватися лише ліки, зареєстровані та

дозволені державою для медичного використання за сукупністю їх фармакологічних, токсикологічних та інших якісних характеристик.

Згадані вимоги забезпечуються низкою науково-експертних та регулюючих структур Міністерства охорони здоров'я України, які виконують контрольні-дозвільні функції. Серед них Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ МОЗ України), раніше Державний фармакологічний центр МОЗ України — науково-експертний центр, що здійснює наукову, експертну, консультативну, виробничу та іншу діяльність для захисту фармацевтичного ринку України від небезпечної та недоброякісної продукції.

Створення і затвердження масштабної регулюючої системи фармакологічного спрямування та нагляду в Україні розпочалося ще за часів існування Радянського Союзу, коли було створено Фармакологічну комісію МОЗ України. За наказом МОЗ СРСР від 02.03.90 р. № 97 «О совершенствовании системы разработки лекарственных средств в УССР», при Головному управлінні науки та міжнародних зв'язків Міністерства охорони здоров'я УРСР було створено Фармакологічну комісію, а також затверджено положення про неї. Цим наказом Фармакологічній комісії МОЗ УРСР було делеговано право самостійно вирішувати питання, пов'язані з дозволом першої фази клінічних випробувань лікарських (лікувальних, профілактичних та діагностичних) засобів, розроблених в УРСР. Крім того, цим наказом було передбачено створення Республіканського Центру з експериментального вивчення нових фармакологічних засобів, що розробляються в науково-дослідних установах УРСР, який працював під наглядом та відповідно до вимог Фармакологічного комітету МОЗ СРСР. Також були започатковані лабораторії експертизи матеріалів доклінічного вивчення нових лікарських препаратів та нормативно-технічної документації на них. Фармакологічна комісія була створена і працювала на базі Київського НДІ фармакології та токсикології МОЗ України.

22 листопада 1991 р. (менше ніж через 2 місяці після проголошення незалежності) Президія Верховної Ради України приймає Постанову № 1853-ХІІ, якою Кабінету Міністрів України доручено: ...найближчим часом вирішити питання про створення Фармакологічного комітету України...

На виконання цієї постанови МОЗ України 14.02.1992 р. було видано наказ № 29 «Про створення Державного Фармакологічного комітету при МОЗ України. Для опрацювання кола завдань та необхідних для його роботи регламентів, створення відповідної нормативної бази, дієвої структури - на перехідний період було прийнято обґрунтоване рішення про створення тимчасового Фармакологічного комітету при МОЗ України (діяв з 14.02.1992 р. до 04.08.1993 р.) на основі діючої Фармакологічної комісії МОЗ України. Було також вирішено питання фінансування його діяльності.

Тимчасовим Фармакологічним комітетом при МОЗ України було проведено велику організаційну та науково-методичну роботу. Було сформовано структуру, яка забезпечила виконання покладених на нього завдань, і в першу чергу, щодо насичення ринку необхідними лікарськими засобами. А також розроблено регламенти роботи, опрацьовано процедуру проведення експертизи ліків. Зокрема, було розроблено перше «Положення про реєстрацію лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва». Положення було обговорено і схвалено на першому засіданні комітету, яке відбулося 26.03.1992 р., а надалі затверджено 17.04.1992 р. МОЗ України. Цим Положенням МОЗ України делегував комітету функції органу реєстрації.

Засідання Президії Фармакологічного комітету МОЗ України відбувалися один раз на місяць. На цих засіданнях обговорювалися та вирішувалися питання щодо реєстрації та перереєстрації лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва; розглядалися матеріали доклінічного та клінічного вивчення лікарських засобів; питання реєстрації субстанцій; розглядалися науково-організаційні питання: методологічні

питання клінічної фармакології, проблеми побічної дії ліків, інструкції по застосуванню лікарських засобів, переглядалися специфікації ліків, питання роботи структур, відділів та підрозділів комітету, положення та нормативна документація тощо.

З перейменуванням Тимчасового фармакологічного комітету при МОЗ України у Фармакологічний комітет МОЗ України (відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 20.09.93 р. № 663 «Про роботу Міністерства охорони здоров'я України щодо забезпечення населення лікарськими засобами» 20.10.93 р. МОЗ України затвердило своїм наказом № 216 структуру та положення про Фармакологічний комітет МОЗ України. Тобто було завершено період становлення системи реєстрації лікарських засобів в Україні, яка гарантувала надходження на фармацевтичний ринок ефективних, безпечних та якісних ліків.

Після тривалої роботи протягом 1994-1995 рр. 1 березня 1995 р. Верховною Радою України було прийнято в першому читанні Закон України «Про лікарські засоби», а 4 квітня 1996 р. затверджено його.

З набуттям досвіду в сфері експертизи та реєстрації лікарських засобів та на виконання Постанови Верховної Ради України щодо введення в дію Закону України «Про лікарські засоби» та дорученням Кабінету Міністрів України, відповідними наказами МОЗ України була затверджена ціла низка найважливіших регламентуючих документів таких як «Положення про реєстрацію зарубіжних лікарських засобів в Україні», «Положення про реєстрацію вітчизняних лікарських засобів в Україні» та інших документів, підготовлених Фармакологічним комітетом МОЗ України протягом 1996-1997 рр. Багато з них впроваджувались в Україні вперше за всю історію її існування. Також розпочалася робота над створенням засад для контролю і оцінки результатів доклінічних та клінічних досліджень ліків. Проводилася робота з аналізу фармацевтичного ринку України, оцінювалися перспективи розробки та впровадження вітчизняних лікарських засобів. З метою

покращення оперативного вирішення науково-організаційних та деяких поточних питань у складі Фармакологічного комітету МОЗ України були створені Президія Фармакологічного комітету та її Бюро.

5 вересня 1996 р. Урядом приймається Постанова № 1069 «Про створення Бюро реєстрації лікарських засобів МОЗ України» - органу, якому делегуються повноваження здійснювати «...реєстрацію лікарських засобів на підставі рекомендацій Фармакологічного комітету про доцільність та можливість застосування поданих на реєстрацію лікарських засобів».

Бюро одержало низку функцій, які до листопада 1996 р. були прерогативою Фармакологічного комітету МОЗ України. Бюро було надано право розглядати подані Фармакологічним та Фармакопейним комітетами матеріали щодо специфічної активності лікарських засобів, можливості їх медичного застосування, аналітичної нормативної документації; здійснювати реєстрацію лікарських засобів зарубіжного та вітчизняного виробництва; утворювати у встановленому порядку тимчасові робочі групи за участю вчених і представників відповідних міністерств, інших центральних органів виконавчої влади й громадських організацій з метою підготовки матеріалів для розгляду на засіданнях Бюро тощо. Відповідно зазнав зміни статус Фармакологічного комітету, який втратив функції органу реєстрації (до цього часу саме він приймав рішення про реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів, голова Комітету підписував реєстраційні посвідчення). Наказом МОЗ України від 20.01.1997 р. № 16 Фармакологічний комітет МОЗ України був перетворений на науково-експертну державну установу, підпорядковану Міністерству охорони здоров'я України. У квітні 1998 р. набула чинності Постанова Кабінету Міністрів України № 569 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу і розмірів збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарського засобу».

З метою поглиблення підходів до оцінки якості, безпечності та ефективності лікарських засобів було створено Національне агентство з



контролю за якістю та безпечністю продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення. Згідно з Указом Президента України Л. Д. Кучми від 1 лютого 1999 року № 109/99 «Про вдосконалення державного контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення», Національне агентство було створено на базі Координаційного експертного комітету з питань якості та безпеки продуктів харчування, Комітету з питань гігієнічного регламентування, Комітету з питань імунобіологічних препаратів, Бюро реєстрації лікарських засобів, Державної інспекції з контролю якості ліків, Комітету з нової медичної техніки та Фармакопейного комітету, які ліквідуються.

26.03.1999 р. наказом № 69 МОЗ України була проведена реорганізація Фармакологічного комітету МОЗ України в державне підприємство - Державний науково-експертний центр лікарських засобів (ДНЕЦЛЗ) МОЗ України.

У лютому 2000 р. наказом МОЗ України № 23 від 15.02.2000р. «Про реорганізацію Державного науково-експертного центру лікарських засобів» державне підприємство Державний науково-експертний центр лікарських засобів було реорганізовано у Державний фармакологічний центр МОЗ України.

Державний фармакологічний центр МОЗ України зберіг правонаступність як Фармакологічної комісії (1989 р.), Тимчасового фармакологічного комітету МОЗ України (1992 р.), Фармакологічного комітету МОЗ України (1993 р.), так і Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України (1999 р.).

Головна мета діяльності Центру була визначена як здійснення наукової, експертної, консультативної, виробничої та іншої діяльності для захисту фармацевтичного ринку України від небезпечної та недоброякісної продукції.

Уставом Центру були визначені основні напрямки його діяльності, а саме:

- експертиза лікарських засобів з метою рекомендації їх до державної реєстрації (перереєстрації);
- експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів з метою рекомендації їх для клінічних випробувань;
- організація і контроль клінічних випробувань;
- забезпечення в межах своєї компетенції дотримання принципів біологічної та медичної етики в процесі наукових досліджень; контроль побічних дій лікарських препаратів;
- експертиза реклами лікарських препаратів;
- інформування громадськості з питань якості і безпечності лікарських препаратів тощо.

Протягом 2000-2001 рр. вдалося принципово вирішити питання щодо гармонізації процедури експертизи та реєстрації лікарських засобів в Україні з такими у Європі.

Підготовлені документи містили цілу низку принципово нових положень у сфері вивчення, експертизи, реєстрації лікарських засобів, а також післяреєстраційного нагляду.

З метою забезпечення населення України ефективними, безпечними та якісними лікарськими засобами Центром було створена система післяреєстраційного нагляду. Було впроваджено сучасні засади функціонування системи фармакологічного нагляду в Україні шляхом підготовки та наступного затвердження МОЗ України комплекту наказів щодо обов'язкового повідомлення закладами охорони здоров'я про побічні дії лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, та створення вертикалі реагування на ці повідомлення.

Сьогодні Центр приділяє багато уваги впровадженню в Україні правил GLP та GCP. У цьому плані підготовлено низку наказів МОЗ України, які

регулюють правила проведення доклінічних досліджень та клінічних випробувань лікарських засобів, здійснено атестацію установ, які проводять такі дослідження, розроблені та видані і методичні рекомендації з різних аспектів доклінічного та клінічного вивчення лікарських засобів.

Створено науково-методичний центр з доклінічного вивчення лікарських засобів, яким виступає Міжвідомча (МОЗ та АМН України) лабораторія з доклінічного вивчення лікарських засобів.

Від початку своєї роботи Центр утворив низку власних незалежних науково-експертних комісій.

Велика увага в діяльності Центру приділялась і приділяється його регіональним відділенням, які були утворені на базі регіональних експертних груп. В основу організації та діяльності Регіональних відділень було закладено мету проведення в регіонах політики МОЗ України та Центру в галузі створення та раціонального використання лікарських засобів, забезпечення об'єктивною науковою інформацією про медикаменти лікарів, медичних робітників, фірм-виробників та населення регіону.

Оскільки ринок лікарських засобів має глобальний характер, то й система контролю якості також має тенденції до глобалізації. В рамках цього процесу була створена Система співробітництва фармацевтичних інспекцій (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) або PIC/S.

Заявка на вступ України у PIC/S була подана ще у 2003 році. Завершальний етап приєднання до PIC/S, який полягає у проведенні аудиту діяльності Державної служби з лікарських засобів МОЗ України, було пройдено у березні 2012 року. Результати аудиту показали позитивну оцінку системи контролю якості лікарських засобів в Україні.

Зазначена обставина дає змогу впевнено заявити, що система контролю якості лікарських засобів в цілому відповідає вимогам міжнародних стандартів.

Однак, на рівні регіонів збільшується кількість СГД різних форм власності, зростають для них складності з економічної, виробничо – господарської діяльності, збільшується рівень вимог законодавства щодо умов виробництва, виготовлення, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ, яка поступово адаптується до вимог країн ЄС. Все вказане потребує подальшого удосконалення системи контролю якості ЛЗ на місцях.

Таким чином, на сьогоднішній день головною проблемою, яка існує у системі контролю якості лікарських засобів і потребує нагального вирішення, є створення розгалуженої системи лабораторій з контролю якості лікарських засобів, забезпечення таких лабораторій відповідним обладнанням, яке дозволяє робити дослідження, необхідні для оцінки якості лікарських засобів.

Необхідно також вдосконалення законодавства у цій сфері, але дане питання не є гострим та на сьогоднішній день не впливає на можливість забезпечення якості лікарських засобів, які поступають на Українській ринок. Можливі вдосконалення здебільшого покликані зробити більш зручними (зазвичай для виробників та постачальників лікарських засобів) процедури контролю якості лікарських засобів. На сьогоднішній день певна недосконалість правового регулювання процедур контролю якості лікарських засобів не впливає на ефективність здійснення такого контролю і буде поступово усуватися в ході гармонізації законодавства України до законодавства Європейського Союзу та вимог PIC/S, адже остання створена саме з цією метою.

Приєднання до PIC/S безумовно є підставою для сподівань на спрощення процедур контролю якості лікарських засобів, що в свою чергу призведе до позитивних явищ як для вітчизняних, так і закордонних учасників фармацевтичного ринку, Зокрема, для вітчизняних виробників - розширить можливості для виходу на світовий ринок, а для іноземних – полегшить вхід на український ринок, зменшить кількість дублюючих інспектувань під час експорту та імпорту лікарських засобів.

При чому, не зважаючи на таке спрощення процедур, гармонізація законодавства України з вимогами PIC/S надасть можливість підвищити ефективність контролю якості лікарських засобів, чому сприятиме обмін інформацією та досвідом інспекцій різних країн, впровадження передових стандартів GMP.

**Тестовий контроль:**

1. Найбільш широкими повноваженнями по відношенню до аптечної мережі в Україні володіє служба...
  - A. санітарно-епідеміологічна;
  - B. пожежна;
  - C. податкова міліція;
  - D. Держлікслужба України;\*
  - E. прокуратура.
2. Система фармакологічного надзору – це...
  - A. державна система збирання наукової про побічні реакції лікарських засобів при їх застосуванні з метою прийняття відповідних регулюючих рішень;\*
  - B. наукова оцінка побічних реакцій лікарських засобів;
  - C. контроль інформації за побічними реакціями лікарських засобів;
  - D. все вірно;
  - E. все невірно.
3. Контроль за виявленням небажаних властивостей лікарських засобів на постреєстраційному етапі покладено на...
  - A. центр побічної дії лікарських засобів;
  - B. ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;\*
  - C. лікарів та керівників лікувально-профілактичних закладів;
  - D. центр медичної статистики;
  - E. немає вірної відповіді.

4. Державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів в Україні здійснюється центральним органом виконавчої влади. Який саме центральний орган виконавчої влади має такі поноваження?

- A. центр побічної дії лікарських засобів;
- B. ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;
- C. Державна служба України з лікарських засобів;\*
- D. Міністерство охорони здоров'я України
- E. немає вірної відповіді

**Тема:** Реєстрація лікарських засобів. Ліцензування лікарських засобів в ЄС.

**Мета:** узагальнити та закріпити знання щодо реєстрації лікарських засобів в Україні та Європейському Союзі.

**Основні навчальні питання:**

1. Необхідність гармонізації системи реєстрації з країнами ЄС.
2. Основні правила і етапи реєстрації лікарських засобів, що діють в Україні.
3. Документальне супроводження процесу реєстрації лікарських засобів в Україні.
4. Про порядок ввезення до України лікарських засобів.
5. Про вивезення лікарських засобів з території України.
6. Про інформаційне забезпечення у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів в Україні
7. Ліцензування лікарських засобів у Європейському Союзі.

### **Інформаційний матеріал**

#### *Необхідність гармонізації системи реєстрації з країнами ЄС*

Ключовим моментом у системі обігу готових лікарських засобів (ЛЗ) є їх реєстрація, в країнах Європейського Союзу (ЄС) цей процес називається ліцензуванням. У всіх країнах світу реєстрація дає право на розміщення лікарських засобів на ринку конкретної країни і на його застосування в медичній практиці, тому саме шляхом удосконалення процедури реєстрації слід переходити на світові стандарти обігу ЛЗ. Інтеграційні процеси дозволяють нівелювати перегини або недоліки, існуючі на локальних ринках. Гармонізація з європейськими стандартами повинна відбуватися еволюційним шляхом - з перспективою присутності на пріоритетних ринках (на першому етапі - країни СНД) і досягненням стратегічної мети (ЄС - в кінцевому рахунку).

У світовій практиці встановлені певні вимоги не тільки до реєстраційних документів, доведеної ефективності та безпеки лікарських засобів, але і до якості їх, включаючи гарантії його забезпечення в умовах серійного виробництва.

Завдання держави - забезпечити населення якісними товарами та послугами. Лікарські засоби, як продукт праці, теж є своєрідним товаром, який має ряд особливих властивостей:

- обмежена можливість вибору для споживача (пацієнта), так як зазвичай лікарські засоби призначає лікар;
- відсутність можливості перевірити якість в момент придбання, а також впливати на наслідки використання: доля пацієнта в значній мірі залежить від грамотності лікаря, який призначив ті чи інші ЛЗ;
- несприятливі наслідки від невірного використання або призначення лікарських засобів поширюються не тільки на окремого споживача, але і на цілу популяцію (наприклад, «талідомідова трагедія»).

До лікарських засобів пред'являються особливі вимоги на різних рівнях його створення і просування на фармацевтичному ринку - як на етапах наукових пошуків, доклінічних і клінічних досліджень (КД), виробництва та реалізації, так і на етапі медичного призначення, в тому числі за рахунок функціонування системи фармакологічного нагляду. У зв'язку з цим особливого значення набуває створення системи забезпечення якості лікарських засобів, їх ефективності та безпеки. В ЄС це питання регулюється цілою низкою директивних документів, що встановлюють принципи і правила належних фармацевтичних практик.

На етапі доклінічних досліджень (фармацевтична розробка, токсико-фармакологічні дослідження) контроль забезпечується за рахунок системи належної лабораторної практики (GLP), яка є гарантом якості і достовірності даних, отриманих в експериментальних дослідженнях; на етапі КІ - за рахунок системи належної клінічної практики (GCP), яка включає контроль



якості планування і проведення випробувань лікарських засобів на людину, а також документального оформлення і представлення результатів; на етапі виробництва - за рахунок належної виробничої практики (GMP), яка гарантує, що технологічний процес виробництва лікарських засобів здійснюється відповідно до затверджених загальноприйнятими стандартами якості. При реалізації лікарських засобів контроль якості забезпечується системою належної дистриб'юторської (GDP) та аптечної (GPP) практик.

Будь-яка система (реєстрації, ліцензування і т.д.) формується під впливом, з одного боку, культури, що йде корінням в нашу спільну історію, і, з іншого - державної системи, становлення якої в кожній країні відбувається з різною динамікою і спрямованістю. За основу сьогоденного «Державного фармакологічного центру» МОЗ України (ДФЦ), що займається питаннями експертизи та реєстрації лікарських засобів в Україні, взята структура Фармакологічного комітету МОЗ СРСР.

У колишньому СРСР існувала низка чинників, які дозволяли виводити на ринок якісні ліки і компенсували відсутність загальновизнаних світових стандартів:

- централізована система закупівель виробничої сировини і готових ЛЗ;
- єдина документація для всіх виробників лікарських засобів (єдиний технологічний регламент, загальні фармакопейні статті);
- високий рівень доступності та якості медичної допомоги - система охорони здоров'я СРСР, по праву, вважалася однією з найкращих у світі;
- відсутність практичної необхідності в самолікуванні, так як існував суворий контроль лікаря за ходом лікування;
- жорстка інерційна система допуску на ринок нових препаратів, внаслідок чого сформувалася номенклатура лікарських засобів (одиничні

інноваційні препарати на ринку, обмежений допуск до них широких верств населення);

– ефективно працювала Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів.

Коли Україна набула незалежності, почала створюватися система реєстрації лікарських засобів, як основного елементу захисту фармацевтичного ринку країни від недоброякісної, неефективної та небезпечної продукції. Становлення державної структури реєстрації ЛЗ в Україні проходило в три етапи. На першому етапі (1991-1997 рр.), коли порядок реєстрації визначався законами СРСР і наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР і України, виробництво лікарських засобів здійснювалося згідно тимчасово прийнятої фармакопейної статті України. Препарати реєстрували переважно списками. Головними гарантами якості та безпеки лікарських засобів в той час виступали інертність і жорстке слідування стандартам, які були відпрацьовані в СРСР, будь-який відступ від вимог специфікацій на лікарські засоби призводило до санкцій ДФЦ. Однак підходи до визначення якості лікарських засобів принципово відрізнялися в колишньому Радянському Союзі від тих, які застосовувалися в світі.

Другий етап (кінець 90-х років) почався з прийняття Верховною Радою України Закону «Про лікарські засоби» та з цілого ряду регламентуючих наказів МОЗ України. У той період політика держави була спрямована на лобювання інтересів вітчизняного виробника, у зв'язку з чим ціни на реєстрацію та вимоги до документації вітчизняних і зарубіжних препаратів значно відрізнялися. Такий підхід дозволив досить швидко, протягом трьох-чотирьох років, вивести українські фармацевтичні заводи на новий рівень. Інтенсивно реєструвалися лікарські засоби, розроблялася аналітична нормативна документація, накопичувався досвід, що в короткі терміни дозволило ліквідувати відставання в номенклатурі лікарських засобів. До 2000 р. проблема дефіциту лікарських препаратів була вирішена.

Після того, як був ліквідований дефіцит лікарських засобів в Україні, розпочався третій етап (2000 р.), багато в чому обумовлений тиском з боку світової спільноти і зарубіжних виробників лікарських засобів. Україні були висунуті основні вимоги, пов'язані з гармонізацією українського фармацевтичного законодавства відповідно до європейських вимог. Вимоги передбачали заходи щодо гармонізації систем стандартизації і сертифікації продукції в Україні зі стандартами та директивами ЄС. По-перше, проведення реєстрації лікарських засобів не на виробника, а на заявника - власника торгової ліцензії. По-друге, - введення змін 1-го та 2-го типів. Тобто, якщо раніше внесення будь-яких змін в реєстраційному свідоцтві (РС) вимагало повної перереєстрації лікарських засобів (а це час і додаткові фінансові витрати), то зараз процедура значно спрощена. Крім цього, проведена значна робота по впровадженню національної системи GMP, яка є частиною програми забезпечення якості лікарських засобів, а інспекція на відповідність стандартам GMP - базовим елементом системи сертифікації лікарських засобів та ліцензування виробників. Але найголовніше, в законодавчих документах, які регулюють взаємовідносини між операторами фармацевтичного ринку України, враховані вимоги директив ЄС, і вони вже не носили чисто відомчого характеру, а поширювалися на всіх суб'єктів господарської діяльності, так як в обов'язковому порядку проходили реєстрацію в Міністерстві юстиції України.

На даний момент залишилися неврегульованими питання про захист інтелектуальної власності. Патентний захист оригінальних лікарських засобів стимулює проведення наукових досліджень та розробку нових лікарських препаратів. Угода TRIPS зобов'язує всі держави - члени СОТ - надавати патентний захист на оригінальні лікарські засоби строком на 20 років. Економічно розвинені країни повинні були виконати умови TRIPS ще до 1996 р., країни, що розвиваються - до 2000 р. і до цього часу ввести в дію національні норми, що регулюють права інтелектуальної власності, для менш

розвинених країн цей термін продовжено до 2006 р. Економічно розвинуті країни вимагають від країн, що розвиваються прийняття патентного законодавства, що виходить за рамки зобов'язань Угоди TRIPS (TRIPS плюс). Воно повинно забезпечити більш сувору захист прав на інтелектуальну власність, ніж це потрібно в рамках Угоди TRIPS, або зовсім виключає такі захисні заходи, як обов'язкове ліцензування і паралельний імпорт, передбачені Угодою для протидії несприятливому впливу патентного захисту на доступність життєво необхідних лікарських засобів для населення країн, що розвиваються. При цьому економічно розвинені країни і Всесвітня організація з охорони інтелектуальної власності (ВОІВ) пропонують експертну допомогу країнам, бажаючим виконати вимоги TRIPS.

Існує попередня угода з приводу того, що в процесі реєстрації лікарських засобів аналіз інтелектуальної приналежності того чи іншого препарату проводиться не буде: це нормальна практика у всьому світі, коли відповідальність за прийняття рішення про надання прав на інтелектуальну власність покладається на фірму-виробника якого продукту .

За останні 12 років практично у всіх країнах СНД створені національні органи реєстрації лікарських засобів. Сформульовано основні вимоги до реєстраційних документів та процедури, які закріплені в національному законодавстві. Найважливішим фактором, який зробив вирішальний вплив на формування вимог до змісту реєстраційного дос'є, як, втім, і слід було очікувати, був рівень розвитку фармацевтичної промисловості та науково-технічного потенціалу в країнах СНД. Становлення систем реєстрації в країнах СНД має багато схожого, так як фармацевтичні ринки цих держав формувалися під впливом традиційних зв'язків, цін на препарати місцевого виробництва, системи підготовки кадрів і процесів, що відбуваються в Україні та Росії, де був найбільш сконцентрований фармацевтичний виробничий і науково-технічний потенціал СНД. Саме тому було б логічно шляхом гармонізації вимог до реєстрації лікарських засобів прагнути до

розробки не тільки національних (українських), але і загальних вимог до розміщення та обігу лікарських препаратів на ринку СНД, зокрема, створення передумов для впровадження в практику виробництва лікарських засобів на території СНД загальною системи забезпечення якості.

*Основні правила і етапи реєстрації лікарських засобів, що діють в  
Україні*

Реєстрація лікарських засобів проводиться тільки на підставі експертизи лікарського препарату. Тривалість експертизи чітко регламентована: 90 календарних днів для генериків, 210 - для оригінальних лікарських засобів.

Вартість реєстрації однакова для всіх суб'єктів господарської діяльності (як резидентів, так і не резидентів України) і включає в себе державний збір та вартість експертизи.

Процедура внесення змін до реєстраційних документів протягом дії РС проводиться згідно практики, прийнятій в ЄС - зміни 1-го типу, що не потребують реєстрації, і 2-го типу - вимагають реєстрації (нове дозування лікарських засобів, дані щодо біодоступності та інші).

Перереєстрація лікарських засобів проводиться не пізніше ніж за 90 днів до закінчення терміну дії РС.

Ключовий момент в реєстрації лікарських засобів - експертиза матеріалів реєстраційного досьє в ДФЦ, проведена в три етапи.

Первинна експертиза - аналіз заявки на реєстрацію лікарських засобів на предмет того, чи відноситься даний препарат до числа заборонених до застосування в Україні. Проводиться оцінка можливої вартості лікарських засобів та обсягу експертизи, яка суттєво відрізняється в залежності від того, генеричні це копія або оригінальний препарат.

Попередня експертиза являє собою оцінку відповідності поданих на реєстрацію документів встановленим вимогам.

Спеціалізована експертиза - аналіз доклінічних і клінічних досліджень, нормативна документація (НД), інструкцій до застосування, листка-вкладиша і іншої інформації, яка супроводжує лікарські засоби на етапі реєстрації.

Можливе проведення додаткової експертизи, яка являє собою експериментальну лабораторну або клінічну перевірку даних реєстраційного досьє. Основний критерій для направлення матеріалів на додаткову експертизу - недостатні критичність та достовірність наданих даних.

Таким чином, система реєстрації лікарських засобів суттєво впливає на фармацевтичний ринок, робить його більш якісним, насиченим і ефективним. Це здійснюється за допомогою вимог до реєстраційних документів, вартості самої реєстрації, а також функціонування системи післяреєстраційного нагляду, яка має дві складові - фармаконагляд і післяреєстраційний контроль якості, між якими існує тісний взаємозв'язок. Відбувається постійний інформаційний обмін про виявлені неякісні препарати і побічні ефекти лікарських засобів, що дозволяє приймати відповідні регулюючі рішення щодо призупинення реалізації препарату, дії реєстраційного свідоцтва, аж до його заборони. Фармаконагляд за лікарськими засобами здійснює ДФЦ, і в цьому йому допомагають регіональні відділення, які створені в усіх областях України, післяреєстраційний контроль якості - Державна служба з лікарських засобів МОЗ України.

*Документальне супроводження процесу реєстрації лікарських засобів в Україні*

Згідно статті 9 Закону України "Про лікарські засоби" лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації, крім випадків, передбачених цим Законом.

Державна реєстрація лікарських засобів проводиться на підставі заяви, поданої до Міністерства охорони здоров'я України або уповноваженого ним органу.

У заяві про державну реєстрацію лікарського засобу зазначаються:

- назва та адреса виробника;
- назва лікарського засобу і його торговельна назва;
- назва діючої речовини (латинською мовою);
- синоніми;
- форма випуску;
- повний склад лікарського засобу;
- показання та протипоказання;
- дозування; умови відпуску;
- способи застосування;
- термін та умови зберігання;
- інформація про упаковку;
- дані щодо реєстрації лікарського засобу в інших країнах.
- До заяви додаються:
- матеріали доклінічного вивчення, клінічного випробування та їх експертиз;
- фармакопейна стаття або матеріали щодо методів контролю якості лікарського засобу;
- проект технологічного регламенту або відомості про технологію виробництва;
- зразки лікарського засобу;
- його упаковка;
- документ, що підтверджує сплату реєстраційного збору.

За результатами розгляду зазначених матеріалів Міністерство охорони здоров'я України або уповноважений ним орган у місячний термін приймає рішення про реєстрацію або відмову в реєстрації лікарського засобу.

Рішенням про державну реєстрацію затверджуються фармакопейна стаття або методи контролю якості лікарського засобу, здійснюється погодження технологічного регламенту або технології виробництва, а також

лікарському засобу присвоюється реєстраційний номер, який вноситься до Державного реєстру лікарських засобів України.

У Державному реєстрі лікарських засобів України зазначаються:

- торговельна назва лікарського засобу;
- виробник;
- міжнародна непатентована назва;
- синоніми;
- хімічна назва чи склад;
- фармакологічна дія;
- фармакотерапевтична група;
- показання;
- протипоказання;
- запобіжні заходи;
- взаємодія з іншими лікарськими засобами;
- способи застосування та дози;
- побічна дія;
- форми випуску;
- умови та терміни зберігання;
- умови відпуску.

Інформація, що міститься у заяві про державну реєстрацію лікарського засобу та додатках до неї (далі - реєстраційна інформація), відповідно до положень цього Закону та інших нормативно-правових актів України підлягає державній охороні від розголошення та недобросовісного комерційного використання. Міністерство охорони здоров'я України або уповноважені ним органи зобов'язані охороняти таку інформацію від розголошення та запобігати недобросовісному комерційному використанню такої інформації.

Якщо лікарський засіб зареєстрований в Україні, забороняється протягом п'яти років з дати такої реєстрації (незалежно від строку чинності



будь-якого патенту, який має відношення до лікарського засобу) використовувати реєстраційну інформацію для подання заяви про державну реєстрацію іншого лікарського засобу, крім випадків, коли право посилатись або використовувати таку інформацію одержано в установленому порядку.

За розголошення, неправомірне використання реєстраційної інформації винні особи притягаються до дисциплінарної, адміністративної, цивільної та/або кримінальної відповідальності відповідно до законів України.

Для державної реєстрації лікарських засобів, що базуються або мають відношення до об'єктів інтелектуальної власності, на які відповідно до законів України видано патент, заявник подає копію патенту або ліцензії, якою дозволяється виробництво та продаж зареєстрованого лікарського засобу. Заявники подають лист, в якому вказується, що права третьої сторони, захищені патентом, не порушуються у зв'язку з реєстрацією лікарського засобу.

На зареєстрований лікарський засіб заявнику видається посвідчення, в якому зазначається строк дії, протягом якого лікарський засіб дозволяється до застосування в Україні.

Лікарський засіб може застосовуватись в Україні протягом п'яти років з дня його державної реєстрації. За бажанням особи, яка подала заяву про державну реєстрацію лікарського засобу, термін, протягом якого він дозволяється до застосування на території України, за рішенням реєструючого органу може бути скорочено.

У разі виявлення невідомих раніше небезпечних властивостей лікарського засобу Міністерство охорони здоров'я України або уповноважений ним орган може прийняти рішення про повну або тимчасову заборону на його застосування.

Після закінчення терміну, протягом якого зареєстрований лікарський засіб було дозволено до застосування в Україні, лікарський засіб може застосовуватись за умови його перереєстрації.

Рішення про відмову в державній реєстрації лікарського засобу приймається, якщо не підтверджуються висновки щодо його ефективності та безпеки.

У державній реєстрації може бути відмовлено у разі, коли внаслідок такої реєстрації будуть порушені захищені патентом чинні майнові права інтелектуальної власності, в тому числі при виробництві, використанні, продажу лікарських засобів.

Про відмову в реєстрації лікарського засобу Міністерство охорони здоров'я України або уповноважений ним орган у десятиденний строк надсилає заявнику письмову мотивовану відповідь. Рішення про відмову може бути оскаржено у встановленому законом порядку.

Порядок державної реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу та розміри збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарського засобу визначаються Кабінетом Міністрів України.

Не підлягають державній реєстрації лікарські засоби, які виготовляються в аптеках за рецептами лікарів та на замовлення лікувально-профілактичних закладів із дозволених до застосування діючих та допоміжних речовин".

#### *Про порядок ввезення до України лікарських засобів*

Згідно статті 17 Закону України «Про лікарські засоби» на територію України можуть ввозитись лікарські засоби, зареєстровані в Україні, за наявності сертифіката якості, що видається виробником.

Контроль за ввезенням на митну територію України лікарських засобів здійснюється Державною службою з лікарських засобів.

Незареєстровані лікарські засоби можуть ввозитись на митну територію України для:

- проведення доклінічних досліджень і клінічних випробувань;
- реєстрації лікарських засобів в Україні (зразки препаратів у лікарських формах);

– експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо без права реалізації;

– індивідуального використання громадянами.

Порядок ввезення лікарських засобів у зазначених випадках визначається МОЗ України.

У випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо за окремим рішенням Міністерства охорони здоров'я України дозволяється ввезення незареєстрованих в Україні лікарських засобів зарубіжних країн за наявності документів, що підтверджують їх реєстрацію і використання в цих країнах.

#### *Про вивезення лікарських засобів з території України*

Згідно статті 18 Закону України "Про лікарські засоби" вивезення лікарських засобів з України здійснюється в порядку, передбаченому законодавчими актами України.

#### *Про утилізацію та знищення лікарських засобів*

Згідно статті 14 Закону України "Про лікарські засоби" неякісні лікарські засоби, включаючи ті, термін придатності яких закінчився, підлягають утилізації та знищенню.

Утилізація та знищення лікарських засобів проводяться відповідно до правил, що затверджуються Міністерством охорони здоров'я України, та інших вимог законодавства.

#### *Про інформаційне забезпечення у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів в Україні*

Згідно статті 26 Закону України "Про лікарські засоби" держава створює умови для інформаційного забезпечення у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів в Україні.

Міністерство охорони здоров'я України забезпечує інформування про зареєстровані та про виключені з Державного реєстру лікарських засобів

України лікарські засоби. Реклама лікарських засобів здійснюється відповідно до Закону України "Про рекламу" (270/96-ВР).

Не допускається обмеження інформації щодо лікарських засобів для медичних та фармацевтичних працівників, крім випадків, передбачених законодавством.

#### *Ліцензування лікарських засобів у Європейському Союзі.*

Для реалізації лікарських засобів на національному ринку і для міжнародної торгівлі необхідна відповідна сертифікація. Сертифікація лікарських засобів пов'язана з підтвердженням відповідності їх якості, ефективності і безпеки, а також коректності систем забезпечення якості та управління якістю. Тому щодо лікарських засобів сертифікація є комплексною процедурою, а її правила встановлюються в рамках систем сертифікації.

Система гарантування якості і сертифікації лікарських засобів в ЄС включає такі елементи:

- ліцензування лікарських засобів, яке в Україні називається реєстрацією;
- ліцензування виробництва та імпорту на підставі результатів інспектування на відповідність правилам GMP і реєстраційної документації;
- ліцензування дистрибуції на підставі результатів інспектування на відповідність правилам належної дистриб'юторської практики (GDP);
- незалежний контроль якості, який пов'язують з незалежністю контролю якості від виробництва, інститутом Уповноважених осіб, а також державним контролем якості на етапах реєстрації та реалізації;
- фармакологічний нагляд (фармаконагляд);
- сертифікацію субстанцій Європейської Фармакопеї.

Таким чином, система гарантування якості та сертифікації є комплексною, а реєстрація, ліцензування, інспектування, фармаконагляд та інші процедури її елементами.

Забезпечення якості лікарських засобів та підтвердження відповідності (сертифікацію) необхідно проводити на відповідність певним технічним регламентам і стандартам. Тому відповідно до елементів системи гарантування якості і сертифікації повинні бути відповідні блоки нормативно-правових актів та нормативних документів. У ЄС є чітка система нормативно-правових актів, технічних регламентів і нормативних документів щодо лікарських засобів для застосування у людини і у ветеринарії, викладених в 10 томах «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі »).

### **Тестовий контроль:**

1. Тривалість експертизи лікарського препарату для генериків проводять впродовж

- A. 30 календарних днів;
- B. 90 календарних днів; \*
- C. 120 календарних днів;
- D. 180 календарних днів;
- E. 210 календарних днів;

2. Тривалість експертизи лікарського препарату для оригінальних лікарських засобів проводять впродовж

- A. 30 календарних днів;
- B. 90 календарних днів;
- C. 120 календарних днів;
- D. 180 календарних днів;
- E. 210 календарних днів; \*

3. Назвіть в якому проміжку часу проходило становлення державної структури реєстрації ЛЗ в Україні на першому етапі

- A. 1991-1993 рр. ;
- B. 1991-1995 рр. ;

- C. 1991-1997 рр. ; \*
  - D. 1990-1996 рр. ;
  - E. 1991-1996 рр. ;
4. Впродовж якого періоду лікарські засоби можуть застосовуватись в Україні з дня його державної реєстрації
- A. трьох років;
  - B. чотирьох років;
  - C. п'яти років; \*
  - D. шости років;
  - E. десяти років;
5. Не підлягають державній реєстрації лікарські засоби, що готують...
- A. на фірмах-виробниках;
  - B. в аптеках за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів;\*
  - C. на фармацевтичних підприємствах;
  - D. всі відповіді вірні;
  - E. немає вірної відповіді
6. Контроль за виявленням небажаних властивостей лікарських засобів на постреєстраційному етапі покладено на...
- A. центр побічної дії лікарських засобів;
  - B. ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;\*
  - C. лікарів та керівників лікувально-профілактичних закладів;
  - D. центр медичної статистики;
  - E. санітарну епідеміологічну станцію
7. У Державному реєстрі лікарських засобів України зазначаються:
- A. виробник;
  - B. фармакологічна дія;
  - C. умови та терміни зберігання;

D. умови відпуску.

E. всі відповіді вірні

8. На етапі доклінічних досліджень контроль забезпечується за рахунок системи

A. GMP

B. GCP

C. GLP \*

D. GPP

E. GDP

**Тема:** Сертифікація фармацевтичної продукції та систем якості в Україні.

**Мета:** поглибити та узагальнити знання щодо сертифікації лікарських засобів в Україні, сертифікації виробництва ЛЗ та систем якості.

**Основні навчальні питання:**

1. Державна система сертифікації.
2. Етапи проведення сертифікації продукції.
3. Порядок сертифікації виробництва лікарських засобів.
4. Сертифікація систем якості.

**Інформаційний матеріал**

*Державна система сертифікації. Етапи проведення сертифікації продукції.*

В Україні сертифікацією є процедура, за допомогою якої визнаний в установленому порядку уповноважений орган документально підтверджує відповідність продукції, систем управління якістю, систем управління навколишнім середовищем, систем управління охороною праці, персоналу, встановленим законодавством вимогам, що діють в Україні.

Сертифікація є надзвичайно важливим елементом захисту продукції. Основною метою сертифікації, є, передусім, запобігання реалізації продукції, небезпечної для життя, здоров'я та майна громадян і навколишнього природного середовища та сприяння споживачеві у компетентному виборі продукції.

Сертифікація - (лат. certum – правильно, дійсно + facere — робити) у широкому розумінні — діяльність компетентних державних органів, установ, організацій та їх посадових осіб, пов'язана з видачею і отриманням юридичними або фізичними особами відповідного сертифікату; у більш вузькому розумінні — підтвердження відповідності якісних характеристик продукції певним вимогам або рівню, встановленому стандартами. Сертифікація поділяється на *обов'язкову* та *добровільну* і здійснюється



уповноваженими органами, підприємствами, установами і організаціями з метою запобігання реалізації продукції, небезпечної для життя і здоров'я, майна громадян і навколишнього природного середовища; сприяння споживачеві в компетентному виборі продукції; створення умов для участі суб'єктів підприємництва у міжнародній торгівлі. Правові основи сертифікації, її організаційні форми та порядок функціонування визначаються:

- декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993);
- законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (1998),
- законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» (2001) та іншими правовими актами.

Обов'язкова сертифікація проводиться виключно в державній системі сертифікації: повинна включати перевірку та випробування продукції для визначення її характеристик, що здійснюється в акредитованих лабораторіях (центрах) методами, встановленими відповідними нормативними документами. При позитивному рішенні органу із сертифікації заявникові видається сертифікат і право маркувати продукцію спеціальним знаком відповідності. Законодавством про сертифікації встановлено, що постачальники продукції на території України зобов'язані проводити сертифікацію продукції, забезпечувати її виготовлення згідно з вимогами відповідної нормативної документації (напр. виготовлення ліків відповідно до вимог GMP), за якими вона сертифікована; реалізовувати продукцію виключно за наявності сертифікату відповідності; припиняти або зупиняти реалізацію продукції, якщо виявлено, що вона не відповідає вимогам нормативного документа або якщо строк дії сертифікату закінчився, або його дію припинено чи зупинено рішенням органу із сертифікації.

Фармацевтична продукція, яка ввозиться і реалізується на території України, повинна підтверджуватись свідоцтвом відповідності вимогам вітчизняних норм і стандартів. При проведенні обов'язкової сертифікації

орган із сертифікації несе юридичну відповідальність за неправомірну чи необґрунтовану видачу сертифіката відповідності та за порушення встановлених правил сертифікації. Якщо зазначені дії не завдали шкоди споживачеві, орган, винний у порушенні правил, сплачує до Державного бюджету подвійну вартість виконаних робіт. У разі повторного порушення правил сертифікації орган із сертифікації позбавляється акредитації у державній системі сертифікації, збитки, завдані споживачам, підлягають відшкодуванню за їх рахунок. Спори, що виникають у процесі сертифікації, вирішуються в адміністративному або судовому порядку.

*Сертифікація ліків для міжнародної торгівлі.*

Всесвітня асамблея охорони здоров'я на 50-й сесії в 1996 р. закликала всі країни використовувати Систему сертифікації якості фармацевтичних препаратів для міжнародної торгівлі ВООЗ (Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce) (далі — Система) та розширювати її використання. Будь-яка країна може взяти участь у Системі, письмово повідомивши генерального директора ВООЗ про назву та адресу національного уповноваженого органу з контролю за виробництвом ліків або іншого компетентного уповноваженого органу та погодивши основні положення, яких слід дотримуватися за умовами участі. Згідно з Настановою щодо застосування системи сертифікації якості фармацевтичних препаратів для міжнародної торгівлі ВООЗ (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Geneva, World Health Organization, 1996) всеохоплююча система забезпечення якості лікарських препаратів повинна базуватися на надійній системі ліцензування й незалежному аналізі готової продукції, а також на незалежній інспекції — це гарантує, що всі виробничі операції виконуються відповідно до GMP. Складовими Системи сертифікації ВООЗ є: ефективна національна система ліцензування не тільки лікарських препаратів, але й гідних довіри виробників та дистриб'юторів; дотримання виробниками

лікарських препаратів вимог належної виробничої практики, які відповідають вимогам GMP WHO; ефективна система контролю якості лікарських препаратів, зареєстрованих або вироблених у країні за участю незалежних лабораторій з контролю якості; національна фармацевтична інспекція з контролю за виробництвом лікарських препаратів, що діє як функціональна частина національного уповноваженого органу з регулювання лікарських препаратів, з досвідом та ресурсами для оцінки ефективного виконання GMP та інших видів контролю, наприклад, відбору проб, обстеження приміщень, перевірки документації, адміністративної можливості видавати необхідні сертифікати, проводити розслідування в разі скарг (рекламацій) та терміново повідомляти ВООЗ і компетентний уповноважений орган будь-якої країни-учасниці про можливість потенційно серйозного дефекту якості або про будь-яку іншу небезпеку. Кожний орган зі сертифікації повинен призначати розслідування будь-якого дефекту якості експортованої продукції, якщо про нього зроблено офіційне повідомлення, за умови, що рекламація передана компетентним уповноваженим органом країни-імпортера. Система не передбачає зовнішніх інспекцій, а базується на видачі уповноваженими органами країн-учасниць таких видів сертифікатів:

- сертифікату лікарського засобу;
- заяви про ліцензійний статус лікарського засобу;
- сертифікату серії лікарського засобу.

Сертифікат лікарського засобу, виданий країною-експортером, призначений для використання компетентним уповноваженим органом країни-імпортера у випадках: розгляду препарату на предмет отримання ліцензії, що санкціонує його імпорт та продаж; потреби адміністративних дій, щоб відновити, розширити, змінити або переглянути таку ліцензію. Заява про ліцензійний статус лікарського засобу підтверджує, що вказаний препарат дозволений до застосування в країні-експортері. Документ призначений для використання представниками-імпортерами, якщо проводиться обговорення

запропонованих цін у відповідь на міжнародний тендер; у цьому разі його слід запитувати як умову торгів. Заява про ліцензійний статус призначена тільки для полегшення відбору і підготовки інформації.

Рішення про імпорт будь-якого препарату, який був заздалегідь відібраний за допомогою такої процедури, повинно бути прийнято на підставі сертифікату лікарського препарату. Сертифікат серії лікарського засобу, як правило, видається виробником і лише як виняток (для вакцин, сироваток та ін.) – компетентним уповноваженим органом країни-експортера. Він підтверджує, що дана серія лікарського засобу відповідає затвердженій специфікації, а також призначений для супроводу й підтвердження якості та терміну придатності певної серії або партії препарату, який вже ліцензовано в країні-імпортері.

Забезпечення сертифікатом серії зазвичай є обов'язковою вимогою до тендерної й закупівельної документації. ВООЗ також були розглянені пропозиції щодо сертифікації АФІ. Істотна різниця між АФІ та ФП полягає в тому, що багато країн-учасниць не реєструють АФІ. В цих умовах сертифікація може тільки підтвердити включення АФІ в одного або декількох лікарських засобів, санкціонованих для продажу у відповідній країні, та служити додатковим запобіжним засобом забезпечення якості, але не заміною контролю сировини, призначеної для виробництва готових лікарських засобів.

### ***Порядок сертифікації виробництва лікарських засобів***

Процедура сертифікації субстанцій повинна стати надалі предметом окремої настанови. Недоліком системи сертифікації ВООЗ є те, що вона не передбачає проведення зовнішньої інспекції або оцінки як самого компетентного уповноваженого національного органу, так і умов виробництва. Такий порядок може викликати в країні-імпортері сумнів щодо надійності як самої Системи, так і якості лікарського препарату. Для вирішення цього питання в ЄС було створено Конвенцію (Convention for

mutual recognition inspections in respect manufacture pharmaceutical products, (PIC) про взаємне визнання інспекцій відносно виробництва лікарських препаратів, (далі — Конвенція). Країни-учасниці домовилися обмінюватися інформацією, необхідною для взаємного визнання інспекцій щодо лікарських препаратів, які призначені для імпорту іншими країнами-учасницями. Згідно зі статтею 127 Директиви 2001/83 Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про звіт законів співтовариства відносно лікарських препаратів для людини» на вимогу виробника, експортера або компетентних уповноважених органів третьої країни, що імпортує препарат, держави-члени засвідчують, що виробник лікарського препарату володіє ліцензією на виробництво за допомогою видачі сертифікатів з урахуванням загально визнаних адміністративних положень ВООЗ.

Основи сертифікації фармацевтичних препаратів в ЄС базуються на: ліцензуванні (реєстрації) лікарського препарату; ліцензуванні виробництва та імпорту на відповідність правилам GMP та реєстраційній документації; ліцензуванні дистрибуції на відповідність правилам GDP; незалежному контролю якості лікарського препарату; фармакологічному нагляді; сертифікації субстанцій Європейською Фармакопеею.

В контексті Конвенції термін «фармацевтичний препарат (фармацевтична продукція)» — «pharmaceutical product» означає: будь-які ліки або подібний препарат, призначений для використання людиною, що є об'єктом контролю відповідно до законодавства у сфері охорони здоров'я країн-учасниць як виробників, так і імпортерів; або будь-який інгредієнт, що використовується виробником при виробництві продукції, описаної вище. Визначення не повинно впливати на деякі відмінності, що містяться в різних національних законодавствах. Визначення в тексті Конвенції охоплює всю продукцію, що є об'єктом контролю згідно із законодавством у галузі охорони здоров'я країни-учасниці, що виробляє її, а також поширюється на продукцію, яка не є об'єктом такого контролю в країні-учасниці, що

виробляє її, але підпадає під нього в країні-учасниці, що її імпортує. Поняття «будь-які ліки або подібний препарат» використовується, щоб охопити всі види ліків, які в будь-якій країні-учасниці підлягають контролю згідно із законодавством в галузі охорони здоров'я. У визначення не включені препарати, призначені для ветеринарії. Однак держави ЄС не мають змоги укладати угоди з третіми країнами (це знаходиться в компетенції Ради ЄС), тому до Конвенції не можуть приєднуватися нові країни, що стало причиною створення угоди іншого типу – Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій відносно виробництва лікарських засобів (PIC/S), участь в якій передбачає жорсткі умови взаємного визнання результатів інспекцій на відповідність GMP, що дозволяє уникнути численних інспекцій вітчизняних підприємств зарубіжними інспекторами при міжнародній торгівлі.

### ***Порядкок сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі***

Порядкок сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються затверджено наказом МОЗ України від 07.12.2012 р. № 1008. Цей Порядок розроблено з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу (далі - ЄС) 2001/83/ЕС від 06 листопада 2001 року "Про Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людиною" (зі змінами), 2003/94/ЕС від 08 жовтня 2003 року "Принципи та норми належної виробничої практики щодо лікарських засобів для споживання людиною" та документів Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO TRS № 823, 1992, TRS № 863, 1996, TRS № 908, 2003).

Сертифікація якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі здійснюється з метою створення належних умов для експорту вітчизняних лікарських засобів шляхом підтвердження відповідності їхньої якості та умов їх виробництва чинним в Україні та міжнародним вимогам належної

виробничої практики. Сертифікація якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, здійснюється Держлікслужбою за письмовим зверненням заявника на добровільних засадах. Порядок поширюється на усіх суб'єктів господарювання незалежно від їх форм власності і підпорядкування, які мають ліцензії на виробництво лікарських засобів в Україні, а також осіб, уповноважених ними, в установленому законодавством порядку.

*Держлікслужба видає такі документи:* сертифікат лікарського засобу, заяву про ліцензійний статус лікарського(их) засобу(ів), сертифікат серії лікарського засобу, підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються до Європейського Союзу (ЄС), для лікарських засобів, призначених для споживання людиною, відповідно до статті 46b(2)(b) Директиви 2001/83/ЕС "Про Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людиною".

*Сертифікат серії лікарського засобу* містить дані про окрему серію лікарського засобу. Сертифікат серії лікарського засобу може видаватися Держлікслужбою, наприклад, для вакцин, сироваток та інших біологічних лікарських засобів. Для цього Держлікслужба здійснює лабораторний аналіз їх якості шляхом направлення відібраних зразків лікарських засобів до уповноваженої лабораторії, яка пройшла галузеву атестацію Держлікслужбою відповідно до Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 січня 2004 року № 10, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 30 січня 2004 року за № 130/8729. Сертифікат серії, виданий Держлікслужбою, додається до кожної серії лікарського засобу.

*Заява про ліцензійний статус лікарського засобу* - документ, виданий Держлікслужбою заявнику, який підтверджує, що лікарський засіб є зареєстрованим та має реєстраційне посвідчення в Україні.

Активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) (АФІ або діюча речовина) - будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини, у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються до Європейського Союзу (ЄС) для виробництва лікарських засобів, призначених для споживання людиною, відповідно до статті 46b(2)(b) Директиви 2001/83/ЕС (підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються) - документ, виданий Держлікслужбою заявнику, який засвідчує відповідність виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів, що розташоване на території України, чинним в Україні вимогам GMP, які еквівалентні вимогам GMP ЄС.

*Сертифікат лікарського засобу* - документ, виданий Держлікслужбою заявнику для компетентного органу країни-імпортера для його імпортування та продажу.

*Сертифікат серії лікарського засобу* - документ, виданий Держлікслужбою після повного якісного та кількісного аналізу для всіх діючих речовин та інших відповідних інгредієнтів для гарантії того, що якість лікарських засобів відповідає всім вимогам реєстраційного дос'є. Сертифікат серії лікарського засобу має засвідчувати, що серія відповідає специфікаціям та вироблена відповідно до реєстраційного дос'є; у



сертифікати мають бути наведені детальні специфікації на лікарський засіб, посилання на аналітичні методи, отримані результати аналітичних випробувань, а також заява про те, що протоколи виробництва, пакування та контролю якості серії переглянуто, а також підтверджено відповідність вимогам GMP.

*Методи контролю якості (МКЯ)* - затверджена в установленому порядку нормативна документація, яка визначає методики контролю якості лікарських засобів, установлює якісні і кількісні показники лікарського засобу та їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності, що були затверджені при державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу.

*Сертифікаційне досьє* - комплект документів на лікарський засіб, який є необхідним для видачі згідно з цим Порядком сертифіката лікарського засобу, заяви про ліцензійний статус лікарського засобу, сертифіката серії лікарського засобу, підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються.

*Специфікація* - перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та критеріїв прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали чи інші критерії для відповідних випробувань.

*Процедура сертифікації включає такі етапи:*

- подання до Держлікслужби Заяви та сертифікаційного досьє, передбаченого цим Порядком, та за необхідності письмове звернення заявника щодо відбору зразків у довільній формі (у разі подання заяви про видачу сертифіката серії лікарського засобу);
- перевірка та опрацювання Держлікслужбою поданої Заяви, сертифікаційного досьє та за необхідності видача направлення на відбір зразків для лабораторного аналізу;
- відбір зразків та здійснення лабораторного контролю у випадках, передбачених Порядком;

- прийняття рішення Держлікслужбою щодо видачі сертифіката лікарського засобу та/або заяви про ліцензійний статус та/або сертифіката серії лікарського засобу;
- оформлення та видача сертифіката лікарського засобу та/або заяви про ліцензійний статус та/або сертифіката серії лікарського засобу.

Для отримання сертифіката заявник подає до Держлікслужби *заяву* встановленого зразку та *сертифікаційне досьє*, яке складається з таких документів:

- копія ліцензії на виробництво лікарських засобів, засвідчена заявником або виробником;
- копія реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, засвідчена заявником або виробником;
- засвідчена заявником або виробником копія сертифіката відповідності вимогам GMP та/або висновку щодо підтвердження відповідності вимогам GMP (у т.ч. для продукції "in bulk"), виданого Держлікслужбою згідно з чинним законодавством України (за наявності);
- засвідчена заявником або виробником копія МКЯ на лікарський засіб (при поданні заяви про видачу сертифіката серії лікарського засобу);
- засвідчена заявником копія сертифіката серії на лікарський засіб, виданого виробником (при поданні заяви про видачу сертифіката серії лікарського засобу);
- технічне резюме;
- довідка про якість лікарських засобів, що виробляються;
- довідка про результати перевірок, проведених органами державного контролю;
- засвідчена в установленому порядку копія свідоцтва про реєстрацію знака для товарів і послуг в Україні (за наявності);

- дозвіл власника реєстраційного посвідчення на лікарський засіб (якщо не він є заявником) на отримання сертифіката лікарського засобу та/або заяви про ліцензійний статус та/або сертифіката серії лікарського засобу;
- дані щодо безпечності лікарського засобу, які базуються на результатах ретроспективних досліджень (у тому числі довідка про побічну дію за останні 5 років), згідно з Порядком проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349.

*Етапи проведення підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються*

*Процедура підтвердження включає такі етапи:*

- подання до Держлікслужби Заяви та комплекту документів;
- перевірка та опрацювання Держлікслужбою поданих Заяви та документів;
- прийняття Держлікслужбою рішення щодо видачі підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються;
- оформлення та видача Держлікслужбою підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються.

Підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, здійснюється Держлікслужбою шляхом проведення експертизи Заяви та документів до неї:

- копія ліцензії на виробництво лікарських засобів, засвідчена заявником або виробником;
- копія реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, засвідчена заявником або виробником;

- засвідчена заявником або виробником копія сертифіката відповідності вимогам GMP та/або висновку щодо підтвердження відповідності вимогам GMP (за наявності);
- довідка про якість лікарських засобів, що виробляються;
- довідка про результати перевірок, проведених органами державного контролю.

*Експертиза документів,*

що проводиться Держлікслужбою з метою перевірки комплектності документів, відповідності їх законодавству, в тому числі вимогам цього Порядку, становить не більше 15 робочих днів після дати реєстрації Заяви.

Процедура відбору зразків має становити не більше 10 робочих днів з дати реєстрації Держлікслужбою письмового звернення заявника щодо відбору зразків.

Лабораторний аналіз зразків, що були відібрані, має становити не більше 20 робочих днів з дня надходження відібраних зразків до лабораторії або строку, передбаченого відповідними МКЯ лікарських засобів. При цьому наявність необхідних стандартних зразків забезпечує заявник. Час, потрібний заявнику для забезпечення стандартними зразками, не включається до строків виконання лабораторного аналізу.

Оформлення та видача сертифіката лікарського засобу / заяви про ліцензійний статус / сертифіката серії лікарського засобу / підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, або письмового повідомлення щодо неможливості видачі таких документів мають становити не більше 10 робочих днів після експертизи документів або отримання результатів лабораторного аналізу.

Проект сертифіката лікарського засобу, або проект заяви про ліцензійний статус, або проект сертифіката серії лікарського засобу, або проект підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, надсилається заявнику електронною поштою або факсом на

узгодження редакції та реквізитів. Заявник у строк, що не перевищує 5 робочих днів з дня отримання проектів документів, засвідчує підписом проекти цих документів. Час, потрібний заявнику для погодження проекту, не включається до строків оформлення та видачі.

*Термін дії документів* визначається в кожному конкретному випадку:

- термін дії сертифіката лікарського засобу встановлюється на термін дії реєстраційного посвідчення на цей лікарський засіб;
- термін дії заяви про ліцензійний статус встановлюється на термін дії реєстраційного посвідчення на цей лікарський засіб;
- термін дії сертифіката серії лікарського засобу встановлюється на термін придатності серії лікарського засобу;
- термін дії підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, становить три роки з моменту останньої планової перевірки.

У разі надходження офіційного повідомлення про невідповідність виробництва вимогам GMP або вимогам до виробництва лікарських засобів, установленим в Україні, рекламацій на якість лікарського засобу Держлікслужба може прийняти рішення про проведення перевірки (інспектування) виробництва лікарського засобу. За результатами перевірки Держлікслужба відповідно до чинного законодавства України може прийняти рішення про призупинення дії або анулювання сертифіката лікарського засобу, заяви про ліцензійний статус, сертифіката серії лікарського засобу або підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються. У разі прийняття цього рішення Держлікслужба у строк до 10 робочих днів з дня прийняття рішення надсилає письмове повідомлення до заявника та країни-імпортера.

Анулювання сертифіката лікарського засобу, заяви про ліцензійний статус, сертифіката серії лікарського засобу або підтвердження для активних

фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, здійснюється у разі анулювання ліцензії на виробництво лікарських засобів.

### *Сертифікація систем якості*

В Україні існує державна система сертифікації продукції – Система УкрСЕПРО. У даній системі проводиться як обов'язкова, так і добровільна сертифікація. Сертифікація систем якості виробництва продукції в системі УкрСЕПРО проводиться з метою засвідчення відповідності системи управління якістю вимогам ДСТУ ISO серії 9000 і забезпечення впевненості у тому, що виробник здатний постійно випускати продукцію, яка відповідає вимогам нормативних документів, а продукція незадовільної якості своєчасно виявляється, і, за необхідності, виробник має можливість вжити і вживає заходи для випуску продукції належної якості. Впроваджені вперше у 1987 р. в практику світової діяльності міжнародні стандарти ISO серії 9000 стали необхідною і бажаною нормою взаємовідносин на ринках усіх країн світу.

Сертифікація систем якості щодо виробника проводиться:

- за ініціативою виробника продукції;
- за рішенням органу з сертифікації продукції за умови, що це передбачено моделю сертифікації;
- за вимогою інших незалежних організацій/відомств, які уповноважені державою на оцінку системи управління якістю продукції.

Згідно ДСТУ ISO 9001-2001 та ДСТУ ISO 9004-2001 *об'єктами оцінки при сертифікації* систем якості та технічному нагляду за сертифікованими системами є:

- діяльність з управління і забезпечення якості;
- стан виробництва (оцінка можливості стабільного забезпечення якості продукції, яка підлягає сертифікації);
- якість продукції (на основі аналізу інформаційних джерел).

Порядок проведення сертифікації продукції в Системі УкрСЕПРО.  
Порядок проведення сертифікації продукції відповідно до прийнятої моделі в спільному вигляді передбачає:

- подачу в орган з сертифікації (ОС) заявки (укр, рос, англ) на сертифікацію продукції;
- подачу документації для сертифікації, що додається до заявки згідно переліку документів (рос, англ, укр);
- розгляд в органі з сертифікації заявки на сертифікацію продукції і аналіз наданої документації;
- ухвалення рішення по заявці з вказівкою схеми (моделі) сертифікації;
- для продукції, що сертифікується, випускається серійно: обстеження виробництва / або атестацію виробництва / або сертифікацію (оцінку) системи управління якістю виробництва;
- відбір та ідентифікацію зразків продукції для проведення сертифікаційних випробувань у випробувальній лабораторії (центрі), акредитованих Національним агентством з акредитації;
- проведення сертифікаційних випробувань зразків продукції;
- аналіз отриманих результатів і ухвалення рішення про можливість видачі сертифікату відповідності;
- занесення сертифікованої продукції в реєстр Системи УкрСЕПРО, видачу сертифікату відповідності, укладення ліцензійного договору (англ, рос) на використання сертифікату;
- технічний нагляд за сертифікованою продукцією;
- інформацію про результати робіт з сертифікації продукції.

Для початку робіт з сертифікації в Україні, виробник, або уповноважена ним особа, яка може подавати Заявку на сертифікацію на підставі письмово оформленого Доручення від виробника, подає заявку на сертифікацію продукції та комплект документів на продукцію і, при

необхідності, систему управління якістю. Перелік документів, що додаються до Заявки (укр, рос, англ) встановлюється із врахуванням особливостей продукції, що сертифікується. Даний перелік складений для всіх видів робіт з технічного регулювання: сертифікація продукції із врахуванням всіх схем (моделей) сертифікації, сертифікація систем управління якістю, проведення технічної експертизи для здобуття дозволу на експлуатацію продукції в Україні, здобуття санітарно – епідеміологічного висновку.

ОС проводить розгляд і аналіз поданої заявки і наданої документації. При необхідності запрошуються додаткові дані. Після цього ОС приймає рішення по заявці (по правилах УкрСЕПРО в строк не більш за один місяць) за вказанною моделлю (схемою) сертифікації.

В Системі УкрСЕПРО розрізняють сертифікацію партії продукції (або одиничного виробу), і сертифікацію продукції, що випускається серійно.

При сертифікації партії продукції (або одиничного виробу), що надійшла на територію України, по конкретному інвойсу, сертифікат видається на конкретно заявлену продукцію, вказану в інвойсі. В цьому випадку в сертифікаті вказуються розмір партії, за наявності – заводські номери сертифікованої продукції, номер інвойса, код ТН ВЕД назви і адреси заявника і виробника продукції. Термін дії сертифікату, як правило, складає 6 місяців, максимально – до одного року.

При сертифікації продукції тієї, що випускається серійно, в Системі УкрСЕПРО можливе вживання різних моделей (схем) сертифікації.

При сертифікації партії продукції (або одиничного виробу) сертифікат видається на конкретні заявлені вироби. В цьому випадку в сертифікаті вказуються заводські номери сертифікованого устаткування.

При сертифікації продукції, що випускається серійно сертифікація проводиться з перевіркою виробництва комісією ОС (обстеження або атестація виробництва, або сертифікація (оцінка) системи якості виробництва). Для деяких видів продукції можливо вживання моделі



сертифікації з аналізом документації, наданої заявником (в т.ч. при постановці продукції на виробництво) і без проведення обстеження виробництва, але в цьому випадку необхідно надання додаткової документації, що характеризує систему якості виробництва (перелік встановлюється окремо для конкретної продукції).

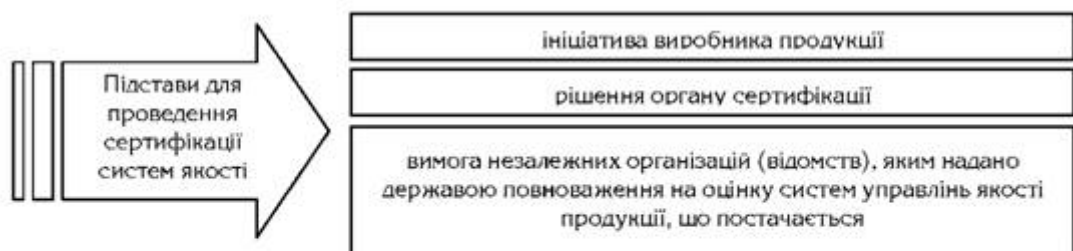
*Сертифікація систем якості* – перевірка, оцінка та посвідчення акредитованим органом сертифікації систем якості того, що система якості підприємства, яка перевіряється, відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості.

*Сертифікат на систему якості підприємства* – документ, виданий згідно з правилами системи сертифікації, який посвідчує, що система якості перевірюваного підприємства відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості. Сертифікат на систему якості видається на певний вид або групу продукції.

За окремих обставин згідно з вимогами контрактів із зарубіжними фірмами сертифікація систем якості може виконуватись на відповідність національним стандартам інших країн.

Наявність сертифіката на систему якості виробника, яка підтверджує її відповідність ISO серії 9000, стала обов'язковою умовою при укладанні контрактів на постачання продукції, оскільки є своєрідним гарантом якості товарів.

Підстави для проведення сертифікації систем якості представлені на рисунку.





### Загальний порядок сертифікації систем якості

Сертифікація систем якості здійснюється у чотири етапи :



*Попередня (заочна) оцінка системи якості* запроваджується з метою визначення доцільності продовження робіт із сертифікації систем якості підприємства. Вона здійснюється Комісією органу з сертифікації з включенням не менше одного аудитора, атестованого у Системі. Орган з сертифікації призначає головного аудитора. Під час попередньої оцінки системи якості проводиться:

- аналіз документів та вихідних даних матеріалів (опитної анкети та інше), наданих підприємством;
- збір та аналіз додаткових відомостей про якість продукції (дані територіальних органів Держстандарту, товариств споживачів, окремих споживачів тощо).

При позитивному рішенні Орган з сертифікації надсилає заявнику:

- висновок і проект господарчого договору на проведення остаточної перевірки й оцінки системи якості;
- програму остаточної перевірки системи якості;
- методики перевірки і оцінки стану виробництва.

При негативному рішенні Орган з сертифікації надсилає заявнику висновок, в якому наводить причини відмови, усі невідповідності.

Якщо всі невідповідності швидко будуть усунені, підприємство може подати заявку на повторну попередню оцінку.

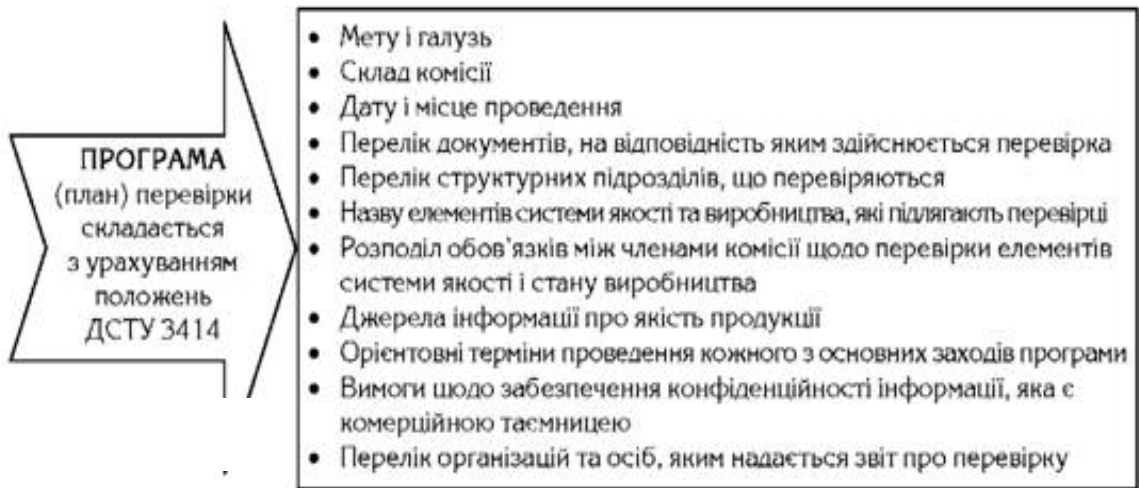
У разі необхідності головний аудитор може направляти свого представника для *неофіційного відвідування* підприємства.

Специфіка *остаточної перевірки та оцінки системи якості виробництва* у тому, що вона здійснюється комісією, що проводила попередню оцінку або іншою комісією, до якої входять експерти, що виконували попередню оцінку. До складу комісії обов'язково включають експерта-фахівця з розробки та (або) технології виробництва відповідної продукції.

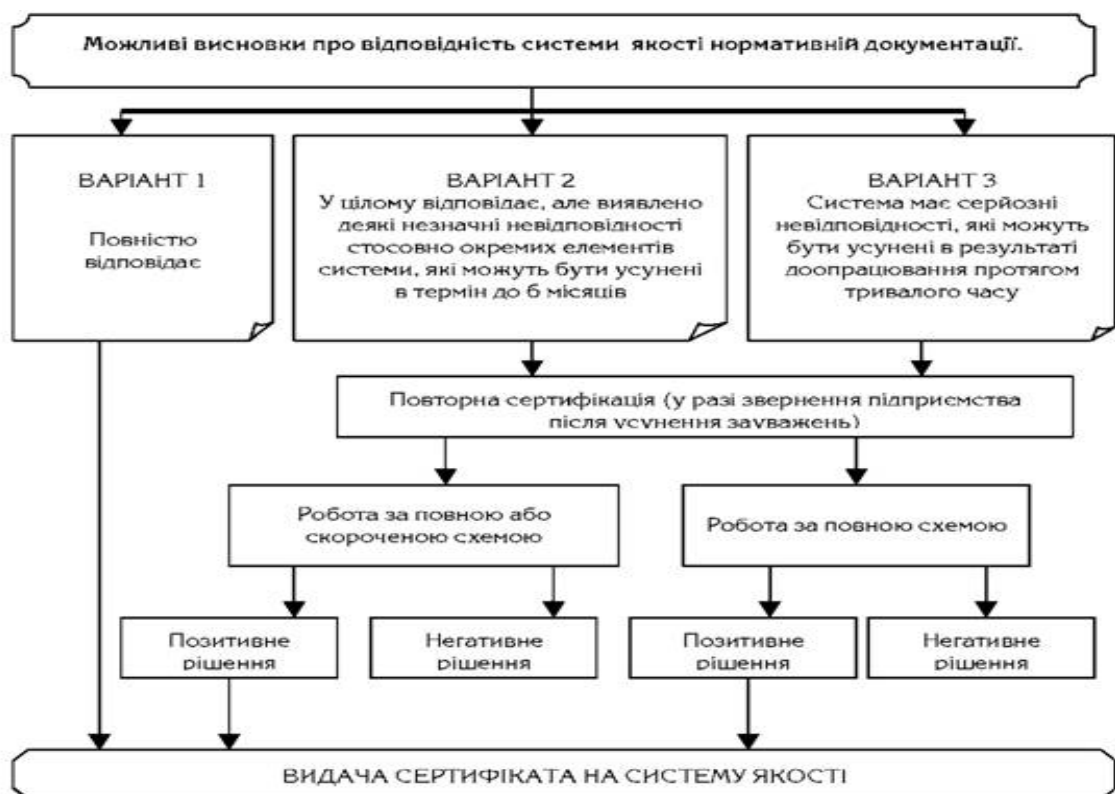
Робочі документи для реалізації програми (розробляються аудитором під керівництвом Головного аудитора):

- переліки контрольних питань, які використовуються для оцінки елементів системи якості;
- форми для реєстрації спостережень під час перевірки;
- форми для документування допоміжних даних, які підтверджують висновки аудиторів.

*Програма (план) перевірки та оцінки системи якості виробництва.*



### Можливі висновки про відповідність системи якості нормативній документації



### Загальна процедура перевірки та оцінки системи якості виробництва

Під час оформлення результатів перевірки системи якості виробництва робляться висновки щодо відповідності системи якості нормативній документації.

Етапи	Зміст
Проведення попередньої наради	<p>Організатор - підприємство та Головний аудитор. Учасники - члени Комісії, персонал підприємства</p> <p>Питання, які вирішуються:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• інформування про мету, завдання, програму, методи, процедуру перевірки;</li> <li>• встановлення офіційних способів спілкування між аудиторами та персоналом підприємства;</li> <li>• графік перевірок</li> </ul> <p>Результат - протокол наради та розподіл обов'язків між аудиторами (додаток до протоколу)</p>
Проведення обстеження	<p>Оцінка здатності виробництва забезпечувати стабільний випуск продукції необхідного рівня якості:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аналіз відповідної інформації;</li> <li>• спостереження за станом виробництва.</li> </ul> <p>Аналіз фактичного матеріалу (чи невідповідності) елементів системи якості підприємства - заявника стандарту на систему якості.</p> <p>Результат - попередні висновки про відповідність (невідповідність):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• системи якості в цілому вимогам нормативних документів на систему якості;</li> <li>• виробництва вимогам стабільного забезпечення потрібного рівня якості продукції.</li> </ul>
Проведення заключної наради з керівництвом	<p>Мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• надати керівництву зауваження, складені за результатами перевірки та оцінки;</li> <li>• зробити попередні висновки щодо можливості</li> </ul>

підприємства	<p>(неможливості) видачі сертифіката відповідності системи якості підприємства вимогам нормативних документів.</p> <p>Результат - протокол, який підписується всіма членами комісії.</p> <p>Забезпечується конфіденційність результатів перевірки</p>
Підготовка звіту	<p><i>Готує комісія</i></p> <p>Кожний аудитор подає звіт про стан тих елементів системи, які він перевіряв. Підписують усі члени Комісії:</p> <p>загальні відомості про підприємство та Орган з сертифікації;</p> <p>підстави для проведення перевірки;</p> <p>перелік документів, на відповідність яким здійснювалась перевірка;</p> <p>програма перевірки;</p> <p>характеристика фактичного стану об'єктів перевірки;</p> <p>зауваження щодо невідповідності;</p> <p>висновки Комісії;</p> <p>висновок про можливість (неможливість) видачі сертифіката.</p> <p>Термін підготовки - місяць після заключної наради</p>

Термін дії сертифіката на систему якості не перевищує 3 роки. Не продовжується. Для отримання сертифіката на новий термін за 3 місяці до закінчення терміну дії підприємство надсилає до Органу з сертифікації систем якості заявку.

### **Тестовий контроль:**

1. Правові основи сертифікації, її організаційні форми та порядок функціонування визначаються:

- A. декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію»;
- B. законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність»;
- C. законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» ;
- D. іншими правовими актами;

- Е. всі вірні відповіді \*
2. Сертифікат ліцензійного статусу – це
- А. документ, виданий заявнику Держслужбою з ЛЗ, який містить інформацію щодо державної реєстрації лікарського засобу в Україні, відповідність виробництва ЛЗ правилам GMP або вимогам до виробництва ЛЗ, установленим в Україні
  - В. документ, який підтверджує відповідність показників якості та терміну придатності окремої серії ЛЗ вимогам нормативної документації
  - С. документ, який підтверджує реєстрацію ЛЗ в Україні \*
  - Д. всі відповіді вірні
  - Е. відсутнє вірне визначення
3. Заявка на новий термін дії сертифікату системи якості надсилається до Органу з сертифікації за:
- А. один місяць;
  - В. три місяці;\*
  - С. шість місяців;
  - Д. дев'ять місяців;
  - Е. один рік
4. Максимальний термін дії сертифікату на систему якості:
- А. три роки;
  - В. один рік;
  - С. п'ять років;
  - Д. сім років;
  - Е. шість місяців\*
5. Висновок щодо якості – це документ з інформацією про...
- А. відповідність серії лікарського засобу вимогам, під час його реєстрації в Україні;

В. перевірений зразок лікарського засобу за результатами лабораторного дослідження уповноваженою Державною інспекцією щодо відповідності вимогам чинної в Україні АНД;\*

С. склад, опис лікарської форми, фармакологічні властивості, спосіб застосування, умови та термін зберігання;

Д. всі відповіді вірні;

Е. немає вірної відповіді

6. Висновок щодо якості – це документ, який виданий...

А. підприємством-виробником або постачальником ліків;

В. регіональною Державною службою з лікарських засобів;\*

С. Державним Фармакологічним центром МОЗ України;

Д. регіональною санітарно-епідеміологічною станцією;

Е. будь-якою з перелічених установ

7. Сертифікат якості – це аналітичний паспорт, який виданий...

А. підприємством-виробником; \*

В. регіональною Державною службою з лікарських засобів;

С. Державним Фармакологічним центром МОЗ України;

Д. регіональною санітарно-епідеміологічною станцією;

Е. підприємством - постачальником ліків.

8. Сертифікація лікарських засобів – це...

А. проведення аналізу якості ЛЗ;

В. процедура, за допомогою якої третя сторона дає письмову гарантію, що продукція, процес або послуга відповідає завданням, вимогам;

С. виробництво ЛЗ відповідно до вимог GMP;\*

Д. аналіз ЛЗ за показниками АНД і видача сертифікату якості;

Е. немає вірної відповіді

9. За наявності у виробника на субстанцію Сертифіката відповідності монографії Європейської Фармакопеї (ЄФ) валідація аналітичної методики...



- A. проводиться в повному обсязі;
- B. проводиться в обмеженому обсязі;
- C. не проводиться;\*
- D. залежить від виробника;
- E. залежить від субстанції

10. Сертифікати якості або аналітичні паспорти постачальника можуть бути представлені у вигляді...

- A. ксерокопії;
- B. фотокопії;
- C. оригіналу;\*
- D. любої копії;
- E. сканкопії

11. За правилами GMP жодна серія готової продукції не може бути реалізована і поставлена споживачу без...

- A. аналітичної нормативної документації;
- B. висновку щодо якості;
- C. ліцензії;
- D. сертифіката якості;\*
- E. свідоцтва про реєстрацію.

**Тема:** Валідація аналітичних методик аналізу лікарських засобів

**Мета:** Вивчити суть валідації та її основних характеристик для кількісного аналізу згідно вимог ДФУ 2.0.

**Основні навчальні питання:**

1. Поняття валідація.
2. Кількісний хімічний аналіз: суть, основні етапи і джерела похибок.
3. Поняття валідації та її види і типи, призначення і мета проведення.
4. Головні валідаційні характеристики відповідно до вимог ДФУ 2.0.:
  - правильність;
  - прецизійність та її підвиди;
  - специфічність;
  - межа виявлення;
  - межа кількісного визначення;
  - лінійність;
  - діапазон застосування.
5. Способи встановлення правильності методики кількісного визначення для основної речовини і для домішок відповідно до вимог ДФУ 2.0.
6. Порядок дослідження лінійності використовуваної методики кількісного визначення відповідно до вимог ДФУ 2.0.
7. Порядок дослідження прецизійності спектрофотометричних методик.
8. Поняття робасності методик, складання і реалізація плану вивчення робасності.
9. Верифікація методики: суть і умови застосування.

**Інформаційний матеріал**

*Кількісний хімічний аналіз: суть, основні етапи і джерела похибок. Поняття валідації та її види і типи, призначення і мета проведення.*

Аналітичний контроль фармацевтичних препаратів чи окремих інгредієнтів в препараті необхідний для того, щоб гарантувати їх безпечність і ефективність протягом всього терміну придатності, включаючи зберігання, розподіл і використання. Такий контроль необхідно проводити у відповідності з мкя, що встановлює вимоги до якості препарату.

Відповідно до вимог GMP всі методики, що включені до МКЯ, а також ті, що використовуються для контролю якості лікарських засобів на всіх етапах їх виробництва повинні проходити обов'язкову валідацію.

Метою обробки результатів вимірювань є отримання найбільш достовірної оцінки істинного значення фізичної величини та оцінка похибки вимірювань. Методи обробки результатів вимірювань залежать від виду вимірювань. У фармацевтичному аналізі здійснюють вимірювання аналітичного сигналу не менше 5-ти разів, крім того проводять паралельні серії вимірювань. Тому необхідно навчитися обробляти результати багатократних вимірювань і оцінювати похибки вимірювань. Проте часто зустрічаються і одноразові вимірювання. Щоб мати змогу проводити одноразові вимірювання необхідно наперед з'ясувати джерела похибок вимірювання, щоб уникнути отримання неточного результату.

Більшість вимірювань у фармації і фармацевтичному аналізі – посередні вимірювання. При непрямих вимірюваннях значення шуканої величини отримують на основі відомої залежності, яка зв'язує її з іншими величинами, які підлягають прямому вимірюванню. Тому важливо навчитися проводити оцінку похибки результату посередніх вимірювань.

**Валідація** – експертна оцінка і представлення документально оформлених доказів у відповідності з принципами належної виробничої практики, які з високим ступенем достовірності підтверджують, що будь-які методики, процеси, обладнання, продукція, дії або системи дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам, а їх використання веде до очікуваних результатів (табл. 1).

Визначення поняття «валідація» в ISO 9000, ISO/IEC 17025 та VIM

Визначення	Посилання
Підтвердження шляхом надання об'єктивних свідчень того, що вимоги, встановлені для конкретного завдання або застосування, виконано.	ISO 9000
Підтвердження шляхом дослідження та надання об'єктивних свідчень того, що конкретні вимоги, встановлені для конкретного застосування, виконано.	ISO/IEC 17025
Верифікація, за якої встановлені вимоги відповідають конкретному застосуванню.	VIM
<p><i>ISO 9000</i> визначає "процес кваліфікування" як "процес демонстрування здатності виконати встановлені вимоги".</p> <p><i>VIM</i> визначає "верифікацію" як "надання об'єктивних свідчень того, що даний об'єкт відповідає встановленим вимогам".</p>	

*Види валідації:*

1. перспективна валідація – це валідація, яка повинна бути закінчена до початку виготовлення готової продукції;
2. супровідна валідація – проводиться під час серійного виробництва, якщо неможливо провести перспективну валідацію;
3. ретроспективна валідація – призначена для процесів, які певний час вже проводилися.

Мета валідації – документально довести, що будь-які методики, процеси, обладнання, продукція, дії або системи дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам і їх використання забезпечує стабільний випуск готової продукції необхідної якості.

*Завдання валідації:*

В процесі кваліфікації і валідації необхідно встановити і документально довести, що:

1. Приміщення, технічні засоби і обладнання були спроектовані у відповідності з вимогами GMP.
2. Технічні засоби і обладнання були змонтовані і встановлені у відповідності з їх проектними специфікаціями.
3. Технічні засоби і обладнання працюють у відповідності з їх проектними специфікаціями.
4. Технічні засоби і обладнання працюють у відповідності з їх проектними специфікаціями, що дозволяє постійно виготовляти готову продукцію необхідної якості.

*Ревалідація* – повторення первинної валідації з метою забезпечення впевненості в тому, що будь-які зміни процесу не проявили негативної дії на характеристики процесу і якість ЛП.

Валідацію необхідно проводити один раз для конкретного процесу. Але при зміні компонентів, модифікації обладнання, будь-яких змінах в процесі виробництва, необхідно проводити повторну валідацію (ревалідацію).

Валідаційний протокол вимірювань – документ, який описує:

- процес
- методику проведення валідації,
- результати досліджень,
- характеристики технологічного і вимірювального обладнання,
- критерії визначення достовірних результатів досліджень,
- схеми точок відбору проб,
- протоколи калібрування вимірювального обладнання.

Звіт по валідації -документ, який описує діяльність по валідації, в який входить:

- Короткі описи ЛП, технологічного процесу, обладнання;
- Вказівки параметрів, що контролюються;
- Критерії достовірності;
- Опис робочих методик валідаційних вимірювань;

- Короткі характеристики вимірювальних приладів із сертифікатами калібрування;
- Часовий графік проведення валідації;
- Протоколи валідаційний вимірювань;
- Документи щодо виготовлення серії препаратів;
- Висновки і рекомендації.

#### *Головні валідаційні характеристики відповідно до вимог ДФУ*

Валідація аналітичної методики – це експериментальний доказ того, що методика придатна для розв’язання поставлених завдань.

Усі методики і випробування, включені у Фармакопею, є валідованими і потребують проведення тільки верифікації (перевірки). Верифікація має підтвердити на підставі експериментальних даних, що дана лабораторія спроможна коректно відтворити фармакопейну методику чи випробування (тобто для конкретного аналітичного обладнання, для даних використовуваних реактивів, у даних умовах лабораторного середовища, при виконанні аналізу аналітиками даної лабораторії і т.п.).

Аналітична методика – це спосіб проведення аналізу, тобто детальний виклад усіх операцій, необхідних для виконання випробування. Вона включає в себе опис підготовки випробовуваних зразків, стандартів, реактивів; опис використовуваного обладнання із зазначенням параметрів; умов одержання калібрувальних кривих; використання розрахункових формул тощо.

Методи контролю якості (МКЯ) – затверджена в установленому порядку нормативна документація, яка визначає методики контролю якості лікарських засобів, установлює якісні і кількісні показники лікарського засобу та їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності, що були затверджені при державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу.

Ідентифікація – підтвердження істинності аналізованого об'єкту.

Дослідження на чистоту – визначення вмісту домішок в аналізованому об'єкті, дослідження на споріднені речовини, важкі метали, вміст залишків розчинників).

Кількісне визначення (вміст або активність) – доказ того, що методика дозволяє правильно і з відповідним ступенем прецизійності встановити вміст або активність саме аналізованої речовини у зразку.

*Прецизійність аналітичної методики* виражає ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірювань, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того самого однорідного зразка. Прецизійність може розглядатися на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність і відтворюваність.

*Збіжність* характеризує прецизійність методики при її виконанні в одних і тих самих умовах (зокрема, одним і тим самим аналітиком або групою аналітиків) протягом невеликого проміжку часу.

*Внутрішньолабораторна прецизійність* характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання і т. п.

*Відтворюваність* характеризує прецизійність у міжлабораторному експерименті.

Валідація аналітичної методики включає:

- вибір і чітке пояснення характеристик, які повинні бути встановлені для даної методики при її валідації;
- вибір і пояснення критеріїв допустимості отриманих аналітичних характеристик, досягнення яких дозволить зробити висновки про надійність аналітичної методики;
- проведення валідаційних вимірювань, які б підтверджували відповідність аналітичної методики вибраним критеріям.

Для однакових аналітичних методик, що використовуються для визначення однієї діючої речовини в різних препаратах (різні МКЯ),

допускається розробка такої валідаційної програми, яка направлена на критичні моменти, що мають відношення до даних препаратів. В цьому випадку може бути проведено тільки одне валідаційне дослідження, в якому враховані всі фактори. Така практика називається «групування».

В процесі проведення валідації валідаційна комісія перевіряє:

- наявність МКЯ на препарат за виключенням випадків, коли валідація проводиться при розробці МКЯ;
- наявність документації, що регламентує якість вибраних реактивів;
- наявність технічних паспортів, інструкцій по експлуатації, даних про планові повірки для аналітичного обладнання, що передбачено даною методикою;
- наявність СОП на аналітичну методику, що валідується.

Аналітичний контроль фармацевтичних препаратів чи окремих інгредієнтів в препараті необхідний для того, щоб гарантувати їх безпечність і ефективність протягом всього терміну придатності, включаючи зберігання, розподіл і використання. Такий контроль необхідно проводити у відповідності з нормативною документацією, що встановлює вимоги до якості препарату.

Для того, щоб аналітична методика вважалася валідованою, необхідно провести ряд вимірювань для встановлення відповідності даної методики вибраним характеристикам.

#### *Характеристики аналітичних методик*

*Правильність* – близькість отриманих з використанням даної методики результатів до істинного значення. Правильність аналітичної методики встановлюють в межах діапазону її застосування.

Правильність аналітичної методики для кількісного визначення діючої речовини в субстанції може бути визначена:

- аналізом зразків з відомим вмістом аналізованої речовини (наприклад, стандартний зразок), що виготовлені з кількісною точністю;



- шляхом порівняння результатів з такими, що отримані при використанні альтернативної методики, яка раніше пройшла валідацію.

Правильність аналітичної методики для кількісного визначення діючих речовин в багатокomпонентних лікарських формах може бути визначена:

- за допомогою аналізу зразків, що виготовлені змішуванням всіх компонентів, що входять до складу препарату, включаючи речовину, що аналізують у відомій кількості; крім того, повинні бути виготовлені зразки, що містять аналізовану речовину в більшій і меншій кількості у порівнянні з очікуваним в межах діапазону даної методики;

- якщо неможливо одержати зразок, що включає всі компоненти, що входять до складу препарату, допускається виготовлення зразків шляхом додавання відомої кількості аналізованої речовини до зразка препарату;

- шляхом порівняння результатів з такими, які отримані при використанні альтернативної методики, яка пройшла валідацію раніше.

Правильність аналітичної методики для кількісного визначення сумішей може бути визначена:

- за допомогою аналізу зразків (субстанція чи готова лікарська форма), що виготовлена шляхом додавання відомої кількості суміші;

- шляхом порівняння результатів, отриманих за допомогою даної аналітичної методики, з результатами, отриманими незалежним методом, якщо неможливо отримати зразок суміші чи продукту розпаду.

Правильність вираховують, як процентне співвідношення відхилення результату, знайденого за допомогою даної методики, від істинного значення визначуваної величини відомої додаткової кількості аналізованої речовини в зразку до істинного значення, або як різницю між середнім значенням отриманих результатів і прийнятим істинним значенням з врахуванням певних інтервалів.

Правильність аналізованої методики оцінюють з використанням не менше ніж 9 вимірювань трьох зразків, що вміщують різну кількість аналізованої речовини в межах діапазону використовуваної методики.

*Точність* – ступінь узгодженості результатів окремих досліджень, виконаних за допомогою даного методу послідовно на декількох пробах однорідного зразка).

Точність аналітичної методики встановлюють шляхом кількісних визначень вмісту аналізованої речовини в достатній кількості аліквот однорідного зразка з метою статистичної оцінки стандартного відхилення чи відносного стандартного відхилення.

В цьому випадку кількісні визначення розглядають як незалежні аналізи зразків, виконані за допомогою повної процедури, починаючи з підготовки зразка, закінчуючи одержанням остаточного результату.

Точність аналітичної методики, як правило, виражають стандартним відхиленням чи відносним стандартним відхиленням серії вимірювань.

Точність може характеризувати ступінь відтворюваності чи співпадання при нормальних умовах аналізу.

*Співпадання* – характеристика точності методики при її виконанні одним і тим же аналітиком в одних і тих же умовах (ті ж реактиви, обладнання, параметри і лабораторія) і протягом короткого відрізка часу.

Співпадання методики оцінюють проведенням повних окремих визначень на окремих ідентичних зразках, відібраних із однієї і тієї ж однорідної серії, і таким чином, забезпечуючи вимірювання точності методики в нормальних робочих умовах.

*Відтворюваність* – характеристика точності методики, що проводиться в різних умовах – зазвичай в різних лабораторіях – на окремих ідентичних зразках, відібраних із однієї однорідної серії. Крім того, можна використовувати порівняння результатів, отриманих різними аналітиками, при використанні різного обладнання чи при проведенні аналізу в різний час.

Точність оцінюють шляхом трьохкратного аналізу кожного із трьох зразків, що представляють діапазон застосування даної методики.

*Стійкість чи робастність* – це здатність аналітичної методики не зазнавати впливу малих задаваних (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Це міра ступеня впливу змін умов роботи чи навколишнього середовища на отримані результати аналізу окремих ідентичних зразків із однієї і тієї ж однорідної серії.

Стійкість аналітичної методики визначають за допомогою аналізу окремих ідентичних зразків із однієї і тієї ж однорідної серії в різних лабораторіях, за допомогою різних аналітиків, різних приладів, різних серій реактивів, різного часу аналізу, в змінених природних умовах (температура, вологість).

Міра стійкості аналітичної методики може бути отримана шляхом порівняння відтворюваності отриманих результатів з відтворюваністю дослідження при нормальних умовах.

*Лінійність і діапазон.*

*Лінійність* – здатність аналітичної методики давати результати давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку.

*Діапазон застосування* – аналітичної методики є інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини у зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність.

Ці характеристики визначають за допомогою даної методики для виконання аналізу серії зразків, що мають концентрацію аналізованої речовини, яка входить в потрібний діапазон.

Визначення лінійності аналітичної методики:

– для визначення лінійності необхідно побудувати графік залежності отриманих результатів від концентрації аналізованої речовини в зразку;

- якщо на отриманому графіку візуально видно лінійну залежність, необхідно за допомогою відповідних статистичних методів опрацювати отримані результати таким чином, щоб отримати пряму лінію;
- в деяких випадках, щоб отримати пряму лінійну залежність між об'ємом аналізованої речовини і її концентрацією, отримані результати необхідно піддати математичному перетворенню;
- дані для прямої, отримані за допомогою статистичної обробки, можуть використовуватися, щоб забезпечити математичну оцінку ступеня лінійності. Повинно бути представлено рівняння отриманої прямої (коефіцієнт кореляції, пересікання прямої з віссю ординат, нахил прямої і остаточною сума квадратів);
- якщо відношення між результатом і концентрацією нелінійне, стандартизація може бути забезпечена за допомогою калібрувальної кривої.

Діапазон аналітичної методики встановлюють за допомогою перевірки того, що дана методика забезпечує допустиму правильність, точність, лінійність при аналізі ряду зразків, що містять аналізовану речовину в кількості, що знаходиться на верхній і нижній межі необхідного діапазону, а також всередині нього.

Для визначення лінійності повинно бути проаналізовано не менше 5 концентрацій аналізованої речовини, що використовувалися для аналізу.

Специфічність або вибірковість – здатність однозначно оцінювати.

Недостатня специфічність конкретної аналітичної методики може бути компенсована іншою додатковою методикою чи методиками.

Специфічність повинна бути встановлена для аналітичних методик, що використовуються для ідентифікації, дослідження на чистоту, кількісне визначення.

При ідентифікації повинна бути підтверджена здатність аналітичної методики відрізнити аналізовану речовину в присутності речовин, що мають близьку структуру.

При підтвердженні специфічності повинні бути одержані:

- позитивні результати (наприклад, у порівнянні із стандартним зразком) при дослідженні зразків, що містять аналізовану речовину;
- негативні результати при аналізі зразків, що не містять аналізовану речовину;
- підтвердження того, що аналізовані зразки, в яких містяться речовини з близькою структурою, не дають позитивних результатів при дослідженні даної методики.

При дослідженні на чистоту специфічність може бути встановлена методом добавок до субстанції чи готової лікарської форми регламентованої кількості аналізованої суміші і доведення можливості визначення цієї суміші з відповідною правильністю і точністю.

При кількісному визначенні специфічність може бути встановлена шляхом порівняння результатів, отриманих при застосуванні аналітичної методики для визначення аналізованої речовини в зразку в присутності очікуваної кількості інших компонентів із результатами, отриманими для тієї ж аналізованої речовини без додавання інших речовин.

*Чутливість* – здатність методики дослідження реєструвати незначні зміни концентрації. Чутливість визначають за нахилом калібрувальної кривої.

*Межа виявлення* – це мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена.

Дослідження межі виявлення підтверджують тільки той факт, що кількість аналізованої речовини в зразку вище чи нижче якогось певного рівня.

Межу виявлення визначають за допомогою дослідження зразків з відомими кількостями аналізованої речовини, які зменшують в кожному наступному зразку і визначенням мінімального рівня вмісту, при якому аналізована речовина може бути надійно визначена.

На практиці майже ніколи не виникає необхідність встановлювати межу виявлення як абсолютну величину вмісту аналізованої речовини в зразку. Достатньо продемонструвати, що за допомогою даної методики можливе надійне виявлення аналізованої речовини в достатньо малих кількостях, що знаходяться в межах необхідного рівня. Межу виявлення виражають в значеннях концентрації аналізованої речовини в зразку (мг/л).

*Межа кількісного виявлення* – це мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути визначена з потрібною правильністю і прецизійністю. Межа кількісного виявлення звичайно знаходиться на рівні подвійної межі виявлення.

Межу кількісного виявлення вимірюють шляхом дослідження зразків з відомими кількостями аналізованої речовини, які зменшують в кожному наступному зразку і визначенням мінімального рівня вмісту, при якому аналізована речовина може бути визначена з допустимим ступенем правильністю і точністю.

#### *Застосування аналітичних характеристик*

Методи, що використовуються для контролю фармацевтичної продукції можуть бути в загальному класифіковані наступним чином:

- Клас А: методики, що призначені для кількісного визначення не розфасованого лікарського засобу або вмісту інгредієнта в готовій лікарській формі.
- Клас В: методи, що призначені для виявлення і кількісного визначення сумішей як в лікарському засобі так і в готовій лікарській формі.
- Клас С: методи, що призначені для оцінки характеристик готових лікарських форм, таких як розчинення, однорідність дозування.
- Клас D: методи, що призначені для встановлення істинності як не розфасованих лікарських засобів, так і окремого інгредієнта в готовій лікарській формі.

В таблиці наведені типові характеристики, що використовуються при проведенні валідації аналітичної методики.

Характеристики	Клас А	Клас В		Клас С	Клас D
		Кількісні визначення	Дослідження меж виявлення		
Правильність	+	+	-	+	-
Точність	+	+	-	+	-
співпадання	+	+	-	+	-
відтворення	+	+	-	+	-
Стійкість	+	+	+	+	+
Лінійність і діапазон	+	+	-	+	-
Вибірковість	+	+	+	+	+
Межа виявлення	-	-	+	-	-
Межа кількісного виявлення	-	+	-	-	-

### *Проведення валідації*

Рішення про проведення валідації аналітичної методики приймає Генеральний директор або заступник Генерального директора по науці на основі плану розробки НД на нові лікарські препарати, плану перегляду діючої НД.

Для проведення валідації Генеральний директор підприємства призначає валідаційну комісію. В склад якої входять:

- голова комісії - заступник Генерального директора по науці;
- начальник відділу валідації;
- начальник відділ управління якістю.

Голова комісії створює робочу групу, в яку включає представників служб і відділів заводу, які необхідні для проведення робіт по валідації.

За 10 днів до початку робіт по валідації начальник робочої групи складає Валідаційний майстер-план.

План – графік проведення валідаційних робіт обговорюється з начальником дослідної лабораторії.

За результатами робіт не пізніше, ніж через 10 днів після закінчення робіт, складають Протоколи вимірювань і валідаційний звіт. Валідаційний звіт передається на підтвердження голові комісії.

На основі звіту валідаційна комісія приймає рішення про відповідність аналітичної методики поставленим завданням. Рішення валідаційної комісії оформляється актом. Акт підписується всіма членами комісії і затверджується головою комісії.

Результати валідації аналітичної методики вважаються позитивними, якщо її характеристики відповідають вибраним критеріям.

На основі позитивного рішення валідаційної комісії, відділ валідації оформляє Сертифікат валідації, який підписується начальником відділу валідації. Оригінал сертифікату валідації зберігається в ОВЛ, копії передаються в відділ валідації, відділ управління якістю і відділ контролю якості.

Якщо при проведенні валідації було встановлено, що дана аналітична методика не відповідає встановленим вимогам, то відповідно до рекомендацій і висновків Валідаційного звіту, начальником ОВЛ приймаються заходи по доопрацюванні даної методики або її заміні на більш надійну. Після доопрацювання валідаційна комісія приймає рішення про терміни і об'єм повторної валідації.

Всі протоколи валідаційних вимірювань з негативними результатами валідації повинні бути включені в Валідаційний звіт повторної валідації.

Періодичність планових ревалідацій – планова ревалідація аналітичних методик проводиться у відповідності з планом перегляду відповідних НД.



Позапланова ревалідація проводиться у випадку зміни в синтезі лікарської речовини (субстанції), змін в складі готового лікарського засобу, змін в аналітичній методиці. Об'єм необхідної ревалідації залежить від характеру змін. Крім цього, деякі зміни можуть потребувати валідації як такої.

Після проведення валідації в процесі використання аналітичної методики начальник відділу контролю якості проводить постійний контроль отриманих результатів з метою своєчасного виявлення їх відхилень від допустимих критеріїв) Всі відхилення повинні бути офіційно задокументовані і оцінені з точки зору надійності отриманих результатів для адекватної оцінки якості препаратів)

У випадку відхилень, які вказують на недостатню надійність аналітичної методики, проводиться ревалідація.

*Мінімальні допустимі діапазони застосування методик:*

- для кількісного визначення лікарських субстанцій або лікарських форм – від 80 % до 120 % від номінального вмісту;
- для однорідності дозування – від 70 % до 130 % від номінального вмісту, якщо для випробування не потрібний більш широкий інтервал (наприклад, для дозованих аерозолів);
- для випробувань на розчинення – 20 % (абсолютних) від нормованої величини вивільнення. Наприклад, якщо при контролі вивільнення пролонгованих лікарських засобів нормована величина вивільнення становить від 20 % в першу годину і до 90 % за 24 год, діапазон застосування має бути від 0 % до 110 % від номінального вмісту;
- для визначення домішок – від концентрації, у якій домішка звичайно виявляється, до 120 % від нормованого вмісту.

У випадку, коли кількісне визначення і випробування на домішки виконуються сумісно як одне випробування, і використовується лише стандарт основної речовини, відповідний його номінальному вмісту, то

діапазон застосування має охоплювати діапазон концентрації від нормованого вмісту домішки до 120 % від номінального вмісту основної речовини.

**Тестовий контроль:**

1. Скільки разів проводять вимірювання аналітичного сигналу ?
  - A. 2;
  - B. 3;
  - C. 4;
  - D. 5; \*
  - E. 6.
2. Лінійність залежності вимірюваного фізичного параметру і вмісту визначуваного компонента перевіряють за:
  - A. критерієм Пірсона;
  - B. коефіцієнтом кореляції;\*
  - C. дисперсією асиметрії;
  - D. відносним стандартним відхиленням;
  - E. дисперсією ексцесу
3. Валідація аналітичної методики – це:
  - A. експериментальний доказ того, що методика придатна для вирішення передбачуваних завдань;\*
  - B. повторна апробація методики;
  - C. уточнення окремих елементів методики;
  - D. переробка методики;
  - E. затвердження методики.
4. Аналітична методика – це:
  - A. спосіб проведення аналізу, тобто детальний виклад всіх операцій, необхідних для виконання випробування. Вона включає опис підготовки випробовуваних зразків, стандартів, реактивів: опис використовуваного обладнання з вказівкою параметрів; умови отримання калібрувальних кривих; використання розрахункових формул і так далі;\*

- B. умови проведення аналізу;
  - C. методика опису в загальній фармакопейній статті;
  - D. стаття з описом процедур, вживаних для валідації;
  - E. опис операцій, необхідних для виконання випробування
5. Випробування – це:
- A. аналітична методика, описана в приватній статті (монографії), в сукупності з вимогами до отриманих по ній результатів, по яких можна зробити висновок, – відповідає або ні даний лікарський засіб вимогам приватної статті\*
  - B. проведення аналізу;
  - C. підтвердження достовірності лікарського засобу;
  - D. встановлення кількісного змісту лікарського засобу;
  - E. визначення домішок (чистота) лікарського засобу
6. Всі аналітичні методи і випробування, що входять в монографії і аналітичну нормативну документацію мають бути:
- A. валідовані;\*
  - B. чітко сформульовані;
  - C. мати однозначне трактування;
  - D. сертифіковані;
  - E. гранично прості
7. Правильність кількісного визначення характеризує:
- A. ступінь відповідності між відомим дійсним значенням або довідковою величиною і значенням, отриманим по даній методиці;
  - B. максимальний зміст;
  - C. середньостатистичну величину змісту;
  - D. межа діапазону застосування аналітичної методики;\*
  - E. використання незалежного методу
8. Точність аналітичної методики виражає:
- A. ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірювань, виконаних по даній методиці на різних пробах одного і того ж однорідного зразка;\*

- В. відповідність довідковій величині;
  - С. ступінь відповідності дійсному значенню;
  - Д. максимальний зміст;
  - Е. стандартне відхилення
9. Межа кількісного визначення для аналітичної методики є:
- А. мінімальна кількість аналізованої речовини в зразку, яка може бути виявлена;\*
  - В. середньостатистична кількість речовини в зразку;
  - С. максимальна кількість аналізованої речовини в зразку;
  - Д. точність в міжлабораторному експерименті;
  - Е. середнє значення з трьох визначень
10. Для підтвердження лінійності використовують концентрацій:
- А. 5 і більш;\*
  - В. 2;
  - С. 3;
  - Д. 4;
  - Е. 1
11. Збіжність вивчають, виконуючи:
- А. не менше дев'яти визначень, що охоплюють діапазон застосування методики\*
  - В. не менше восьми визначень, що охоплюють діапазон застосування методики
  - С. не менше семи визначень, що охоплюють діапазон застосування методики
  - Д. не менше шести визначень, що охоплюють діапазон застосування методики
  - Е. не менше п'яти визначень, що охоплюють діапазон застосування методики

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Нормативно-законодавчі документи:

1. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів : Постанова КМУ від 03 лютого 2010 року № 260. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п>

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Керівництво. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Режим доступу: [http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2015/08/GMP\\_2015.pdf](http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2015/08/GMP_2015.pdf)

3. Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками : Постанова КМУ від 12 серпня 2015 року № 647. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-п>

4. Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України : Наказ МОЗ України від 22 листопада 2011 року № 809. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12>

5. Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну : Постанова КМУ від 14 вересня 2005 року № 902 – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-п>

6. Про затвердження Порядку сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються : Наказ МОЗ України від 07.12.2012 № 1008. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z2218-12>

7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

8. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах : Наказ МОЗ

України від 16 грудня 2003 року № 584. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>

9. Про затвердження форм документів, що застосовуються при здійсненні державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну : Наказ МОЗ України від 21 січня 2013 року №39. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0234-13>

10. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

11. Про ліцензування видів господарської діяльності : Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>

12. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності : Закон України від від 05.04.2007 № 877-V. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>

### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

4. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.

5. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

**Додаткова:**

1. Боротьба з контрафактом: фахівці США діляться досвідом з українськими колегами [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/83498>

2. Нормативно-правове регулювання діяльності біотехнологічних і фармацевтичних підприємств: підручник [для вищ. навч. закл.] / М. В. Стасевич [та ін.] ; за ред. Б. П. Громовика. – Львів : «Тріада Плюс», 2010. – 288 с.

3. Демченко І. Попередження поширення фальсифікованих лікарських засобів на міжнародному та національному рівні / І. Демченко, О. Соловійов. – К. : ТОВ "Новий друк", 2014. – 128 с.

4. Левашова І. Г. Надлежащие практики в фармации : учебник / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

5. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Под ред. В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкого. – К. : МОРИОН Лтд, 1998. – 384 с.

6. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармац. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.

7. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / А. Л. Младенцева [и др.] ; под ред. Н. В. Юргеля. – М. : Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.

8. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.

9. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств / Под ред. Н. А. Тюкавкиной. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 376 с.

10. Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань: настанова Eurachem / за ред. Б. Магнуссона та У. Ернемарка: переклад другого видання 2014 р. – К. : ТОВ "Юрка Любченка", 2016. – 92 с.