

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФОРМУВАННЯ ЛИСТА-ЗАПИТУ
ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДЕРЖАВНОГО
ПІДПРИЄМСТВА «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Лист-запит Лабораторії фармацевтичного аналізу Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (ЛФА) складається після надання Замовником направлення на аналіз та проекту методів контролю якості (МКЯ).

Лист-запит (див. Додаток) містить інформацію стосовно:

- кількості зразків лікарських засобів (ЛЗ), необхідних для проведення повного контролю за необхідними показниками у двох повторностях та архіву (у кількості, достатній для проведення повного контролю за необхідними показниками);
- переліку, призначення (для ідентифікації, для кількісного визначення методами ВЕРХ, СФ, мікробіологічним методом, вірусологічними або імуноферментними методами тощо) та кількості стандартних зразків, необхідних для проведення лабораторного контролю за зазначеними у Направленні показниками, у двох повторах;
- переліку та кількості специфічних реактивів, необхідних для проведення лабораторного контролю за зазначеними у Направленні показниками у двох повторах, при відсутності їх у Лабораторії;

Примітки:

1. В Лабораторії використовуються офіційні СЗ (ДФУ, ЄФ, Ф.США, Бр.Ф. тощо) відповідного призначення. Робочі стандарти зразки відповідного призначення застосовуються у випадку зазначення їх використання у відповідній документації (МКЯ, АНД тощо), і які відповідають вимогам, зазначеним у «Вимогах до стандартних зразків, що надаються до ЛФА Центру для проведення контролю якості зразків ЛЗ» (див. на сайті Центру). Робочі стандарти зразки можуть надаватись, як виключення, при відсутності офіційних стандартних зразків. Робочі стандарти зразки повинні супроводжуватись сертифікатами якості;

2. СЗ супроводжуються сертифікатом якості, також можуть надаватись інструкція щодо роботи з речовиною, інформація щодо дії речовини на організм та попередження при роботі з нею у відповідності до національних норм чи міжнародних стандартів. Сертифікати для офіційних СЗ ЄФ та Ф.США не надаються, необхідна інформація про них зазначена на етикетці або її можна одержати на офіційних сайтах.

- переліку та кількості специфічних матеріалів або допоміжного обладнання, необхідних для проведення аналізу;

Примітка. Специфічними є реактиви та матеріали (в т.ч. колонки для ВЕРХ/ГРХ), необхідність придбання яких Лабораторією виникає рідше, ніж раз на півроку, та, придбання яких вимагає великих витрат часу (більше, ніж 1 місяць), або високовартісні реактиви та матеріали, вартість яких не включена до Специфікації оцінки вартості робіт Лабораторії.

- зауважень, які виникли при теоретичному аналізі проекту МКЯ тощо;

- інформації про перелік документації/матеріалів, які необхідно надати до Лабораторії при проведенні експертизи Матеріалів контролю якості серії медичного імунологічного препарату (МІБП) при проведенні державного контролю якості за направленням Держлікслужби;
- інформація щодо неможливості проведення випробувань за певними показниками, згідно Направлення, із зазначенням причин;
- додаткових даних.

Лист-запит складається працівником організаційного відділу із залученням, при необхідності, фахівців інших відділів, на бланку Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Центр).

Крім того, Лист-запит містить інформацію стосовно назви Замовника в якості адресату, назви ЛЗ, дозування, виробника тощо.

Лист-запит складається з урахуванням наявної матеріально-технічної бази ЛФА та переліку зразків ЛЗ, СЗ, матеріалів, реактивів, листів тощо, наданих Замовником на момент складання листа-запиту.

Лист-запит може бути складений на декілька дозувань одного ЛЗ.

Термін складання листа-запиту становить п'ять робочих днів.

Лист-запит друкується у одному екземплярі, візується особою, що його склала, та вкладається в теку на препарат і залишається в Лабораторії. Електронна версія Листа-запиту завантажується до програми СЕД (система електронного документообігу) (DOCFLOW DEC) для реєстрації, візування уповноваженими особами та підписання директором Центру.

Після підписання Листа-запиту Директором Центру в СЕД, відділом Діловодства друкується два примірники та передається через Сервісний центр Замовнику. Отримання одного примірника Листа-запиту Замовник засвідчує із зазначенням прізвища, дати та підпису на другому примірнику Листа-запиту. Другий примірник зареєстрованого Листа-запиту із підписом Замовника передається Центром до ЛФА. (Термін – 3 дні).

Примітка: У випадку, якщо Замовник до ЛФА надає одночасно МКЯ, направлення, супровідну документацію та зразки ЛЗ в необхідній кількості після попередніх реєстраційних процедур:

- *проводиться теоретична оцінка проєкту МКЯ та розрахунок необхідної кількості зразків ЛЗ, СЗ, реактивів та матеріалів із заповненням відповідних граф інформаційного листа;*
- *оцінюється достатність наданої замовником кількості зразків ЛЗ, СЗ тощо та, відповідно, інформується Замовник щодо необхідності надання додаткової кількості певних зразків (при необхідності);*
- *Лист-запит не оформлюється.*

РОЗРАХУНОК КІЛЬКОСТІ ЗРАЗКІВ ЛЗ

Розрахунок необхідної для проведення аналізу кількості зразків ЛЗ (однієї серії) проводиться на основі методик контролю якості, зазначених у проєкті МКЯ, наданому Замовником, та вимог провідних фармакопей, з урахуванням переліку показників, за якими буде проводитись аналіз, керуючись вимогами Належної лабораторної практики, ДСТУ ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», документом "Належна практика ВООЗ для фармацевтичних

лабораторій з контролю якості" (WHO TRS, № 957, 2010 – Annex 1) та внутрішніми процедурами.

Загальна кількість зразків ЛЗ, що замовляється, якщо не зазначено інше, включає:

1. Кількість зразків ЛЗ, необхідну для проведення аналізу згідно методик контролю якості, наданого Замовником проєкту МКЯ, та вимог провідних фармакопей, з урахуванням переліку показників, за якими буде проводитись аналіз.
2. Аналогічну (п.1) кількість зразків ЛЗ для проведення повторного випробування при одержанні незадовільних або сумнівних результатів.
3. Аналогічну (п.1) кількість зразків ЛЗ для архіву ЛЗ. Архівні зразки ЛЗ також можуть використовуватись при проведенні арбітражних аналізів та інших випадків, що вимагають підтвердження отриманих лабораторією результатів.

Кількість зразків, що замовляється, може бути зменшена за рахунок кількості, зазначеної в п. 2, при письмовому зверненні Замовника. Але при цьому, у випадку одержання ЛФА незадовільного або сумнівного результату аналізу зразків ЛЗ, Замовник повинен надати кількість зразків ЛЗ тієї ж серії, необхідну для проведення повторного контролю за даним показником. При відмові, об'єктивно оцінити відповідність зразків ЛЗ та надати коректний висновок щодо якості за даним показником буде неможливо.

Увага! Кількість зразків ЛЗ, що замовляється, не може бути зменшена за рахунок кількості архівних зразків.

При розрахунку необхідної кількості зразків ЛЗ враховується, що, згідно вимог Належної лабораторної практики та ДСТУ ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», усі кількісні випробування (кількісне визначення вмісту діючої речовини, консервантів, домішок тощо, визначення рН, індексу рефракції, густини, в'язкості, оптичного обертання тощо) проводяться у вигляді двох паралельних випробувань.

Враховується мінімальна кількість зразка ЛЗ, необхідна для дослідження на конкретному обладнанні. Наприклад, для визначення показника рН, густини на одне вимірювання потрібно щонайменше 10 мл розчину (з врахуванням паралельних випробувань - 20 мл).

При розрахунку кількості зразків ЛЗ, необхідної при проведенні випробувань за фармако-технологічними тестами, на одне випробування замовляється кількість, зазначена у загальних статтях провідних фармакопей для проведення визначення за максимальною кількістю стадій (наприклад, S₁ – S₃). При цьому зразки для проведення повторного випробування (п.2) не замовляються.

У разі неможливості надання до ЛФА необхідної кількості зразків лікарського засобу, стандартних зразків та матеріалів, Замовник письмово повідомляє про це ЛФА із зазначенням причини. Допускається попередня переписка за допомогою електронної пошти щодо уточнення поважності причин, достатності наданих обґрунтувань тощо. Уповноваженою особою організаційного відділу ЛФА проводиться додаткова оцінка необхідної мінімальної кількості ЛЗ з урахуванням вищезазначених причин, що допустима для проведення випробувань. Кількість ЛЗ, необхідних для проведення випробувань, може бути зменшена шляхом об'єднання вибірки препарату у випадку одночасного проведення випробувань за декількома показниками. Наприклад, зразки, які використовувались для показників «Опис», «Середня маса», «Однорідність маси» або інші показники, випробування за якими не призводять до порушень цілісності одиниць ЛЗ, можуть у подальшому використовуватись за показниками «Розпадання», «Розчинення»,

«Однорідність дозованих одиниць» тощо. Випробування за показниками «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення» іноді можуть бути проведені одночасно із використанням наважок, взятих із однієї порції розтертих таблеток. Кожного разу індивідуально в залежності від лікарської форми препарату та методик проведення випробувань розглядається питання про можливість проведення аналізу на зменшеній кількості зразків. Всі вищезазначені випадки узгоджуються із працівниками відділу забезпечення якості та доводяться до відома завідувача ЛФА, що підтверджується відповідними підписами в Інформаційному листі. За результатами додаткової оцінки щодо кількості зразків лікарського засобу інформується Замовник.

РОЗРАХУНОК КІЛЬКОСТІ СЗ

Розрахунок необхідної для проведення аналізу кількості СЗ проводиться на основі методик контролю якості, зазначених у проєкті МКЯ, наданому Замовником, та вимог провідних фармакопей, з урахуванням переліку показників, за якими буде проводитись аналіз, керуючись вимогами Належної лабораторної практики, ДСТУ ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», документом "Належна практика ВООЗ для фармацевтичних лабораторій з контролю якості" (WHO TRS, № 957, 2010 – Annex 1) та внутрішніми процедурами.

При розрахунку необхідної кількості СЗ враховується, що:

- усі кількісні випробування (кількісне визначення вмісту діючої речовини, консервантів, домішок, оптичного обертання тощо) проводяться у вигляді двох паралельних випробувань (двох наважок);
- для якісних випробувань, для оцінки придатності хроматографічної системи тощо на одне випробування (п.1) готується один розчин стандарту (одна наважка);
- для повторного випробування (п.2) замовляється аналогічна (п.1) кількість СЗ;
- СЗ для збереження в архіві не замовляються;
- мінімальна точно визначена наважка СЗ, яка враховується при проведенні розрахунків, становить, як правило, 10 мг.

Примітка: В Лабораторії використовуються офіційні СЗ (ДФУ, ЄФ, Ф.США, Бр.Ф. тощо) відповідного призначення. Робочі стандарти зразки відповідного призначення застосовуються у випадку зазначення їх використання у відповідній документації (МКЯ, АНД тощо), і які відповідають вимогам, зазначеним у «Вимогах до стандартних зразків, що надаються до ЛФА Центру для проведення контролю якості зразків ЛЗ» (див. на сайті Центру). Робочі стандартні зразки можуть надаватись, як виключення, при відсутності офіційних стандартних зразків. Робочі стандартні зразки повинні супроводжуватись сертифікатами якості. Усі інші випадки повинні бути переконливо обґрунтовані у відповідному листі.

При неможливості надання замовленої кількості належної якості та призначення СЗ, Замовник інформує про це ЛФА у відповідному листі.

При проведенні визначення вмісту домішок методом ВЕРХ замовляється також плацебо ЛЗ у кількості, необхідній для взяття двох наважок відповідно до приготування розчину зразка, згідно проєкту МКЯ. Якщо в проєкті МКЯ не зазначено про необхідність хроматографування плацебо ЛЗ, замовлена кількість може не надаватись, але досвід роботи ЛФА свідчить, що для однозначності інтерпретації результатів, належної ідентифікації піків домішок та плацебо (отже, запобігання випадків одержання псевдонезадовільних результатів вмісту домішок), бажано надання плацебо.

МАТЕРІАЛИ, РЕАКТИВИ

ЛФА замовляються лише специфічні матеріали та реактиви, які рідко використовуються при проведенні випробувань в ЛФА, та/або відсутні на час складання листа-запиту.

Замовлена кількість відповідає потребам на проведення аналізу певного ЛЗ, згідно проєкту МКЯ.

Специфічні матеріали багаторазового використання можуть надаватися Замовником тільки на час проведення аналізу даного ЛЗ.

При неможливості надання замовленої кількості належної якості та призначення матеріалів та реактивів, Замовник інформує про це ЛФА у відповідному листі, де просить закупити їх лабораторію. Але термін придбання ЛФА відповідних матеріалів та реактивів відповідно позначиться на терміні проведення аналізу.

КОЛОНКИ ДЛЯ АНАЛІЗУ МЕТОДОМ ВЕРХ/ГРХ

На час проведення аналізу замовляються з відповідною супровідною документацією лише специфічні колонки, які рідко використовуються при проведенні випробувань в ЛФА, та/або відсутні на час складання листа-запиту, або у випадках, коли на аналогічних колонках, наявних в ЛФА, не вдалось досягти умов придатності хроматографічної системи.

При неможливості надання колонки, Замовник інформує про це ЛФА у відповідному листі. Після чого завідувач лабораторії приймає рішення про можливість проведення випробування в ЛФА без надання колонки.

ЗАУВАЖЕННЯ

Викладаються зауваження, які виникли при теоретичному аналізі проєкту МКЯ.

Примітка. Рекомендується розпочинати випробування ЛЗ після задокументованого узгодження із Замовником зазначених зауважень, з обґрунтуванням будь-яких рішень та надання, при необхідності, оновленого проєкту МКЯ.

ІНФОРМАЦІЯ

В даному розділі може бути зазначена наступна інформація:

- щодо неможливості проведення аналізу за певними показниками у зв'язку з відсутністю в ЛФА відповідного обладнання;
- щодо неможливості проведення аналізу за певними показниками у зв'язку з відсутністю цих показників/відповідних методів у галузі атестації ЛФА (при цьому може зазначатися, що контроль цих показників може бути проведений в іншій уповноваженій лабораторії);
- щодо необхідності надання обґрунтованого письмового звернення у разі неможливості надання замовленої кількості зразків ЛЗ, СЗ, плацебо, колонки, матеріалів або реактивів;
- що роботи з проведення аналізу не розпочнуться до одержання замовленої кількості зразків ЛЗ, СЗ, плацебо, колонки, матеріалів або реактивів, надання оновленого варіанту МКЯ, згідно зазначених зауважень, та оплати аналізу;
- інша інформація.



**Державне підприємство
«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
(Державний експертний центр МОЗ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-00
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____ На № _____ від _____

_____ (назва замовника)

Лист-запит Лабораторії

Повідомляємо Вам, що для проведення лабораторних випробувань лікарського засобу

_____ (назва, лік. форма, дозування)

виробництва _____, за наданим Вами проектом Методів контролю якості ЛЗ в Лабораторію необхідно надати наступне:

Зразки ЛЗ: _____, у тому числі для:

_____ (кількість) _____ (одиниці виміру)

_____ (метод контролю) — _____ (кількість) _____ (одиниці виміру);

_____ (метод контролю) — _____ (кількість) _____ (одиниці виміру) ...

Фармакопейні стандартні зразки:

1. _____ (назва СЗ) — _____ (кількість) _____ (одиниці виміру);

2. _____ (назва СЗ) — _____ (кількість) _____ (одиниці виміру) ...

Реактиви:

1. _____ (назва)

2. _____ (назва) ...

Колонка: _____ (назва, параметри) (на час проведення аналізу)

Зауваження:
Інформація:

Директор _____

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ) тел.