ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров’я України
від 18.07.2013 р. № 617

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна виробнича практика

СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»)

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук; **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **Н. Тахтаулова**; **Н. Литвиненко; О. Сухомлінов; Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **В. Загорій**, д-р фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2013 № 617

3 Настанова відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)
Переклад з англійської (en)

4 НА ЗАМІНУ:
Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

© Міністерство охорони здоров'я України, 2013
© Державна служба України з лікарських засобів

ЗМІСТ

С.
Передмова до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» XIII
Національний вступ XVI
Сфера застосування 1
Нормативні посилання 2
Терміни та визначення понять 6
Познаки та скорочення 35
Частина 1 Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів 38
1 Фармацевтична система якості 38
Принцип 38
Фармацевтична система якості 38
Належна виробнича практика лікарських засобів 40
Контроль якості 41
Огляд якості продукції 42
Управління ризиками для якості 44
2 Персонал 44
Принцип 44
Загальні вимоги 44
Керівний (ключовий) персонал 44
Навчання 46
Гігієнічні вимоги до персоналу 47
3 Приміщення та обладнання 47
Принцип 48
Приміщення 48
Загальні вимоги 48
Виробнича зона 48
Складські зони 49
Зони контролю якості 50
Допоміжні зони 50
Обладнання 51
4 Документація 52
Принцип 52
Вимоги до документації згідно GMP (за видами) 52
Створення документації та управління нею 53
Належна практика документування 54
Зберігання документів 54
Специфікації 55
Виробнича рецептура і технологічні інструкції 56
Методики і протоколи 58
5 Технологічний процес 60
Принцип 60
Загальні вимоги 60

Запобігання перехресній контамінації
при проведенні технологічного процесу 61
Валідація 62
Вихідна сировина 62
Технологічні операції: проміжна та
нерозфасована продукція 63
Пакувальні матеріали 64
Операції з пакування 64
Готова продукція 65
Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали 65
6 Контроль якості 66
Принцип 66
Загальні вимоги 66
Належна лабораторна практика контролю якості 67
Документація 67
Відбір проб 68
Проведення випробувань 68
Програма подальшого випробування стабільності 70
7 Зовнішня (аутсорсингова) діяльність 71
Принцип 71
Загальні вимоги 72
Замовник 72
Виконавець 73
Контракт 73
8 Рекламації та відкликання продукції 74
Принцип 74
Рекламації 74
Відкликання 75
9 Самоінспекція 76
Принцип 76
Частина 2 Основні вимоги щодо діючих речовин,
використовуваних як вихідна сировина 77
1 Вступ 77
1.1 Мета 77
1.2 Пояснення щодо сфери застосування 78
2 Управління якістю 80
2.1 Принципи 80
2.2 Управління ризиками для якості 81
2.3 Обов'язки відділу (відділів) якості 81
2.4 Обов'язки щодо виробничої діяльності 82
2.5 Внутрішні аудити (самоінспекція) 82
2.6 Перевірка якості продукції 83
3 Персонал 83
3.1 Кваліфікація персоналу 83
3.2 Гігієнічні вимоги до персоналу 83

3.3 Консультанти 84
4 Будівлі та приміщення 84
4.1 Проектування і будівництво 84
4.2 Системи постачання 85
4.3 Вода 86
4.4 Локалізація 86
4.5 Освітлення 87
4.6 Стічні води і відходи 87
4.7 Санітарна обробка та технічне обслуговування 87
5 Технологічне обладнання 87
5.1 Проектування та конструкція 87
5.2 Технічне обслуговування і очищення обладнання 88
5.3 Калібрування 89
5.4 Комп'ютеризовані системи 89
6 Документація і протоколи 90
6.1 Система документації та специфікації 90
6.2 Протокол очищення та використання обладнання 91
6.3 Протоколи щодо сировини, проміжної продукції, матеріалів для маркування і пакування АФІ 91
6.4 Основні виробничі інструкції (основні протоколи виробництва і контролю) 92
6.5 Протоколи виробництва серій (протоколи виробництва і контролю серій) 92
6.6 Протоколи лабораторного контролю 93
6.7 Огляд протоколів виробництва серій 94
7 Управління матеріалами 95
7.1 Загальний контроль 95
7.2 Отримання і карантин 95
7.3 Відбір проб і випробування матеріалів, що надійшли для виробництва 96
7.4 Зберігання 96
7.5 Повторна оцінка 97
8 Технологічний процес і контроль процесу 97
8.1 Технологічні операції 97
8.2 Межі для часу 98
8.3 Відбір проб і контроль у процесі виробництва 98
8.4 Змішування серій проміжної продукції або АФІ 99
8.5 Контроль контамінації 100
9 Пакування та ідентифікуюче маркування АФІ та проміжної продукції 100
9.1 Загальні відомості 100
9.2 Пакувальні матеріали 100
9.3 Видача етикеток і контроль 101
9.4 Операції з пакування та маркування 101

10 Зберігання і дистрибуція 102
10.1 Процедури складування 102
10.2 Процедури дистрибуції 102
11 Лабораторний контроль 102
11.1 Загальний контроль 103
11.2 Випробування проміжної продукції та АФІ 104
11.3 Валідація аналітичних методик 104
11.4 Сертифікати аналізів 104
11.5 Контроль стабільності АФІ 105
11.6 Дати закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань 106
11.7 Резервні/архівні зразки 106
12 Валідація 107
12.1 Політика валідації 107
12.2 Документація з валідації 107
12.3 Кваліфікація 107
12.4 Підходи до валідації процесу 108
12.5 Програма валідації процесу 109
12.6 Періодична перевірка валідованих систем 109
12.7 Валідація очищення 109
12.8 Валідація аналітичних методів 111
13 Контроль змін 111
14 Відбракування і повторне використання матеріалів 112
14.1 Відбракування 112
14.2 Повторна обробка 112
14.3 Переробка 112
14.4 Регенерація матеріалів і розчинників 113
14.5 Повернення 113
15 Рекламації та відкликання 114
16 Виробники за контрактом (включаючи лабораторії) 114
17 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб’ютори, підприємства з перепакування і перемаркування 115
17.1 Пояснення щодо сфери застосування 115
17.2 Простежуваність розподілених АФІ та проміжної продукції 115
17.3 Управління якістю 115
17.4 Перепакування, перемаркування й утримання АФІ та проміжної продукції 116
17.5 Стабільність 116
17.6 Передача інформації 116
17.7 Робота з рекламаціями та відкликання 116
17.8 Робота щодо повернень 117
18 Спеціальна настанова щодо АФІ, які виробляють культивуванням клітин / ферментацією 117
18.1 Загальні положення 117

18.2 Утримання банку клітин і ведення протоколів 119
18.3 Культивування клітин/ферментація 119
18.4 Збір, виділення й очищення 120
18.5 Стадії видалення/інактивації вірусів 120
19 АФІ для використання при клінічних випробуваннях 121
19.1 Загальні положення 121
19.2 Якість 121
19.3 Обладнання і технічні засоби 122
19.4 Контроль сировини 122
19.5 Виготовлення 122
19.6 Валідація 122
19.7 Зміни 123
19.8 Лабораторний контроль 123
19.9 Документація 123
Частина 3 Документи пов‘язані з GMP 124
Досьє виробничої дільниці (Site Master File) 124
Управління ризиками для якості (ICH Q9) 124
Фармацевтична система якості (ICH Q10) 124
Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії 124
Додаток 1 Виробництво стерильних лікарських засобів 125
Принцип 125
Загальні вимоги 125
Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям 126
Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям 127
Ізолююча технологія 130
Технологія видування / дозування / герметизації 130
Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації 131
Приготування в асептичних умовах 131
Персонал 132
Приміщення 133
Обладнання 134
Санітарія 135
Обробка 135
Стерилізація 138
Термічна стерилізація 138
Вологий жар 139
Сухий жар 139
Стерилізація опроміненням 140
Стерилізація оксидом етилену 140
Фільтрація лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакованні 141
Закінчення процесу виробництва стерильної продукції 142

Контроль якості 143
Додаток 2 Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів 144
Сфера застосування 144
Принцип 147
Частина А. Загальні правила 148
Персонал 148
Приміщення та обладнання 149
Тварини 152
Документація 153
Технологічний процес 154
Вихідні матеріали та сировина 155
Система посівних культур та банків клітин 157
Принципи роботи 159
Контроль якості 161
Частина В. Специфічні правила щодо окремих видів препаратів 162
В1. Препарати тваринного походження 162
В2. Препарати алергенів 164
В3. Імунні сироватки тваринного походження 164
В4. Вакцини 165
В5. Рекомбінанті препарати 165
В6. Препарати моноклональних антитіл 165
В7. Препарати, отримані за допомогою трансгенних тварин 166
В8. Препарати, отримані з трансгенних рослин 167
В9. Препарати для генної терапії 167
В10. Препарати для терапії соматичними та ксеногенними клітинами, а також препарати тканинної інженерії 170
Додаток 3 Виробництво радіоактивних лікарських засобів (радіофармацевтичних препаратів) 172
Принцип 172
Вступ 172
Клінічні випробування 173
Забезпечення якості 174
Персонал 174
Приміщення та обладнання 174
Загальні положення 174
Виготовлення стерильних радіофармацевтичних препаратів 175
Документація 176
Технологічний процес 176
Контроль якості 177
Контрольні та архівні зразки 178
Дистрибуція 178

Додаток 6 Виробництво медичних газів 179
Принцип 179
Виробництво газів як діючих речовин 179
Виробництво медичних газів 180
Персонал 180
Приміщення та обладнання 181
Приміщення 181
Обладнання 181
Документація 182
Технологічний процес 183
Переміщення та поставка кріогенних та зріджених газів 183
Наповнення та маркування балонів та пересувних кріогенних ємностей 184
Контроль якості 186
Транспортування упакованих газів 188
Додаток 7 Виробництво лікарських засобів рослинного походження 189
Принцип 189
Приміщення та обладнання 190
Зони зберігання 190
Виробнича зона 191
Обладнання 191
Документація 191
Специфікації на вихідні матеріали 191
Технологічні інструкції 192
Контроль якості 193
Відбір проб 193
Додаток 8 Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів 194
Принцип 194
Персонал 194
Вихідна сировина 194
Пакувальні матеріали 195
Додаток 9 Виробництво рідин, кремів та мазей 196
Принцип 196
Приміщення та обладнання 196
Технологічний процес 196
Додаток 10 Виробництво дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій 198
Принцип 198
Загальні вимоги 198
Приміщення та обладнання 199
Технологічний процес і контроль якості 199
Додаток 11 Комп'ютеризовані системи 201
Принцип 201

Загальні вимоги 201
1. Управління ризиками 201
2. Персонал 201
3. Постачальники та постачальники послуг 201
Фаза проектування 202
4. Валідація 202
Фаза роботи 202
5. Дані 202
6. Перевірки правильності 203
7. Зберігання даних 203
8. Виведення даних на пристрій для друку 203
9. Аудиторський слід 203
10. Управління змінами та конфігурацією 203
11. Періодична оцінка 203
12. Захист 204
13. Управління незвичайними подіями 204
14. Електронний підпис 204
15. Видача дозволу на випуск серії 204
16. Безперервність робочого процесу 204
17. Ведення архіву 205
Додаток 12 Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів 206
Вступ 206
Відповідальність 206
Вимірювання дози 207
Валідація процесу 207
Підготовка установки 208
Загальні положення 208
Гамма-випромінювачі 208
Електронно-променеві випромінювачі 209
Повторна підготовка 210
Приміщення 210
Обробка 210
Гамма-випромінювачі 211
Електронно-променеві випромінювачі 211
Документація 212
Мікробіологічний контроль 212
Додаток 13 Виробництво досліджуваних лікарських засобів 213
Принцип 213
Управління якістю 214
Персонал 215
Приміщення та обладнання 215
Документація 215
Специфікації та інструкції 215

Замовлення 216
Досьє специфікацій на препарат 216
Виробнича рецептура і технологічні інструкції 216
Інструкції з пакування 217
Протоколи виробництва, випробування та пакування серії 217
Технологічний процес 217
Пакувальні матеріали 217
Виробничі операції 217
Принципи, застосовні до препарату порівняння 218
Операції з кодування 218
Код рандомізації 218
Пакування 218
Маркування 219
Контроль якості 221
Видача дозволу на випуск серій 223
Відвантаження/транспортування 225
Рекламації 226
Відкликання та повернення 226
Відкликання 226
Повернення 226
Знищення 226
Доповнення 228
Додаток 14 Виробництво лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми 231
1 Загальні положення 231
2 Принципи 231
3 Управління якістю 233
4 Простежуваність та заходи після взяття крові 235
5 Приміщення та обладнання 236
6 Виробництво 237
7 Контроль якості 239
8 Видача дозволу на випуск проміжної та готової продукції 239
9 Зберігання зразків пулів плазми 240
10 Видалення відходів 240
Доповнення 241
Додаток 15 Кваліфікація і валідація 244
Кваліфікація і валідація 244
Принцип 244
Планування валідації 244
Документація 244
Кваліфікація 245
Кваліфікація проекту 245
Кваліфікація монтажу 245
Кваліфікація функціонування 245

Кваліфікація експлуатаційних властивостей 246
Кваліфікація встановлених (використовуваних) технічних засобів, систем та обладнання 246
Валідація процесу 246
Загальні положення 246
Перспективна валідація 246
Супутня валідація 247
Ретроспективна валідація 247
Валідація очищення 248
Контроль змін 249
Ревалідація 249
Додаток 16 Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії 250
1 Сфера застосування 250
2 Принцип 250
3 Вступ 251
4 Загальні положення 251
5 Випробування серій і випуск препаратів, вироблених в ЕС/ЕЕА 252
6 Випробування серій і випуск препаратів, імпортованих з третьої країни 255
7 Випробування серій і випуск препаратів, імпортованих з третьої країни, з якою ЄС має угоду про взаємне визнання 256
8 Звичайні обов'язки Уповноваженої особи 257
9 Глосарій 258
Додаток 17 Випуск за параметрами 260
1 Принцип 260
2 Випуск за параметрами 260
3 Випуск за параметрами для стерильної продукції 260
Додаток 19 Контрольні та архівні зразки 263
1 Сфера застосування 263
2 Принцип 263
3 Тривалість зберігання 264
4 Кількість контрольних та архівних зразків 264
5 Умови зберігання 265
6 Письмові угоди 265
7 Контрольні зразки – загальні положення 265
8 Архівні зразки – загальні положення 266
9 Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/постачають 266
10 Контрольні та архівні зразки у разі припинення роботи виробника 267
Національний додаток Перелік редакційних змін та доповнень 268
Національний додаток Бібліографія 292

ПЕРЕДМОВА ДО ДОКУМЕНТА «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use»

Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно з високими стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі лікарських засобів. Система видачі торгових ліцензій (*marketing authorisations*) передбачає проходження всіма лікарськими засобами експертизи у компетентному уповноваженому органі, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам щодо безпеки, якості й ефективності. Система ліцензування виробництва (*manufacturing authorisations*) забезпечує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейському ринку, виготовлена лише виробниками, що мають відповідну ліцензію, чия діяльність регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами із застосуванням принципів управління ризиками для якості. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в Європейському Союзі незалежно від того, де реалізується продукція – на території Союзу, чи за його межами.

Комісія прийняла дві директиви, що встановлюють принципи та правила належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів. Директива 2003/94/ЕС стосується лікарських засобів для людини, а Директива 91/412/ЕЕС – лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Докладні правила (вимоги), які узгоджуються з принципами цих директив, викладені в настанові з належної виробничої практики, яку використовують для оцінювання заяв на одержання ліцензій на виробництво і на підставі якої інспектують виробників лікарських засобів.

Принципи GMP та детальні правила поширюються на всі процеси, що потребують ліцензування відповідно до статті 40 Директиви 2001/83/ЕС та статті 44 Директиви 2001/82/ЕС із поправками. Крім того, вони поширюються на всі серійні виробництва лікарських засобів, зокрема на виробництво в лікарнях.

Всі держави ЄС та представники промисловості дійшли згоди, щоб вимоги належної виробничої практики щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії були такими самими як щодо лікарських засобів для людини. Деякі більш докладні правила GMP, специфічні для виробництва лікарських засобів для ветеринарії та імунобіологічних лікарських засобів для ветеринарії, викладено у двох додатках.

Ця Настанова складається із трьох частин та доповнена серією додатків. Частина I містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів. Частина II охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Частина III містить пов'язані із GMP документи, в яких роз'яснено нормативні очікування.

Глави частини I щодо «основних вимог» починаються із принципів, визначених у Директиві 2003/94/ЕС та Директиві 91/412/ЕЕС. У главі 1 «Управління якістю» викладено фундаментальну концепцію управління якістю при

виробництві лікарських засобів. Згідно з нею в кожній з глав міститься принцип, у якому сформульовані цілі управління якістю стосовно того аспекту, якому присвячена ця глава, і наведений текст правил, викладених настільки детально, щоб виробники могли зрозуміти їх сутність і додержуватися при реалізації цього принципу.

Згідно з переглянутою статтею 47 та статтею 51 Директиви 2001/83/ЕС та Директиви 2001/82/ЕС відповідно, із змінами та доповненнями, Комісія приймає та публікує детальні правила до принципів GMP щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Частина II була створена на основі настанови, розробленої ICH та опублікованої як документ ICH Q7A щодо «активних фармацевтичних інгредієнтів». Ця частина поширюється на лікарські засоби як для людини, так і для застосування у ветеринарії.

У доповнення до основних принципів і правил належної виробничої практики, викладених у частинах I та II, у настанову включено низку додатків, що містять більш докладні правила для специфічних галузей діяльності. До деяких виробничих процесів необхідно одночасно застосовувати декілька додатків (наприклад: додатки щодо виробництва стерильних лікарських засобів, радіофармацевтичних препаратів і/або біологічних лікарських засобів).

Після додатків наведено словник деяких спеціальних термінів, що використовуються у цій настанові. У частині III міститься комплект пов’язаних із GMP документів, що не містять детальних правил стосовно принципів GMP, встановлених у Директивах 2003/94/ЕС та 91/412/ЕС. Мета частини III – це роз’яснення нормативних очікувань; її слід розглядати як джерело інформації щодо сучасних найкращих практичних рішень. Окремо у кожному документі описані детальні відомості щодо його застосування.

Настанова не стосується питань безпеки персоналу, зайнятого у виробництві. Ці питання можуть бути дуже важливими при виробництві певних лікарських засобів, таких, як сильнодіючі, біологічні та радіоактивні. Вони регулюються іншими постановами Союзу або національним законодавством.

Настанова передбачає, що власник ліцензії на виробництво систематично включає вимоги торгової ліцензії, що стосуються безпеки, якості та ефективності препаратів, у всі заходи щодо виробництва, контролю і видачі дозволів на випуск.

Протягом багатьох років виробництво лікарських засобів відбувається згідно з правилами належної виробничої практики; виробництво лікарських засобів не регулюється стандартами CEN/ISO. У цьому виданні настанови стандарти CEN/ISO були враховані, проте термінологія цих стандартів не застосовувалась. Визнано, що існують інші прийнятні методи, які відрізняються від описаних у цій настанові, за допомогою яких можливо дотримуватись принципів управління якістю. Настанова не призначена будь-яким чином обмежувати розвиток будь-яких нових концепцій або нових технологій, які пройшли валідацію та гарантують рівень управління якістю принаймні еквівалентний встановленому в цій настанові.

Ця настанова з GMP буде регулярно переглядатися з метою відображення постійного поліпшення найкращих практичних рішень у сфері якості. Переглянуті версії будуть доступні для громадськості на веб-сайті Європейської Комісії: http://ec.europa.health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») (далі Настанова з GMP ЄС), який входить до тому 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі»).

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, які відповідають чинному законодавству.

Ця настанова замінює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 була прийнята з метою актуалізації, оскільки було переглянуто та актуалізовано розділ 1 та розділ 7 частини I Настанови з GMP ЄС, а також додаток 2 до цієї настанови, які введено в дію 31 січня 2013 р. Зроблено наступні зміни:

– розділ 1 «Quality Management» («Управління якістю») названо «Pharmaceutical Quality System» («Фармацевтична система якості»). Поправки у тексті розділу 1 внесені з метою узгодження з концепцією та термінологією Настанови ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System», яка у грудні 2010 р. введена до частини III Настанови з GMP ЄС;

– розділ 7 «Contract Manufacture and Analysis» («Виробництво та аналіз за контрактом») названо «Outsourced Activities» («Зовнішня (аутсорсингова) діяльність»). Перегляд розділу 7 здійснено з метою урахування положень Настанови ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System»;

– переглянуто додаток 2 «Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use» («Виробництво біологічних лікарських засобів для застосування людиною»), який названо «Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use» («Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів для людини»). Додаток 2 було переглянуто внаслідок реструктуризації Настанови з GMP ЄС, з огляду на нові технології та концепції виробництва, збільшення біологічних лікарських препаратів, що включають декілька нових типів препаратів, таких як продукти, отримані трансгенним шляхом та високотехнологічні лікарські препарати (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMPs), а також відповідних нових положень законодавства ЄС.

Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 було актуалізовано відповідно до зазначених змін у Настанові з GMP ЄС.

Відповідні зміни було внесено також у розділи «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Познаки та скорочення», а також у національні додатки «Бібліографія» та «Перелік редакційних змін та доповнень».

Наказами МОЗ України надано чинності новим гармонізованим настановам:

– Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження», що гармонізована з настановою Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin» (London, 20 February 2006);

– Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації», що гармонізована з настановою CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» (London, May 2002);

– Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2012 «Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів», що гармонізована з настановою EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products» (London, 21 June 2006).

В тексті Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 було зроблено відповідні посилання на настанови, що прийняті МОЗ України, внесено відповідні доповнення до розділу «Нормативні посилання», а також національних додатків «Бібліографія» та «Перелік редакційних змін та доповнень».

У додатку 10 Настанови з GMP ЄС, як і в попередніх версіях цієї настанови описані методи виробництва і наповнення дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій, які не відповідають сучасному технічному рівню, оскільки розраховані на використання двох екологічно небезпечних пропелентів: хладону 11, що має високу температуру кипіння, та хладону 12 з низькою температурою кипіння. На сьогодні замість хладону 11 використовують, як правило, етанол, а замість хладону 12 – екологічно безпечні пропеленти (наприклад, пропелент HFC-134a), що мають низькі температури кипіння. Етанол може зовсім не входити до складу препаратів. В зв’язку з цим методи виробництва і наповнення дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій змінилися. У п. 1 додатка 10 додатково описані сучасні технології. Крім того, додатково визначено принцип забезпечення якості при подвійному наповненні, важливі об’єкти виробничого контролю, фактори ризиків для якості препаратів, залежність показників якості дозованих препаратів для інгаляцій під тиском, що регламентуються сучасними фармакопейними та регуляторними вимогами, від технологічного процесу, а також якості дозуючих клапанів і насадок-інгаляторів.

До цієї настанови внесені окремі зміни відносно Настанови з GMP ЄС, зумовлені правовими вимогами, прийнятими гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичної промисловості України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться, позначено іншим шрифтом та літерою ^{N}.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимо-

ги до змісту нормативних документів», а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення»;

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Познаки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін та доповнень» і «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів»; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GMP ЄС;

– усі терміни та визначення понять (крім термінів, наведених в додатку 16 та документах частини III Настанови з GMP ЄС) приведено за алфавітом у розділі «Терміни та визначення понять»; спочатку за алфавітом (спершу українською, а потім латинською) наведені терміни, що містяться у глосаріях до частини I та деяких додатків Настанови з GMP ЄС, а також деякі терміни з інших документів; при цьому, за необхідністю, у примітках до окремих термінів зазначено додаток, якого стосується цей термін; потім окремо за алфавітом наведені терміни, що містяться у глосарії до частини II Настанови з GMP ЄС;

– у цій настанові по всьому тексту (крім передмови до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» і додатка 16) замінили деякі слова і вирази, наприклад, «Member States» («країни-учасниці»), «EC/EEA» («Європейське Співтовариство / Європейська економічна зона»), «EEA», «EC» або «EU» («Європейський Союз») замінили на «Україна»; «Marketing Authorisation» («торгова ліцензія») – на «реєстраційне досьє» або «реєстраційне посвідчення» залежно від контексту, «Clinical Trial Authorisation» («дозвіл на клінічні випробування») – на «досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань» і т. ін.;

– у цій настанові поряд з посиланнями на європейські документи, документи ICH і стандарти EN/ISO або замість них наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні. Наприклад, замість посилань на Настанову ICH Q10 наведені посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011, замість «Європейська Фармакопея» зазначено «Європейська Фармакопея або Державна Фармакопея України, або інша відповідна фармакопея». Це обумовлено тим, що Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю, а встановлені в ній додаткові національні вимоги жорсткіші. Під словами «інша відповідна фармакопея» мається на увазі фармакопея держави ЄС або Фармакопея США;

Перелік редакційних змін та доповнень наведено в національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень».

Настанова має наступні технічні відхилення:

– оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських засобів для людини, до неї не включено додатки 4 та 5 до Настанови з GMP ЄС, що стосуються виробництва лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Відповідно до цього у розділі «Терміни та визначення понять» із визначень терміна «лікарський засіб; лікарський препарат» *(«medicinal product»)* виключено, що лікарські засоби призначені для тварин. З тексту цієї настанови виключено посилання та виноски щодо Директиви 91/412/ЕЕС, Директиви 2001/82/ЕС та Директиви 2004/28/ЕС (крім передмови до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», розділу «Нормативні посилання», передмови до додатка 14 Настанови з GMP ЄС і додатка 16), а також на відповідні додатки 4 і 5, які стосуються препаратів для застосування у ветеринарії (наприклад, у п. 3.1 додатка 19);

– таблиця 13.2 та доповнення 13.3 у додатку 13, а також доповнення 1 у додатку 14 надані як довідкові, оскільки призначені тільки для держав ЄС;

– у цю настанову додаток 16, присвячений сертифікації і випуску серій лікарських засобів Уповноваженими особами в межах ЕС/ЕЕА, включений як довідковий додаток, що містить інформаційні положення. Цей додаток є перекладом на українську мову тексту додатка 16 до Настанови з GMP ЄС («Certification a Qualified Person and Batch Release»), не адаптованого до законодавчої і нормативної бази України. Відповідні посилання на додаток 16 в тексті цієї настанови (наприклад, в п. 41 додатка 13) виключені. Окремі положення додатка 16 можуть бути введені в Україні у разі створення певних умов. До цього часу у відповідних випадках, керуючись цими положеннями, можна приймати раціональні рішення на підставі накопиченого в ЄС досвіду відносно сертифікації серій Уповноваженими особами. Цей додаток може набути чинності в Україні у разі створення відповідних умов для його використання.

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів відповідно до принципів і правил GMP, а також для аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів, оскільки вимоги належної виробничої практики були введені у Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами (далі – Ліцензійні умови), затверджені наказом Міністерства охорони здоров’я України від 31.10.2011 р. № 723, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 7 грудня 2011 р. за № 1420/20158. Підприємства-виробники мають здійснювати свою виробничу діяльність у відповідності з принципами і правилами, наведеними в цій настанові.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до Настанови з GMP ЄС.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна виробнича практика

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Надлежащая производственная практика

MEDICINAL PRODUCTS
Good manufacturing practices

Чинна від 2013-07-18

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює принципи та правила (вимоги) належної виробничої практики лікарських засобів для людини, включаючи діючі речовини, що використовуються в складі лікарських препаратів. Деякі положення цієї настанови є рекомендаціями або повідомленнями, що зазначено окремо.

Ця настанова застосовна до виробництва лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських засобів, що імпортуються в Україну.

Частина 1 цієї настанови і додатки поширюються на виробництво лікарських засобів для людини, включаючи їх повне і неповне виробництво, а також різні процеси фасування, пакування або маркування. Крім того, вони поширюються на всі серійні виробництва лікарських засобів, а також на виробництво лікарських препаратів для клінічних випробувань.

Частина 2 цієї настанови поширюється на виробництво діючих речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів), що використовуються в складі лікарських препаратів для людини. На виробництво деяких діючих речовин можуть поширюватися частина 1 цієї настанови та відповідні додатки. Додаткові пояснення щодо сфери застосування принципів та правил належної виробничої практики щодо діючих речовин наведені у п. 1.2 частини 2.

Документи, що входять до частини 3 цієї настанови, поширюються на виробництво як діючих речовин, так і лікарських препаратів для людини.

Частина 1 цієї настанови і додатки не поширюються на виготовлення, фасування, перепакування або перемаркування, якщо ці процеси здійснюються винятково для роздрібної торгівлі лікарськими засобами фармацевтами в аптеках.

Частина 2 цієї настанови не поширюється на цільну донорську кров та плазму, а також на лікарські засоби в пакованні «ангро» та допоміжні речовини.

Ця настанова не поширюється на питання охорони праці та промислової безпеки, а також екологічної безпеки, які визначаються іншими нормативними документами та чинним законодавством України.

Цю настанову застосовують для побудови фармацевтичної системи якості і організації належного виробництва готових лікарських засобів та діючих речовин; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств-виробників готових лікарських засобів та діючих речовин.

Цю настанову мають застосовувати підприємства-виробники готових лікарських засобів та діючих речовин в Україні, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідні підприємства-виробники, продукція яких імпортується в Україну.

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів згідно з принципами та правилами GMP, а також для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації виробничих ділянок на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004 Чисті приміщення і пов’язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ГОСТ ИСО 14644-1-2002, IDT)

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 1. 2004 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 2. 2008 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 3. 2009 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 4. 2011 р.

Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2012 Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження

ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness

ISO 14644-2:2000 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2:

Specifications for testing and monitoring to prove continuet compliance with ISO 14644-1

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products

Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components

Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufac-

turing or importation of such products

Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events

Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments

Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms

Recommendation № R (95) 15 (Council of Europe). – Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components

European Pharmacopoeia. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010.

07/2008:0853. Human Plasma for Fractionation. – European Pharmacopoeia 7.0. – P. 2181-2182.

01/2011:1646. Human Plasma (Pooled and Treated for Virus Inactivation). – European Pharmacopoeia 7.0. – P. 2182-2184.

CPMP/ICH/381/95 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

CPMP/BWP/268/95 Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses

CPMP/BWP/269/95 rev. 3 Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products

CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products

CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/1719/00 Guideline on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation

CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use

EMA/410/01 Rev. 3 Note for Guidance Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (2011/C 73/01)

EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1

CHMP/QWP/185401/2004 Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials

EMEA/CPMP/BWP/125/04 Guideline on Epidemiological Data on Blood

Transmissible Infections

EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin

EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products

EMA/CHMP/BWP/548524/2008 Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections

EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 Guideline on xenogenic cell-based medicinal products

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9)

EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)

EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 Internationally harmonised requirements for batch certification

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products (3AQ4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology (3AB1a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of monoclonal antibodies (3AB4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95, 3AB8a)

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index en.htm

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File. – European Comission, Brüssels, SANCO/C8/AM/sl/ares (2010) 1064603. – 8 p.

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index en.htm

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 10. Clinical Trials. Notice to Applicants. – Chapter V. Additional Information. – Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other Medicinal Products used in Clinical Trials

ICH Q2A Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology

ICH Q2B Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology

ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin

ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisa-

tion of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8 Pharmaceutical development

ICH Q9 Quality Risk Management

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

PE 008-4 (1 Annex) Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File, 1 January 2011

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 1: Recommendations. – Second edition. – WHO, 1993. – X + 188 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Biological Standardization. Forty-third Report. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series № 840)

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. – Second edition. – WHO, 1996. – XVI + 973 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 3: Surveillance and Control of Community Water Supplies. – Second edition. – WHO, 1997. – XII + 238 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 1: Recommendations. – WHO, 1998. – VIII + 36 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. – Second edition. – WHO, 1998. – VIII + 283 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum: Microbiological Agents in Drinking-water. – WHO, 2001. – 141 p.

WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Annex 4 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, № 941)

WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Annex 4 in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series, № 961)

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку «Бібліографія».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені у цьому розділі визначення застосовують до термінів, які використовують у цій настанові. Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах, або терміни можуть мати інші значення. Терміни на англійській мові, що відповідають стандартизованим в цьому розділі термінам, приведені на підставі [27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 117, 118, 119, 120, 121,

122, 123, 124, 125].

1. Нижче подано терміни, вжиті в частині 1 і додатках цієї настанови, деякі терміни з інших документів, а також визначення позначених ними понять:

Ад'ювант *(adjuvant,* [117]*)*

Хімічна або біологічна речовина, що посилює імунну відповідь проти антигену.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Алергоїди *(alergoids,* [117]*)*

Алергени, які хімічно модифіковані, щоб зменшити реактивність IgE.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Аналіз ризику *(risk analysis)*

Метод оцінки та характеристики критичних параметрів функціонування обладнання чи процесу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Антигени *(antigens,* [117]*)*

Речовини (наприклад, токсини, чужорідні білки, бактерії, клітини тканин), здатні викликати специфічні імунні реакції.

Антитіло *(antibody,* [117]*)*

Білки, що продукуються В-лімфоцитами, які зв'язуються зі специфічними антигенами. За основними відмінностями в методі виробництва антитіла можна поділити на 2 основні типи:

- **Моноклональні антитіла** *(monoclonal antibodies – MAb,* [117]*)*

Отримана з одного клону лімфоцитів або за допомогою технології рекомбінантних ДНК однорідна популяція антитіл, які зв'язуються з одним епітопом.

- **Поліклональні антитіла** *(polyclonal antibodies,* [117]*)*

Антитіла, отримані від ряду клонів лімфоцитів, вироблених в організмі людини і тварин у відповідь на епітопи більшості «чужорідних» молекул.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Багатоцільові технічні засоби *(multi-product facility,* [117]*)*

Технічні засоби, за допомогою яких виробляють або одночасно, або за принципом кампаній ряд різних біологічних лікарських речовин та препаратів, і в рамках яких комплект(и) обладнання може бути або спеціально призначеним для конкретних речовин чи препаратів, або ні.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Баланс *(reconciliation)*

Співвідношення між кількістю продукції або матеріалів, виготовлених або використаних теоретично і фактично, з обов'язковим врахуванням звичайного відхилення.

Балон *(cylinder)*

Контейнер зазвичай циліндричної форми, що призначений для стиснених, зріджених або розчинених газів, обладнаний засобами регулювання самовільного витоку газу при атмосферному тиску та кімнатній температурі.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Банк клітин *(cell bank,* [117]*)*

Сукупність відповідних контейнерів, що зберігаються за певних умов, та вміст яких має однаковий склад. Кожен контейнер являє собою аліквоту одного (того самого) пулу клітин.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Банк клітин *(cell bank)*

- **Система банку клітин** *(cell bank system)*

Це система, за допомогою якої виготовляють послідовні серії продукції з використанням клітинних культур, що походять з одного й того ж головного банку клітин (характеризується ідентичністю клітинної лінії і повною відсутністю контамінації). Для приготування робочого банку клітин використовується певне число контейнерів із головного банку клітин. Систему банку клітин валідують щодо кількості пасажів або числа подвоєнь популяції після понад досяжної кількості пасажів під час звичайного технологічного процесу.

- **Головний банк клітин** *(master cell bank)*

Цілком охарактеризована культура клітин, розподілена в контейнери за одну операцію, яка оброблюється разом таким чином, щоб забезпечити одноманітність, і яка зберігається таким способом, що забезпечує стабільність. Звичайно головний банк клітин зберігають при температурі мінус 70 ^{o}C або нижче.

- **Робочий банк клітин** *(working cell bank)*

Культура клітин, що походить із головного банку клітин і призначена для підготовки клітинних культур, використовуваних у технологічному процесі. Звичайно робочий банк клітин зберігається при температурі –70 ^{o}C або нижче.

Біологічний лікарський препарат *(biological medicinal product,* [125]*)*

Біологічний лікарський препарат – це препарат, діюча речовина якого є біологічною речовиною. Біологічною речовиною є речовина, що виробляється біологічним джерелом або екстрагується з нього. Для її характеристики та визначення якості необхідна комбінація фізико-хімічних і біологічних випробувань, а також оцінка технологічного процесу та його контролю. **Біологічними лікарськими препаратами вважають:** ***імунологічні лікарські препарати*** (будь-які лікарські препарати, що є вакцинами, токсинами, сироватками, або препарати алергенів) і ***лікарські препарати, отримані з донорської крові та плазми*** (лікарські препарати на основі компонентів крові, виготовлені промисловим способом на державних або приватних підприємствах; такими препаратами, зокрема, є альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни людини); ***лікарські препарати, що отримані за допомогою одного з наступних біотехнологічних процесів***: 1) технологія рекомбінантної ДНК, 2) контрольована експресія генів, що кодують біологічно активні білки у прокаріотів та еукаріотів, у тому числі трансформовані клітини ссавців, 3) методи гібридоми і моноклональних антитіл; ***високотехнологічні лікарські препарати,*** що отримують за допомогою виробничих процесів, пов’язаних з різними одержаними шляхом переносу генів біомолекулами та/або біологічно модифікованими клітинами, що є діючими речовинами або частинами діючих речовин.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Визначення терміна наведено у додатку I до Директиви 2003/63/ЕС (третій абзац пункту 3.2.1.1(b) частини I).

Біологічні агенти *(biological agents)*

Мікроорганізми, включаючи отримані засобами генної інженерії, клітинні культури і ендопаразити, як патогенні, так і непатогенні.

Біореактор *(biogenerator)*

Закрита система, така, як ферментер, у яку вводять біологічні агенти поряд з іншою сировиною таким чином, що це приводить до їхнього розмноження або до продукування ними інших речовин шляхом взаємодії з іншою сировиною. Біореактори звичайно оснащені регулюючими і контролюючими приладами, а також пристосуваннями для з'єднання, додавання і видалення речовин.

Валідація *(validation)*

Дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати (див. також термін «кваліфікація»).

Валідація очищення *(cleaning validation)*

Документоване підтвердження того, що затверджена процедура очищення забезпечуватиме таку чистоту обладнання, яка необхідна для виробництва лікарських засобів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Валідація процесу *(process validation)*

Документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і призводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

- **Перспективна валідація** *(prospective validation)*

Валідація, що проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

- **Супутня валідація** *(concurrent validation)*

Валідація, що проводиться в ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

- **Ретроспективна валідація** *(retrospective validation)*

Валідація процесу у випадку препарату, який уже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування і контроль серій.

- **Ревалідація; повторна валідація** *(re-validation)*

Повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу/обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не вплинули несприятливо на характеристики процесу та якість препарату.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 15.

Вектор *(vector,* [117]*)*

Агент трансмісії, що передає генетичну інформацію від однієї клітини або організму до інших, наприклад, плазміди, ліпосоми, віруси.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Вектор вірусний *(viral vector,* [117]*)*

Вектор, отриманий шляхом модифікації вірусу за допомогою методів молекулярної біології таким чином, щоб зберегти деякі, але не всі, материнські

гени вірусу; якщо гени, відповідальні за здатність вірусу до реплікації, видалені, створений вектор є нездатним до реплікації.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Відвантаження/транспортування *(shipping)*

Дії щодо пакування для відвантаження і відправлення лікарських засобів для клінічних випробувань згідно з розпорядженням.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Відкачувати *(evacuate)*

Видаляти газ, що залишився в контейнері / системі, за допомогою вакуумної системи до тиску менше ніж 1,013 Бар.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Відповідальна особа *(Responsible Person,* [123]*)*

1. У кожній установі з обробки тканин слід призначити відповідальну особу, яка повинна відповідати принаймні таким умовам і мати таку кваліфікацію:

a) наявність диплома, сертифіката або іншого доказу офіційної кваліфікації в галузі медичної або біологічної науки, присудженої по закінченні університетського курсу навчання або курсу, визнаного еквівалентним в Україні;

b) не менше двох років практичного досвіду роботи у відповідних областях.

2. Особа, зазначена в пункті 1, має нести відповідальність:

a) за забезпечення того, що в установі, де ця особа є відповідальною, донорські тканини і клітини, призначені для застосування людиною, отримують, випробовують, обробляють, зберігають та здійснюють дистрибуцію відповідно до вимог GMP/GDP та чинного законодавства України;

b) за надання у визначеному порядку інформації компетентному уповноваженому органу або органам згідно з вимогами чинного законодавства України;

c) за виконання інших вимог чинного законодавства України в установі з обробки тканин.

3. Установи з обробки тканин мають інформувати компетентний уповноважений орган або органи про ім'я відповідальної особи, зазначеної в пункті 1. Якщо відповідальну особу замінено (постійно або тимчасово), установа з обробки тканин має негайно інформувати компетентний уповноважений орган про ім'я нової відповідальної особи і дату, з якої вона починає виконувати обов’язки.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. В ЄС відповідальна особа в установі з обробки тканин призначається відповідно до ст. 17 Директиви 2004/23/ЕС. В ЄС відповідальність, визначену в п. 2(b), регламентує ст. 6, а в п. 2(c) – статті 7, 10, 11, 15, 16 і 18-24 Директиви 2004/23/ЕС.

Відповідальна особа *(Responsible Person)*

В установах із взяття/випробування крові має бути призначена особа (відповідальна особа), яка несе відповідальність за:

– забезпечення того, що кров або компоненти крові були взяті та випробувані у кожній одиниці незалежно від їх призначення, а також, що (у разі при-

значення для трансфузії) їх обробку, зберігання та дистрибуцію здійснювали відповідно до чинного законодавства України[N];

– надання відповідної інформації компетентним органам щодо процедур визначення, санкціонування, акредитації/атестації або ліцензування;

– виконання усіх вимог чинного законодавства в установі із взяття / випробування крові.

2. Відповідальна особа має відповідати таким мінімальним умовам щодо кваліфікації:

a) він/вона повинні мати диплом, сертифікат чи інше свідоцтво щодо офіційної кваліфікації в галузі медичних або біологічних наук, присудженої після закінчення університетського курсу навчання або курсу, що визнається в Україні[N] еквівалентним;

b) він/вона повинні мати отриманий після закінчення навчання практичний досвід у відповідних областях, принаймні два роки, в одній або декількох установах, що мають право здійснювати діяльність, пов'язану із взяттям та/або випробуванням донорської крові та компонентів крові, або їх підготовкою, зберіганням і дистрибуцією.

3. Обов’язки, зазначені у п. 1, можуть бути передані іншим особам, які повинні мати отриману завдяки навчанню кваліфікацію та досвід для виконання таких завдань.

4. Установи із взяття/випробування крові мають повідомляти компетентному органу про ім'я відповідальної особи, зазначеної в п. 1, а також інших осіб, зазначених у п. 3, разом з інформацією про конкретні обов’язки, за які вони відповідають.

5. Якщо відповідальну особу або інші особи, зазначені в п. 3, постійно або тимчасово замінюють, установа із взяття/випробування крові має відразу сповістити компетентний орган про ім'я нової відповідальної особи та дату її призначення.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено у Директиві 2002/98/ЕС (ст. 9).

Вільні від специфічних патогенів *(specific pathogen free – SPF,* [117]*)*

Використовувані для виробництва або контролю якості біологічних лікарських засобів матеріали тваринного походження (наприклад, кури, ембріони або культури клітин), отримані з груп (наприклад, зграї або стада) тварин, вільних від специфічних патогенів. Така зграя або стадо – це група тварин, які мешкають у спільному навколишньому середовищі та мають своїх доглядачів, які не контактують з тваринами з не-SPF груп.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Вірусний вектор *(viral vector,* [117]*)*

Див. визначення терміна «вектор вірусний».

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Виготовлення; технологічний процес *(production)*

Див. визначення терміна «технологічний процес».

Використання в умовах ізоляції *(contained use,* [120]*)*

Будь-яка діяльність, за якої мікроорганізми генетично модифікують або

за якої генетично модифіковані організми культивують, зберігають, транспортують, знищують, видаляють або використовують будь-яким іншим способом, та за якої вживають спеціальні заходи з ізоляції для обмеження контакту з ними, а також для забезпечення високого рівня безпеки для населення та довкілля.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Це визначення наведено у Директиві 2009/41/ЕС (ст. 2(с)).

Випробування гідростатичним тиском *(hydrostatic pressure test)*

Випробування, що проводиться відповідно до національних або міжнародних вимог для того, щоб гарантувати, що контейнери, які знаходяться під тиском, можуть утримувати високий тиск (до проектного значення тиску).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Випуск за параметрами *(parametric release)*

Система випуску, яка дає гарантію, що продукція має необхідну якість, на підставі інформації, отриманої під час виробничого процесу, а також на підставі відповідності певним вимогам GMP, що стосуються випуску за параметрами.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 17.

Виробник *(manufacturer)*

Власник ліцензії на виробництво лікарських засобів, включаючи власників ліцензій як на повне, так і на неповне виробництво, а також на різні процеси фасування, пакування або маркування.

Виробництво за принципом кампаній *(campaigned manufacture,* [117]*)*

Послідовне виробництво ряду серій тієї самої продукції за даний період часу за умови суворого дотримання прийнятих заходів контролю перед переходом на виробництво іншої продукції. Різну продукцію не виробляють одночасно, але можуть виробляти на тому самому обладнанні.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Виробник / імпортер досліджуваного лікарського засобу *(manufacturer / importer of investigational medicinal product)*

Будь-яка особа, зайнята у діяльності, для якої потрібна ліцензія згідно з чинним законодавством України[N][1].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Виробництво *(manufacture)*

Всі операції щодо закупівлі матеріалів і продукції, виготовлення *(production)*, контролю якості, видачі дозволу на випуск, зберігання, розповсюдження (дистрибуції) лікарських засобів і відповідного контролю.

Виробництво *(manufacturing)*

Виготовлення радіофармацевтичних препаратів із діючої речовини та вихідної сировини, контроль їх якості та видача дозволу на випуск та постачання.

Примітка. Цей термін і це визначення стосуються додатка 3.

Вихідна сировина *(starting material)*

Будь-яка речовина, що використовується при виготовленні лікарського

[1] У додатку 13 до Настанови з GMP ЄС термін „виробник/імпортер досліджуваного лікарського засобу” має таке визначення: „Будь-яка особа, зайнята у діяльності, для якої потрібна ліцензія, зазначена у статті 13.1 Директиви 2001/20/ЕС”.

засобу, за винятком пакувальних матеріалів.

Вихідні матеріали *(starting materials,* [125]*)*

Всі матеріали, з яких виробляють або екстрагують діючу речовину.

Для біологічних лікарських засобів, вихідні матеріали означають будь-яку речовину біологічного походження, таку як мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров або плазма) людського або тваринного походження, а також біотехнологічні конструкції клітин (клітинні субстрати, незалежно від того, є вони рекомбінантними чи ні, включаючи первинні клітини).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Визначення терміна наведено у додатку I до Директиви 2003/63/ЕС (1-й та 2-й абзаци пункту 3.2.1.1(b) частини I).

Газ *(gas)*

Будь-яка речовина, що є повністю газоподібною при тиску 1,013 Бар та температурі +20 °С, або має тиск пари понад 3 бар при температурі +50 °С.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Гази як діюча речовина *(active substance gas)*

Будь-який газ, що призначений для лікарського засобу як діюча речовина.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Гаптен *(hapten,* [117]*)*

Молекула з низькою молекулярною масою, що сама не є антигеном, але стає ним при кон'югації з «молекулою-носієм».

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Ген *(gene,* [117]*)*

Послідовність ДНК, що кодує один білок або більше (білків).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Генетично модифікований організм – ГМО *(genetically modified organism – GMO,* [121]*)*

Організм, за виключенням людини, у якому генетичний матеріал був змінений таким чином, що не відбувається природно шляхом схрещування та/або природної рекомбінації.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Визначення наведено у ст. 2(2) Директиви 2001/18/ЕС.

Гібридома *(hybridoma,* [117]*)*

Імортализована лінія клітин (як правило, отримана шляхом злиття В-лімфоцитів з пухлинними клітинами), які виробляють бажані (моноклональні) антитіла.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Головний банк клітин *(master cell bank – MCB,* [117]*)*

Аліквота одного пулу клітин, як правило, отриманого з обраного клону клітин при певних умовах, що розподілена на декілька контейнерів і зберігається при певних умовах. Головний банк клітин використовується для отримання всіх робочих банків клітин. **Головна посівна культура вірусів** (*master virus seed – MVS*) – див. визначення вище, але стосовно вірусів; **головний трансгенний банк** (*master transgenic bank*) – див. визначення вище, але стосовно трансгенних рослин або тварин.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Готова продукція; готовий препарат *(finished product)*

Лікарський засіб, що пройшов усі стадії виготовлення, включаючи остаточне пакування.

Група балонів *(cylinder bundle)*

Балони, скріплені між собою та з'єднані за допомогою колектора, що транспортують та використовують як цілісну одиницю.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Діюча речовина *(active substance,* [117]*)*

Поєднує визначення терміна «речовина» та визначення терміна «активний фармацевтичний інгредієнт».

Примітка. Термін «речовина» та його визначення наведені у ст. 1(3) Директиви 2001/83/ЕС. Визначення термінів «речовина» та «активний фармацевтичний інгредієнт» наведені відповідно у п. 1 та п. 2 цього розділу.

Допоміжна речовина *(excipient,* [122]*)*

Будь-яка речовина лікарської форми за винятком діючої речовини.

Примітка. Допоміжні речовини можуть бути різного походження; див. термін «речовина», наведений у п. 1 цього розділу. Термін «речовина» та його визначення наведені у ст. 1(3) Директиви 2001/83/ЕС.

Досліджуваний лікарський засіб *(investigational medicinal product)*

Лікарська форма діючої речовини або плацебо, що є предметом вивчення або використовується для контролю у межах клінічного випробування, у тому числі зареєстрований лікарський засіб, якщо спосіб його застосування чи виготовлення (лікарська форма чи розфасування) відрізняються від затвердженого, у разі його використання за новим показанням або для отримання додаткової інформації за затвердженим показанням.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Дослідник *(investigator)*

Особа, відповідальна за проведення клінічного випробування у медичному закладі. Якщо випробування проводить колектив співробітників медичного закладу, дослідником (відповідальним дослідником) є керівник колективу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Досьє виробничої дільниці *(site master file,* [29]*)*

Документ, що підготовлений виробником лікарських засобів і містить спеціальну інформацію щодо політики та діяльності з управління якістю на дільниці, виготовлення та/або контролю якості при проведенні операцій з виробництва лікарських засобів, здійснюваних на цій дільниці, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи у сусідніх спорудах і тих, що прилягають. Якщо на даній дільниці здійснюється лише частина виробничих операцій, то в досьє виробничої дільниці мають бути описані лише вони (наприклад, аналіз, пакування тощо).

Досьє специфікацій на препарат *(product specification file)*

Довідкове досьє, що містить всю інформацію (або посилання на відповідні документи), необхідну для складання детальних письмових інструкцій для виготовлення, пакування, проведення випробувань з контролю якості, видачі дозволу на випуск серії та відвантаження досліджуваного лікарського засобу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Екзотичний організм *(exotic organism)*

Біологічний агент у тому разі, якщо захворювання, що ним викликається, не існує в даній країні або географічній зоні, або це захворювання є об'єктом профілактичних заходів чи програми ліквідації, здійснюваної в даній країні або географічній зоні.

Життєвий цикл *(life cycle)*

Всі фази життя системи від початкових вимог до вилучення із використання, включаючи проект, визначення специфікації, програмування, випробування, встановлення, роботу та технічне обслуговування.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Закрита система (*closed system,* [117])

Якщо в процесі виробництва лікарська речовина або препарат не зазнає впливу безпосереднього навколишнього середовища приміщення.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Замовлення *(order)*

Розпорядження щодо виготовлення, пакування і/або відвантаження визначеної кількості одиниць досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Запас клітин *(cell stock,* [117]*)*

Первинні клітини, які розмножилися до заданої кількості клітин, що будуть становити аліквоту і використовуватися як вихідний матеріал для виробництва обмеженої кількості серій клітинного лікарського препарату.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Зворотне простежування *(look-back,* [117]*)*

Задокументована процедура для відстеження біологічних лікарських речовин або препаратів, на які може негативно вплинути використання або включення до них донорських матеріалів або матеріалів тваринного походження, якщо такі матеріали незадовільно пройшли випробування при випуску внаслідок наявності контамінуючого(их) агента(ів), або якщо такі факти виявляються стосовно джерела матеріалу – тварини або людини.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Зовнішні (аутсорсингові) роботи (*outsourced activities,* [119])

Роботи, здійснювані виконавцем за письмовою угодою з замовником.

Зона *(area,* [117]*)*

Спеціальний комплекс приміщень всередині будівлі, що мають загальну систему обробки повітря та пов'язані з виробництвом будь-якого одного продукту або декількох видів продукції.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Зооноз *(zoonosis,* [117]*)*

Захворювання тварин, що можуть передаватися людині.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Зріджений газ *(liquified gas)*

Газ, що при пакуванні для транспортування є частково рідким (або твердим) при температурі вище –50 °С.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Зріджувані гази *(liquifiable gases)*

Гази, які при звичайних температурі та тиску наповнення залишаються в балоні у вигляді рідини.

Ізольована зона *(contained area)*

Зона, побудована й експлуатована таким чином (і обладнана відповідними системами обробки і фільтрації повітря), щоб запобігти контамінації зовнішнього навколишнього середовища біологічними агентами зсередини зони.

Ізоляція *(containment)*

Дії щодо ізоляції біологічного агента або іншої сутності в межах визначеного простору.

- **Первинна ізоляція** *(primary containment)*

Система ізоляції, що запобігає проникненню біологічного агента в прилегле робоче навколишнє середовище. Це досягається використанням закритих контейнерів або боксів для безпечного ведення біологічних робіт поряд із методиками щодо безпечного проведення процесу.

- **Вторинна ізоляція** *(secondary containment)*

Система ізоляції, що запобігає проникненню біологічного агента в зовнішнє навколишнє середовище або в інші робочі зони. Це досягається використанням кімнат, спеціально обладнаних засобами обробки повітря, наявністю повітряних шлюзів і/або стерилізаторів для передачі матеріалів назовні поряд із методиками щодо безпечного ведення процесу. У багатьох випадках це може підвищувати ефективність первинної ізоляції.

Інфікований *(infected)*

Заражений сторонніми біологічними агентами і, відповідно, здатний до поширення інфекції.

ІТ-інфраструктура *(IT infrastructure)*

Комп'ютерне устаткування та програмне забезпечення, таке як програмне забезпечення для роботи в мережі та операційні системи, що надають можливість для функціонування програмного статку.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Калібрування *(calibration)*

Ряд операцій, проведених за певних умов, за допомогою яких установлюють співвідношення між показаннями приладу чи системи вимірювання або значеннями, отриманими при фізичному вимірюванні, і відповідними відомими величинами еталонних зразків.

Камери для роботи з високоактивними речовинами *(hot-cells)*

Захищені робочі місця для виробництва та обробки радіоактивних матеріалів. Такі камери не обов’язково мають бути сконструйовані як ізолятори.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 3.

Карантин *(quarantine)*

Статус вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої чи готової продукції, ізольованої фізично або іншими ефективними засобами, поки очікується рішення про видачу дозволу на їхній випуск або про відмову в ньому.

Кваліфікація *(qualification)*

Дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати. Поняття «валідація» ширше й іноді включає в себе поняття «кваліфікація».

Кваліфікація проекту (DQ) *(design qualification – DQ)*

Документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем і обладнання для їх передбачуваного використання.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Кваліфікація монтажу (IQ) *(installation qualification – IQ)*

Документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проекту та рекомендаціям виробника.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Кваліфікація функціонування (OQ) *(operational qualification – OQ)*

Документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання, змонтовані чи модифіковані, функціонують належним чином протягом заданих робочих діапазонів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) *(performance qualification – PQ)*

Документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання при використанні разом можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на підставі затвердженого методу ведення процесу і специфікації на продукцію.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Клапан *(valve)*

Пристрій для відкривання та закривання контейнерів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Клапан утримання мінімального тиску *(minimum pressure retention valve)*

Клапан на балоні, що підтримує в балоні після використання газу тиск вище за атмосферний з метою запобігання контамінації всередині балона.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Клінічне випробування *(clinical trial)*

Будь-яке дослідження на людях – суб’єктах випробування, призначене для виявлення чи перевірки фармакологічних та/або фармакодинамічних властивостей досліджуваного(их) препарату(ів), його (їх) впливу на клінічні прояви захворювання і/або для виявлення побічних реакцій, і/або для вивчення його (їх) абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, і проведене з метою підтвердження його (їх) безпеки та/або ефективності.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Клітинна культура *(cell culture)*

Клітини, які виділені з багатоклітинних організмів і ростуть *in vitro*.

Код рандомізації *(randomisation code)*

Перелік, у якому зазначене лікування, призначене кожному суб’єкту процесу рандомізації.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Колектор *(manifold)*

1. Обладнання чи апаратура, призначені для одночасного наповнення одного чи більше газових контейнерів від одного джерела.

2. Обладнання чи прилад, що спроектовано для одночасного випорожнення або наповнення одного чи більше газових контейнерів.

Примітка. Визначення 1 наведено у розділі „Glossary” Настанови з GMP ЄС, а визначення 2 – у додатку 6 до цієї настанови.

Комерційне програмне забезпечення *(commercial of-the-shelf software)*

Наявне у комерційному продажу програмне забезпечення, придатність якого для використання доведена широким колом користувачів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Компонент крові *(blood component)*

Терапевтична складова крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити та плазма), що може бути підготовлена різними методами.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2002/98/ЕС (ст. 3b).

Комп'ютеризована система *(computerized system)*

Система, що включає введення даних, електронну обробку й видачу інформації та використовується або для протоколювання, або для автоматичного керування.

Комп'ютеризована система, що зроблена на індивідуальне замовлення *(bespoke / customized computerized system)*

Комп'ютеризована система, яка індивідуально спроектована, щоб відповідати вимогам специфічного робочого процесу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Контейнер *(container)*

Контейнером є кріогенна ємність (резервуар, цистерна або пересувна кріогенна ємність іншого типу), балон, група балонів або будь-яке інше паковання, що находиться у прямому контакті з газом.

Примітка. Термін «контейнер» у цьому значенні використовується лише у додатку 6.

Контроль змін *(change control)*

Офіційна система, згідно з якою кваліфіковані представники відповідних професій вивчають пропоновані або фактично внесені зміни, які можуть вплинути на статус валідації технічних засобів, систем, обладнання чи процесів. Мета такого контролю – визначити необхідність заходу, який би гарантував і документально засвідчував, що система підтримується в статусі валідованої системи.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Контрольована зона *(controlled area)*

Зона, побудована і експлуатована таким чином, щоб контролювати внесення можливого забруднення (може використовуватися система подачі повітря, що приблизно відповідає класу D) і наслідків випадкового розповсюдження живих організмів. Рівень здійснюваного контролю має залежати від природи організму, використовуваного в процесі. Як мінімум, зона має експлуатуватися при негативному тиску по відношенню до оточуючого зовнішнього навколишнього середовища і дозволяти ефективно усувати незначні кількості джерел ко-

нтамінації, що знаходяться в повітрі.

Контроль у процесі виробництва; виробничий контроль *(in-process control)*

Перевірки, здійснювані під час технологічного процесу з метою його моніторингу і при необхідності регулювання для забезпечення відповідності продукції специфікаціям. Контроль навколишнього середовища або обладнання також може розглядатися як частина контролю в процесі виробництва.

Контроль якості *(quality control)*

Див. розділ 1 частини 1 цієї настанови.

Кріогенна посудина *(cryogenic vessel)*

1. Контейнер, призначений для зберігання зрідженого газу при дуже низькій температурі.

2. Стаціонарний або пересувний контейнер з теплоізоляцією, призначений для зберігання зріджених або кріогенних газів. Газ вилучається в газоподібній або рідкій формі.

Примітка. Визначення 1 наведено у розділі „Glossary” Настанови з GMP ЄС, а визначення 2 – у додатку 6 до цієї настанови.

Кріогенні ємності для використання вдома *(home cryogenic vessel)*

Пересувні кріогенні ємності, спроектовані для зберігання рідкого кисню та видачі газоподібного кисню у пацієнта вдома.

Кріогенний газ *(cryogenic gas)*

Газ, що зріджується при тиску 1,013 бар при температурах нижче –150 °С.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Кров *(blood)*

Цільна кров, що взята у донора та оброблена або для трансфузії, або для подальшого виробництва.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2002/98/ЕС (ст. 3а).

Лікарська рослина *(medicinal plant)*

Ціла рослина або її частина, що використовується в медичних цілях.

Лікарський засіб; лікарський препарат *(medicinal product)*

Будь-яка речовина або комбінація речовин, призначена для лікування або профілактики захворювань у людини.

Будь-яка речовина або комбінація речовин, яка може бути призначена для встановлення діагнозу або для відновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій у людини, також розглядається як лікарський засіб.

Лікарський засіб рослинного походження *(herbal medicinal product,* [27,35,36]*)*

1. Лікарський засіб, що містить як активні інгредієнти речовини винятково рослинного походження або препарати, вироблені з рослин [27].

2. Будь-який лікарський засіб, що містить як діючі речовини винятково одну чи декілька рослинних субстанцій або один чи декілька рослинних препаратів, або одну чи декілька таких рослинних субстанцій в комбінації з одним чи декількома такими рослинними препаратами [35,36].

Лікарські препарати, одержувані з донорської крові або плазми *(me-*

dicinal products derived from human blood or human plasma)

Лікарські препарати на основі складових крові, які виготовлено промисловим способом в державних (комунальних) або приватних установах.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2001/83/ЕС (ст. 1, п. 10).

Максимальна теоретична залишкова домішка *(maximum theoretical residual impurity)*

Газоподібна домішка через можливий зворотний потік газу, що залишається після попередньої обробки балонів перед їх наповненням. Розрахунок максимальної теоретичної залишкової домішки є значущим лише для стиснутих газів за умови припущення, що такі гази мають властивості ідеального газу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Матеріали *(materials)*

Загальне поняття, що розповсюджується, головним чином, на вихідну сировину *(starting materials)* та пакувальні матеріали *(packaging material), а також на деякі інші матеріали: реактиви, розчинники, допоміжні матеріали (наприклад, фільтри) тощо.* [N]

Примітка. Термін і визначення стосуються частини 1 та додатків.

Маркери *(markers,* [30,35,36]*)*

1. Компоненти лікарської рослинної сировини, хімічний склад яких визначений і які використовують з метою контролю. Маркери звичайно застосовують, якщо не знайдені або чітко не визначені компоненти з відомою терапевтичною активністю; вони можуть бути використані для обчислення кількості рослинної сировини або препарату на його основі в готовому лікарському засобі. При випробовуванні вихідної сировини маркери в рослинній сировині або в препараті на її основі слід визначати кількісно [30].

2. Це компоненти або групи компонентів рослинної субстанції, рослинного препарату або лікарського засобу рослинного походження зі встановленою хімічною структурою, які представляють інтерес в цілях контролю, незалежно від того, чи виявляють вони терапевтичну або фармакологічну активність. Маркери служать для розрахунку кількості рослинної(их) субстанції(ій) або рослинного(их) препарату(ів) в лікарському засобі рослинного походження у тому випадку, коли маркери кількісно визначають в рослинній субстанції або рослинному препараті.

Є дві категорії маркерів:

– активні маркери – це компоненти або групи компонентів, що, як правило, роблять внесок в терапевтичну дію;

– аналітичні маркери – це компоненти або групи компонентів, що використовують в аналітичних цілях [35,36].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 7.

Медичний газ *(medicinal gas)*

Будь-який газ або суміш газів, що визначені як лікарський засіб / лікарський препарат (згідно з визначенням, наведеним у цьому розділі).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Межа, що вимагає вживання заходів *(action limit,* [28]*)*

Встановлені критерії, при перевищенні яких необхідне негайне вживання додаткових заходів та коригувальних дій.

Методики; стандартні робочі методики (СРМ або SOP) *(procedures; standard operating procedures – SOPs)*

Опис обов'язкових для виконання операцій і запобіжних заходів, а також усіх необхідних заходів, здійснення яких прямо або відносно пов'язане з виробництвом лікарського засобу.

Мікробне навантаження *(bioburden,* [117]*)*

Рівень і вид (тобто, небажаний або допустимий) мікроорганізмів, присутніх у вихідних матеріалах, поживних середовищах, біологічних речовинах, проміжній продукції або препаратах. Якщо рівень та/або вид не відповідає вимогам специфікації, застосовують термін «контамінація» («contamination»).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Моделюючий препарат *(simulated product)*

Матеріал, який за фізичними та, якщо це практично здійсниме, хімічними властивостями (наприклад, в'язкість, розмір часток, pH і т.д.) схожий з валідованим препаратом. У багатьох випадках цим характеристикам може відповідати серія препарату плацебо.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Монокультура / чиста культура *(monosepsis / axenic,* [117]*)*

Єдиний організм в культурі, що не контамінована будь-яким іншим організмом.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Найгірший випадок *(worst case)*

Умова або ряд умов, у числі яких верхня і нижня межі робочих параметрів процесу, а також обставини в рамках стандартних робочих методик, які зумовлюють найбільшу ймовірність збою в процесі чи дефекту продукції порівняно з оптимальними умовами. Такі умови не обов'язково призводять до збою в процесі чи до дефекту продукції.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Навмисне вивільнення (*deliberate release,* [121])

Будь-яке свідоме введення в навколишнє середовище генетично модифікованих організмів або комбінації генетично-модифікованих організмів, щодо яких не вжиті спеціальні заходи з ізоляції для обмеження контакту з ними та для забезпечення високого рівня безпеки для населення та довкілля.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Це визначення наведено у Директиві 2001/18/ЕС (ст. 2(3)).

Незворотний клапан *(non-return valve)*

Клапан, що дозволяє потік лише у одному напрямку.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Нерозфасована продукція *(bulk product)*

Будь-яка продукція, що пройшла всі стадії технологічного процесу, за винятком остаточного пакування.

Номер серії *(batch number; lot number)*

Характерна комбінація цифр і/або букв, яка специфічно ідентифікує серію.

Обробка *(processing)*

Будь-який етап виготовлення компонента крові, що здійснюється після взяття крові перед отриманням компонента крові, наприклад, сепарація та заморожування компонентів крові. У додатку 14 під обробкою додатково розуміють ті здійснювані в установах із взяття/випробування крові операції, які є специфічними для плазми, використовуваної для фракціонування.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2005/62/ЕС.

Оператор процесу *(process owner)*

Особа, відповідальна за робочий процес.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Основне досьє щодо плазми *(Plasma Master File – PMF)*

Окремий документ, що не входить до реєстраційного досьє. У ньому представлена вся відповідна детальна інформація стосовно характеристик усієї донорської плазми, використовуваної як вихідна сировина для виробництва проміжних фракцій (субфракцій), складових допоміжних та діючих речовин, які є частиною плазми, одержуваних з неї лікарських препаратів або виробів медичного призначення.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2001/83/ЕС (додаток 1, частина III, п. 1.1а).

Пакувальний матеріал *(packaging material)*

Всякий матеріал, що використовують при пакуванні лікарського засобу, крім будь-якої транспортної тари для транспортування або відвантаження. Пакувальні матеріали відносяться до первинних або вторинних залежно від того, призначені вони для безпосереднього контакту з лікарським препаратом чи ні.

Пакування *(packaging)*

Всі операції, включаючи фасування і маркування, які необхідно пройти нерозфасованій продукції, щоб стати готовою продукцією.

Примітка. Дозування стерильної продукції, як правило, не слід розглядати як частину процесу пакування, оскільки у первинні паковання продукція дозується, але остаточно не пакується.

Перенос гену (*gene transfer*)

Процес переносу гену в клітини із залученням системи експресії, що міститься в системі доставки та називається вектор; вектор може бути як вірусного, так і не вірусного походження. Після переносу гену, генетично модифіковані клітини також називають *трансформованими клітинами*.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Переробка *(reprocessing)*

Переробка всієї або частини серії продукції неприйнятної якості на певній стадії технологічного процесу так, щоб її якість могла стати прийнятною за допомогою однієї або декількох додаткових операцій.

Пересувна кріогенна ємність *(mobile cryogenic vessel)*

Пересувний термоізольований контейнер, спроектований для підтримання вмісту у рідкому стані. В додатку 6 це визначення не поширюється на цистерни.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Перехресна контамінація *(cross contamination)*

Забруднення сировини або продукції іншою сировиною або продукцією.

Плазма для фракціонування *(plasma for fractionation)*

Плазма для фракціонування – це поміщена у контейнер з антикоагулянтом рідка частина донорської крові, що залишається після відділення клітинних елементів з крові або після сепарації за допомогою безперервної фільтрації, або центрифугування крові з антикоагулянтом під час процедури аферезису; вона призначена для виробництва лікарських препаратів, одержуваних з плазми та зазначених у монографії Європейської Фармакопеї «Human Plasma for fractionation» (0853) або гармонізованої з нею монографії Державної Фармакопеї України[N], зокрема, альбуміну, факторів згортання крові та імуноглобулінів людського походження.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14.

Плазміда *(plasmid,* [117]*)*

Плазміда – це елемент ДНК, зазвичай присутній в бактеріальній клітині як кільцева структура поза хромосомою клітини; вона може бути модифікована за допомогою методів молекулярної біології, виділена з бактеріальної клітини і використана для передачі її ДНК до іншої клітини.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Повернення *(return)*

Відправлення назад виробнику або дистриб'ютору лікарського засобу незалежно від наявності чи відсутності у нього дефекту якості.

Повітряний шлюз *(air-lock)*

Обмежений простір з двома або кількома дверима між двома або кількома приміщеннями, наприклад, різних класів чистоти, що служить для контролю потоку повітря між цими приміщеннями, коли в них необхідно ввійти. Повітряні шлюзи призначаються і використовуються для переміщення як людей, так і речей.

Попереджувальна межа *(alert limit,* [28]*)*

Встановлені критерії, що заздалегідь попереджають про можливе відхилення від нормальних умов, які не обов'язково є підставою для рішучої коригувальної дії, але вимагають додаткового розслідування.

Посівна культура *(seed lot)*

- **Система посівної культури** *(seed lot system)*

Це система, відповідно до якої послідовні серії продукції виготовляють з однієї і тієї ж головної посівної культури при даній кількості пасажів. Для звичайного виробництва робоча посівна культура готується з головної посівної культури. Для того щоб бути задовільною щодо безпеки й ефективності, готова продукція, отримана з робочої посівної культури, не повинна піддаватися більшій кількості пасажів із головної посівної культури, аніж вакцина, яка пройшла клінічне вивчення. Походження і кількість пасажів головної посівної культури та робочої посівної культури протоколюють.

- **Головна посівна культура** *(master seed lot – MSL)*

Культура мікроорганізмів, розподілена з одного об’єму посівної культури в ємності за одну операцію таким чином, щоб забезпечити одноманітність, запобігти контамінації та гарантувати стабільність. Рідка головна посівна культу-

ра звичайно зберігається при температурі мінус 70 °С або нижче. Ліофілізовану головну посівну культуру зберігають при відомій температурі, що забезпечує стабільність.

- **Робоча посівна культура** *(working seed lot – WSL)*

Культура мікроорганізмів, що походить із головної посівної культури і призначена для використання у виробництві. Робочу посівну культуру розподіляють в ємності та зберігають, як описано вище для головних посівних культур.

Правила належної практики *(good practice guidelines)*[1]

У правилах належної практики надано роз'яснення щодо стандартів та специфікацій, призначених для систем якості в установах із взяття / випробування крові, які встановлено чинним законодавством в Україні[N].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14.

Препарати крові *(blood products)*

Препарат крові – це будь-який терапевтичний препарат, одержаний з донорської крові або плазми.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2002/98/ЕС (ст. 3е).

Препарат порівняння *(comparator product)*

Досліджуваний препарат або зареєстрований лікарський засіб (тобто активний контроль) або плацебо, використовувані для порівняння у межах клінічного випробування.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Приготування *(preparation)*

Обробка та введення радіоактивних ізотопів у комплекти з радіонуклідами, елюйованими з генераторів або радіоактивних прекурсорів у лікувальних закладах. Комплекти, генератори та прекурсори мають бути зареєстрованими або використовуватися згідно з чинним законодавством України [N].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 3.

Програма фракціонування за контрактом з іншими країнами *(third countries contract fractionating program)*

Це виробництво за контрактом на підприємстві з фракціонування виробником в Україні з використанням вихідної сировини з інших країн; при цьому вироблювана продукція не призначена для ринку України.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14.

Програмний статок *(application)* Програмне забезпечення, встановлене на певну платформу / комп'ютерне устаткування, що надає спеціальні виконувані функції.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Проміжна продукція *(intermediate product)*

---

[1] У розділі „Glossary" додатка 14 до Настанови з GMP ЄС наведено таке визначення терміна **правила належної практики** *(good practice guidelines)*: „У правилах належної практики надано роз'яснення щодо стандартів та специфікацій Співтовариства, призначених для систем якості в установах із взяття/випробування крові, які встановлено у додатку до Директиви 2005/62/ЕС".

Частково оброблена сировина, яка має пройти наступні виробничі етапи до того, як вона стане нерозфасованою продукцією.

Протокол *(record)*

Див. розділ 4 частини 1 цієї настанови.

Прочищення *(purge)*

Видалення залишку газу з контейнера / системи шляхом послідовного нагнітання тиску за допомогою газу, використовуваного для прочищення, та скидання тиску до 1,013 бар.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Радіоактивний лікарський засіб; радіофармацевтичний препарат *(radiopharmaceutical)*

Будь-який лікарський засіб, що в готовому для застосування стані містить один або декілька радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), введених до нього у медичних цілях.

Рандомізація *(randomization)*

Процес розподілу суб'єктів випробування за основними та контрольними групами випадково з метою зведення до мінімуму упередженості.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Регенерація; відновлення *(recovery)*

Введення всіх або частини попередніх серій необхідної якості в іншу серію на певній стадії виробництва.

Резервуар *(tank)*

Стаціонарний термоізольований контейнер, спроектований для зберігання зрідженого або кріогенного газу. Також використовується назва «нерухомі кріогенні ємності».

Примітка. Термін «резервуар» у цьому значенні використовується лише у додатку 6.

Речовина *(substance,* [124]*)*

Будь-яка речовина незалежно від її походження:

– від людини, наприклад, донорська кров та препарати, одержувані з донорської крові;

– від тварин, наприклад, мікроорганізми, цілі тварини, частини органів, продукти секреції тварин, токсини, екстракти, продукти крові;

– рослинного походження, наприклад, мікроорганізми, рослини, частини рослин, продукти секреції рослин, екстракти;

– хімічного походження, наприклад, елементи, природні хімічні речовини та хімічні продукти, що отримані шляхом хімічних перетворень або внаслідок синтезу.

Примітка. Термін і визначення наведені у ст. 1(3) Директиви 2001/83/ЕС.

Рівень біологічної безпеки *(biosafety level – BSL,* [117]*)*

Умови ізоляції, необхідні для безпечної роботи з організмами різних класів небезпеки, починаючи від BSL1 (найнижчий ступінь ризику, який навряд чи може привести до захворювання людини) до BSL4 (вищий ступінь ризику, який призводить до тяжких захворювань, що можуть поширюватися, для яких не існує ефективних засобів профілактики та лікування).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Робочий банк клітин *(working cell bank – WCB,* [117]*)*

Однорідний пул мікроорганізмів або клітин, отриманий з головного банку клітин та рівномірно розподілений у певну кількість контейнерів; він зберігається таким чином, щоб забезпечити стабільність, та використовується у виробництві. **Робоча посівна культура вірусів** (*working virus seed – WVS*) – див. визначення вище, але стосовно вірусів; **робочий трансгенний банк** (*working transgenic bank*) – див. визначення вище, але стосовно трансгенних рослин або тварин.

Примітка. Терміни і визначення стосуються додатка 2.

Розділення повітря *(air separation)*

Розділення атмосферного повітря на складові гази із використанням фракційної дистиляції при кріогенних температурах.

Рослинні препарати *(herbal preparations,* [34,35,36]*)*

Препарати, одержані шляхом такої обробки рослинних субстанцій (рослинної сировини), як екстрагування, дистиляція, віджимання, фракціонування, очищення, концентрування або ферментація. До них відносяться подрібнені рослинні субстанції або рослинні субстанції у вигляді порошку, настойки, екстракти, ефірні олії, видавлені соки і оброблені ексудати.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 7. Термін «herbal preparation» вважається еквівалентним терміну Європейської Фармакопеї «herbal drug preparation».

Рослинні субстанції; рослинна сировина *(herbal substances,* [34,35,36]*)*

Усі в основному цілі, фрагментовані або різані рослини, частини рослин, водорості, гриби, лишайники в необробленому стані, як правило, висушеному вигляді, але іноді свіжі. Певні ексудати, які не були піддані спеціальній обробці, також розглядають як рослинні субстанції. Рослинні субстанції точно визначені вказівкою частини рослини, що використовується, і її ботанічної назви відповідно до бінарної системи (рід, вид, різновид та автор).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 7. Термін «herbal substance» вважається еквівалентним терміну Європейської Фармакопеї «herbal drug».

Серія *(batch; lot)*

Визначена кількість вихідної сировини, пакувальних матеріалів або продукції, що піддається обробці в одному або в ряді послідовних технологічних процесів таким чином, що можна розраховувати на однорідність продукції.

Примітка. Для завершення деяких етапів виробництва іноді необхідно розділити серії на певну кількість підсерій, які пізніше об'єднують для одержання остаточної однорідної серії. У разі безперервного виробництва серії відповідає певна частина виробленої продукції, що характеризується однорідністю.

Прийнятне також таке визначення серії щодо контролю готової продукції: «При контролі готової продукції вважається, що до серії готового лікарського засобу відносяться всі одиниці даної лікарської форми, які виготовлені з однієї вихідної кількості матеріалу і пройшли ту саму серію виробничих операцій або операцію зі стерилізації, або при безупинному технологічному процесі всі одиниці, виготовлені за визначений проміжок часу[*]».

[*] Це визначення наведене у Додатку 1 до Директиви 2001/83/ЕС із поправками, внесеними Директивою 2003/63/ЕС.

Сировина (*raw materials,* [125])

Будь-які інші речовини, використовувані для виготовлення або екстракції діючої(их) речовини (речовин), але з яких цю діючу речовину безпосередньо не отримують, наприклад, реактиви, поживні середовища, ембріональна теляча сироватка, добавки та буфери, необхідні для хроматографії тощо.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Визначення терміна наведено у додатку I до Директиви 2003/63/ЕС (четвертий абзац пункту 3.2.1.1(b) частини I).

Система *(system)*

Регульована модель взаємозалежних дій і технічних засобів, об'єднаних для створення організованого цілого.

Система *(system)*

Комплекс обладнання, що має загальне призначення.

Примітка. Це визначення терміна «система» стосується додатка 15.

Система гарантування стерильності *(sterility assurance system)*

Загальна сукупність заходів, що вживаються для забезпечення стерильності продукції. Для лікарських засобів, що піддають кінцевій стерилізації, такими заходами є:

a) відповідна розробка лікарського засобу,

b) знання мікробіологічних характеристик вихідної сировини та технологічних допоміжних матеріалів (наприклад, газів і мастил), а також, за можливості, їх контроль,

c) контроль контамінації в процесі виробництва, щоб запобігти проникненню мікроорганізмів у препарат і їх розмноженню. Це звичайно досягається за допомогою очищення та санітарної обробки поверхонь, що контактують із продукцією, запобігання контамінації з повітря за допомогою проведення робіт у чистих кімнатах, контролю за обмеженням часу ведення процесу та у відповідних випадках стадій фільтрації,

d) попередження плутанини між потоками стерильної та нестерильної продукції,

e) збереження цілісності лікарського засобу,

f) процес стерилізації,

g) система якості загалом, що включає систему забезпечення стерильності, наприклад, контроль змін, навчання, письмові методики, контроль при випуску, планове профілактичне технічне обслуговування, аналіз невідповідностей, попередження помилок, що допускаються людиною, валідація, калібрування і т. ін.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 17.

Системний оператор *(system owner)*

Особа, відповідальна за працездатність та технічне обслуговування комп'ютеризованої системи та за захист даних, що знаходяться в цій системі.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Скаффолд *(scaffold,* [117]*)*

Підложка (каркас), носій або матриця, які можуть забезпечувати структуру або сприяти міграції, зв’язуванню або транспорту клітин та/або біологічно активних молекул.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Скидання тиску *(vent)*

Видалення остаточного газу з контейнера / системи до тиску 1,013 Бар шляхом відкривання контейнера / системи для досягнення рівноваги з атмосферним тиском.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Сліпе випробування *(blinding)*

Процедура клінічних випробувань, при якій сторони (одна або декілька) не інформовані про лікувальне(і) призначення. При простому сліпому випробуванні не інформовані суб'єкти випробування(нь); при подвійному сліпому випробуванні не інформовані про лікувальні призначення суб'єкти, дослідники та спостерігач, а в деяких випадках і особи, що аналізують дані клінічних випробувань. Щодо досліджуваного лікарського засобу сліпе випробування означає навмисне приховування тотожності препарату відповідно до інструкцій спонсора. Розкодування означає викриття тотожності закодованих препаратів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Соматичні клітини *(somatic cells,* [117]*)*

Клітини, з яких складається тіло людини або тварини за виключенням репродуктивних клітин (зародкової лінії). Ці клітини можуть бути аутологічними (від пацієнта), алогенними (від іншої людини) або ксеногенними (від тварин) соматичними живими клітинами, які були оброблені або змінені *ex vivo* для введення людям з метою отримання терапевтичного, діагностичного або профілактичного ефекту.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Специфікація *(specification)*

Див. розділ 4 частини 1.

Спонсор *(sponsor)*

Фізична особа, компанія, установа або організація, що несе відповідальність за початок клінічного випробування, його організацію, контроль та/або фінансування.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 13.

Стерильність *(sterility)*

Стерильність – це відсутність живих організмів. Умови випробування на стерильність наведені в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України або іншій відповідній фармакопеї[N].

Стиснений газ *(compressed gas)*

Газ, що упакований під тиском з метою транспортування; є повністю газоподібним при температурах вище –50 °С.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Ступінь гарантування стерильності; ступінь надійності стерилізації *(sterility assurance level – SAL,* [28]*)*

Вірогідність того, що серія препарату є стерильною. (SAL виражається як 10^{-n}).

Технологічний процес; виготовлення *(production)*

Всі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Трансгенний *(transgenic,* [117]*)*

Організм, який містить чужорідний ген у своїй нормальній генетичній структурі для експресії біологічних фармацевтичних матеріалів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Третя сторона *(third party)*

Сторони, які не знаходяться під прямим управлінням власника ліцензії на виробництво та/або імпорт.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 11.

Уповноважена особа *(qualified person – QP)*

Див. розділ 2 частини 1 цієї настанови та додаток 16 до неї.

Управління ризиками для якості *(quality risk management,* [118]*)*

Систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату.

Установа із взяття/випробування крові *(blood establishment)*

Будь-яка структура або орган, що несе відповідальність за будь-який аспект щодо взяття та випробування донорської крові або компонентів крові незалежно від їх подальшого призначення, а також за обробку, зберігання та дистрибуцію у разі їх призначення для трансфузії. Хоча цей термін не поширюється на банки крові у лікарнях, слід усвідомлювати, що він поширюється на центри, де здійснюють плазмаферез.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14. Це визначення наведено також у Директиві 2002/98/ЕС (ст. 3е).

Фармацевтична система якості (*pharmaceutical quality system – PQS,* [119])

Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості.

Фасування поживних середовищ *(media fill,* [28]*)*

Метод оцінки процесу, що проводиться в асептичних умовах, із використанням поживного середовища для зростання мікроорганізмів. (Фасування поживних середовищ є синонімом понять: фасування моделюючого препарату *(simulated products fills)*, випробування з бульйоном *(broth trials)*, фасування бульйону *(broth fills)* і т. ін.).

Фракціонування, підприємство з фракціонування *(fractionation, fractionation plant)*

Фракціонування – це виробничий процес на підприємстві (підприємстві з фракціонування), під час якого розділяють/очищують компоненти плазми за допомогою різних фізичних та хімічних методів, наприклад, таких як осаджування, хроматографія.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 14.

Фідерні (поживні) клітини *(feeder cells,* [117]*)*

Клітини, використовувані для сумісного культивування зі стовбуровими клітинами, щоб підтримувати їх плюрипотентність. Для культури ембріональних стовбурових клітин людини типові фідерні шари включають мишачі ембріональні фібробласти *(mouse embryonic fibroblast – MEFs)* або ембріональні фібробласти людини, оброблені таким чином, щоб були не здатні ділитися.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Цистерна *(tanker)*

Термоізольовані контейнери, встановлені на транспортні засоби для транспортування зрідженого або кріогенного газу.

Примітка. Термін «цистерна» у цьому значенні використовується лише у додатку 6.

Чиста зона *(clean area)*

Зона, в якій контролюється навколишнє середовище на наявність часток і мікроорганізмів, що контамінують, побудована й експлуатована таким чином, щоб зменшити проникнення, утворення і збереження контамінантів усередині зони.

Примітка. Різні класи для контролю навколишнього середовища встановлені в додатку 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів».

Чиста/ізольована зона *(clean/contained area)*

Зона, побудована й експлуатована таким чином, що одночасно може бути використана як чиста зона та ізольована зона.

Ex vivo [117]

Процедури проводять на тканинах або клітинах поза живим організмом і повертають до живого організму.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

In vivo [117]

Процедури, що проводять в живих організмах.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

2. Нижче подано терміни, вжиті в частині 2 цієї настанови, та відповідні визначення:

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ); лікарська речовина; діюча речовина[N] *(active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance*[N]*)*

Будь-яка речовина (чи суміш речовин), що призначена для використання у виробництві лікарського препарату і при використанні у виробництві лікарського засобу стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію; їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Валідація *(validation)*

Документально оформлені дії, що дають високий ступінь впевненості у тому, що конкретний процес, метод або система будуть постійно призводити до результатів, які відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності.

Виробник за контрактом *(contract manufacturer)*

Виробник, який виконує певний вид виробничої діяльності за дорученням первинного виробника.

Виробництво *(manufacture)*

Усі операції (або хоча б одна з операцій)[N] щодо отримання матеріалів, виготовлення, пакування, перепакування, маркування, перемаркування, контролю якості, видачі дозволу на випуск, зберігання та розподілу (дистрибуції) АФІ, а також щодо контролю, який їх стосується.

Вихідна сировина для виробництва АФІ *(API starting material)*

Сировина, проміжна продукція або АФІ, що використовуються для виробництва АФІ і входять у структуру АФІ як важливий структурний фрагмент. Вихідна сировина може бути товаром – речовиною, закупленою в одного чи декількох постачальників за контрактом або торговою угодою, або може вироблятися самим підприємством. Вихідна сировина, як правило, має встановлені хімічні властивості та структуру.

Вихід очікуваний *(yield, expected)*

Кількість речовини чи процент від теоретичного виходу, очікувані на будь-якій відповідній стадії технологічного процесу, засновані на даних, отриманих раніше в лабораторії, при дослідному або промисловому виробництві.

Вихід теоретичний *(yield, theoretical)*

Кількість, яка визначена на підставі кількості речовини, що використовується, і могла би бути вироблена на будь-якій відповідній стадії технологічного процесу за умови відсутності будь-яких втрат або відхилень в умовах реального технологічного процесу.

Відділ (відділи) якості *(quality unit(s))*

Організаційна одиниця, що є незалежною від виробництва і виконує обов'язки як із забезпечення якості, так і з контролю якості. Це можуть бути або окремі служби забезпечення якості та контролю якості, або одна особа чи група осіб залежно від масштабу та структури організації.

Відхилення *(deviation)*

Відступ від затвердженої інструкції чи встановленого стандарту.

Дата закінчення терміну придатності *(expiry date; expiration date)*

Дата, що зазначена на упаковці/етикетці АФІ й позначає період часу, протягом якого при зберіганні в певних умовах характеристики АФІ повинні залишатися в межах, встановлених у специфікаціях, і після закінчення якого АФІ не можна використовувати.

Дата повторного випробування *(retest date)*

Дата проведення повторного дослідження матеріалу для того, щоб пересвідчитися в тому, що він все ще придатний для використання.

Діюча речовина[N] *(active substance*[N]*)*

Див. визначення терміна «активний фармацевтичний інгредієнт».

Домішка *(impurity)*

Будь-який компонент, що входить у проміжну продукцію чи АФІ, наявність якого небажана.

Допоміжні речовини та матеріали *(process aids)*

Речовини та матеріали, за винятком розчинників, які є допоміжними при виробництві проміжної продукції чи АФІ та самі по собі не беруть участі в хімічній або біологічній реакції (наприклад, фільтруючі матеріали, активоване вугілля і т. ін.).

Забезпечення якості (QA) *(quality assurance – QA)*

Сукупність усіх організаційних заходів, спрямованих на забезпечення того, щоб усі АФІ мали якість, необхідну для їх передбачуваного застосування, а всі системи якості підтримувалися в робочому стані.

Калібрування *(calibration)*

Демонстрація того, що конкретний прилад або пристрій дає результати у встановлених межах порівняно з результатами, які одержують при використанні стандартного зразка або порівнянного зі стандартом зразка в усьому відповідному діапазоні вимірювань.

Карантин *(quarantine)*

Статус матеріалів, ізольованих фізично чи іншими ефективними способами, до прийняття рішення про їх подальше схвалення або відхилення (відбракування).

Кваліфікація *(qualification)*

Дії, що засвідчують і документують той факт, що обладнання чи допоміжні системи змонтовані належним чином, правильно функціонують і дійсно призводять до очікуваних результатів. Кваліфікація є частиною валідації, але окремі етапи кваліфікації самі по собі не є елементами валідації процесу.

Комп'ютеризована система *(computerized system)*

Процес або операція, об'єднані в одне ціле з комп'ютерною системою.

Комп'ютерна система *(computer system)*

Група компонентів апаратного забезпечення та відповідного програмного забезпечення, спланована і змонтована таким чином, щоб виконувати певну функцію чи набір функцій.

Контамінація; забруднення[N] *(contamination)*

Небажане внесення домішок хімічної чи мікробіологічної природи або чужорідних речовин у (на) вихідну сировину, проміжну продукцію чи АФІ під час технологічного процесу, відбору проб, пакування або перепакування, зберігання і транспортування.

Контроль в процесі виробництва; контроль процесу *(in-process control; process control)*

Перевірки, виконувані в ході технологічного процесу з метою моніторингу та при необхідності регулювання процесу та/або для підтвердження того, що проміжна продукція або АФІ відповідають специфікаціям.

Контроль процесу *(process control)*

Див. визначення терміну «контроль в процесі виробництва».

Контроль якості (QC) *(quality control – QC)*

Перевірка або випробування на відповідність специфікаціям.

Критерії прийнятності *(acceptance criteria)*

Числові межі, інтервали чи інші відповідні критерії прийнятності результатів випробувань.

Критичний(а) *(critical)*

Виробнича стадія, умова технологічного процесу, вимога випробувань або будь-який інший істотний параметр або предмет, які слід підтримувати в межах заздалегідь встановлених критеріїв для забезпечення відповідності АФІ своїй специфікації.

Лікарська речовина *(drug substance)*

Див. визначення терміна «активний фармацевтичний інгредієнт».

Лікарський препарат *(drug product; medicinal product)*

Лікарська форма в остаточному первинному пакованні, призначена для продажу.

Матеріал *(material)*

Загальне поняття, що означає сировину (вихідна сировина, реактиви, розчинники), допоміжні речовини та матеріали, проміжну продукцію, АФІ та матеріали для пакування і маркування.

Маточна рідина *(mother liquor)*

Залишкова рідина, яка залишається після процесів кристалізації чи виділення. Маточна рідина може містити речовини, що не прореагували, проміжну продукцію, деякі кількості АФІ і/або домішок. Вона може бути використана для подальшої обробки.

Методика *(procedure)*

Документований опис операцій, що підлягають виконанню, запобіжних заходів і заходів, що прямо чи опосередковано стосуються виготовлення проміжної продукції чи АФІ.

Мікробне навантаження *(bioburden)*

Рівень і вид (наприклад, неприйнятні або допустимі) мікроорганізмів, які можуть бути присутні в сировині, вихідній сировині для виробництва АФІ, проміжній продукції або активних фармацевтичних інгредієнтах. Мікробне навантаження не слід вважати контамінацією, якщо не перевищені допустимі рівні вмісту або не виявлені мікроорганізми, що визначаються як недопустимі.

Номер партії *(lot number)*

Див. визначення терміна «номер серії».

Номер серії; номер партії *(batch number; lot number)*

Унікальна комбінація цифр, букв і/або символів, які ідентифікують серію (або партію) і на підставі яких можна визначити історію її виробництва та розподілу (дистрибуції).

Пакувальний матеріал *(packaging material)*

Будь-який матеріал, призначений для захисту проміжної продукції чи АФІ під час зберігання і транспортування.

Партія; серія *(lot; batch)*

Див. визначення терміна «серія».

Переробка *(reworking)*

Проведення однієї чи декількох стадій, що відрізняються від встановленого виробничого процесу, з метою обробки такої проміжної продукції або АФІ, що не відповідає стандартам або специфікаціям, для отримання проміжної продукції або АФІ прийнятної якості (наприклад, перекристалізація за допомогою іншого розчинника).

Перехресна контамінація *(cross-contamination)*

Контамінація (забруднення[N]) матеріалу або продукції іншим матеріалом або іншою продукцією.

Підписано; підпис *(signed; signature)*

Підпис особи, яка виконувала певну дію або здійснювала перевірку. Цей підпис може мати вигляд ініціалів, повного рукописного варіанта імені та прі-

звища, рукописного підпису, особистої печатки або автентичного та захищеного електронного підпису.

Підпис; підписано *(signature; signed)*

Див. визначення терміна «підписано».

Повторна обробка *(reprocessing)*

Повернення в процес проміжної продукції чи АФІ, включаючи продукцію, що не відповідає стандартам або специфікаціям, і повторне проведення стадії кристалізації або інших відповідних хімічних чи фізичних стадій обробки (наприклад, дистиляція, фільтрація, хроматографія, здрібнювання), що є частиною затвердженого виробничого процесу. Продовження ведення стадії технологічного процесу після того, як контроль у процесі виробництва показав, що стадія не завершена, вважається частиною звичайного процесу, а не повторною обробкою.

Проміжна продукція *(intermediate)*

Речовина, яку отримують у ході стадій технологічного процесу виробництва АФІ, і яка зазнає подальших молекулярних перетворень або очищається раніше, ніж вона стане АФІ. Проміжна продукція в ході технологічного процесу може зазнавати чи не зазнавати виділення.

Примітка. Частина 2 цієї настанови стосується лише такої проміжної продукції, яка вироблена після моменту, визначеного виробником як момент початку виробництва АФІ.

Протокол валідації *(validation protocol)*

Документально оформлений план, що вказує, як слід проводити валідацію, і визначає критерії прийнятності. Наприклад, у протоколі валідації виробничого процесу мають бути зазначені технологічне обладнання, критичні параметри процесу та його робочі режими, характеристики продукції, відбір проб, дані випробувань, які необхідно зібрати, кількість валідаційних циклів і прийнятні результати випробувань.

Профіль домішок *(impurity profile)*

Опис ідентифікованих і неідентифікованих домішок, присутніх в АФІ.

Розчинник *(solvent)*

Неорганічна або органічна рідина, що використовується як середовище для приготування розчинів або суспензій у виробництві проміжної продукції чи АФІ.

Серія; партія *(batch; lot)*

Конкретна кількість речовини, отриманої внаслідок технологічного процесу або серії процесів таким чином, що можна розраховувати на її однорідність у встановлених межах. У разі безперервного виробництва серія може відповідати певній частині продукції. Розмір серії може визначатися або фіксованою кількістю, або кількістю, виробленою за визначений проміжок часу.

Сировина *(raw material)*

Загальне поняття, що використовується для позначення вихідної сировини, реактивів і розчинників, призначених для виготовлення проміжної продукції чи АФІ.

Специфікація *(specification)*

Перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та критеріїв при-

йнятності, що являють собою числові межі, інтервали чи інші критерії для відповідних випробувань. Специфікація встановлює набір критеріїв, яким має відповідати матеріал, щоб вважатися прийнятним для його передбачуваного застосування. «Відповідність специфікації» означає, що матеріал, який пройшов випробування згідно з переліченими аналітичними методиками, буде відповідати наведеним критеріям прийнятності.

Стандартний зразок, первинний *(reference standard, primary)*

Субстанція, що є справжньою речовиною, що було доведено за допомогою розширених аналітичних випробувань; вона повинна мати високий ступінь чистоти. Цей стандарт може бути: 1) отриманий з офіційно визнаного джерела, або 2) виготовлений за допомогою незалежного синтезу, або 3) отриманий з існуючої речовини з високим ступенем чистоти, що використовується у виробництві, або 4) виготовлений за допомогою подальшого очищення існуючої речовини, що використовується у виробництві.

Стандартний зразок, вторинний *(reference standard, secondary)*

Речовина з встановленими якістю та чистотою, що доведено за допомогою порівняння з первинним стандартним зразком, і яка використовується як стандартний зразок для рутинних лабораторних аналізів.

Технологічний процес; виготовлення *(production)*

Усі операції щодо виготовлення АФІ, включаючи отримання матеріалів, обробку та пакування АФІ.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	-	активний фармацевтичний інгредієнт
БЦЖ-вакцина	-	вакцина з бацил Кальметта-Герена
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДНК	-	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДСТУ	-	національний стандарт України
ЄС	-	Європейський Союз або Європейське Співтовариство
КУО	-	одиниці (мікроорганізмів), які утворюють колонії
РНК	-	рибонуклеїнова кислота
API	-	active pharmaceutical ingredient (активний фармацевтичний інгредієнт)
ATMPs	-	advanced therapy medicinal products (високотехнологічні лікарські препарати)
BSL	-	biosafety level (рівень біологічної безпеки)
CAPAs	-	corrective actions and/or preventative actions (коригувальні дії та/або запобіжні дії)
CPMP або CHMP	-	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)
CVMP	-	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комітет із лікарських засобів для застосування в ветеринарії)
DQ	-	design qualification (кваліфікація проекту)

EC/EEA	-	European Community / European Economic Area (Європейське Співтовариство / Європейська економічна зона)
EMEA або EMA	-	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
GACP	-	good agricultural and collection practice (належна практика культивування та збирання)
GMP	-	good manufacturing practice (належна виробнича практика)
HEPA-фільтр	-	високоефективний спеціальний повітряний фільтр (high efficiency particulate air filter)
HMPC	-	Committee on Herbal Medicinal Products (Комітет із лікарських засобів рослинного походження)
HVAC	-	heating, ventilation and air conditioning (нагрівання, вентиляція та кондиціонування повітря)
ICH	-	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
IQ	-	installation qualification (кваліфікація монтажу)
ISO	-	International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
MAb	-	monoclonal antibodies (моноклональні антитіла)
MCB	-	master cell bank (головний банк клітин)
MEFs	-	mouse embryonic fibroblasts (мишачі ембріональні фібробласти)
MRA	-	Mutual Recognition Agreement (Угода про взаємне визнання)
MSL	-	master seed lot (головна посівна культура)
MVS	-	master virus seed (головна посівна культура вірусів)
OIE	-	Office International des Epizooties (Міжнародне бюро з епізоотії)
OQ	-	operational qualification (кваліфікація функціонування)
PAT	-	Process Analytical Technologies (процесно-аналітична технологія)
PIC/S	-	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система співробітництва фармацевтичних інспекцій)
PMF	-	Plasma Master File (основне досьє щодо плазми)
PQ	-	performance qualification (кваліфікація експлуатаційних властивостей)
PQS	-	pharmaceutical quality system (фармацевтична система якості)
SPF	-	specific pathogen free (вільні від специфічних патогенів)
TSE	-	Transmissible Spongiform Encephalophathy (трансмісивна губчаста енцефалопатія)
QA	-	Quality Assurance (забезпечення якості)
QC	-	Quality Control (контроль якості)
Q. P.	-	Qualified Person (Уповноважена особа)
QRM	-	Quality Risk Management (управління ризиками для якості)

WCB	-	working cell bank (робочий банк клітин)
WHO	-	World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)
WSL	-	working seed lot (робоча посівна культура)
WVS	-	working virus seed (робоча посівна культура вірусів)

Частина 1
ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1 ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ

Принцип

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань (відповідно до ситуації) та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів. Забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що включає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована. Всі частини фармацевтичної системи якості мають бути належним чином забезпечені компетентним персоналом, достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів. Власник ліцензії на виробництво й Уповноважена(і) особа(и) додатково несуть юридичну відповідальність.

Основні ідеї управління якістю, належної виробничої практики та управління ризиками для якості взаємопов'язані. Вони описані в цій настанові, щоб підкреслити їхній зв'язок та суттєве значення для виготовлення і контролю лікарських засобів.

Фармацевтична система якості[1]

1.1 Управління якістю – всеохоплююче поняття, що включає всі питання, які окремо або в цілому впливають на якість продукції. Це сукупність організаційних заходів, що вживаються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їхньому призначенню. Управління якістю, таким чином, включає належну виробничу практику.

1.2 GMP застосовується на стадіях життєвого циклу від виробництва досліджуваних лікарських засобів, переносу технології, через промислове виробництво до припинення виробництва. Однак фармацевтична система якості може поширюватися і на таку стадію життєвого циклу, як фармацевтична розробка, як описано в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011, що гармонізована з Настановою ICH Q10 [N]; хоча цей документ є рекомендаційним,

[1] В ЄС вимогу щодо встановлення та впровадження виробниками ефективної фармацевтичної системи забезпечення якості містить стаття 6 Директиви 2003/94/ЕС. Термін „фармацевтична система якості” використано в розділі 1 для забезпечення відповідності термінології Настанови ICH Q10 та гармонізованої з нею Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N]. З урахуванням мети розділу 1 ці терміни слід вважати взаємозамінними.

його застосування сприятиме інноваціям і постійному поліпшенню, а також зміцненню зв'язку між фармацевтичною розробкою і виробничою діяльністю. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N] входить до частини 3 цієї настанови і може використовуватися, щоб доповнити зміст цього розділу.

1.3 При розробці нової фармацевтичної системи якості або при модифікації існуючої системи необхідно враховувати об'єм і складність діяльності підприємства. В структуру системи мають бути включені відповідні принципи управління ризиками, включаючи використання відповідних інструментів. Хоча деякі аспекти системи можуть застосовуватися до діяльності всього підприємства, а інші – тільки до певних дільниць, ефективність впровадження системи, як правило, має бути продемонстрована на рівні дільниці.

1.4 Фармацевтична система якості, призначена для виробництва лікарських засобів, має гарантувати, що:

i) реалізація продукції досягається за допомогою розробки, планування, впровадження, підтримування і безперервного удосконалення системи, яка дає можливість постійно поставляти продукцію з відповідними показниками якості;

ii) знаннями про продукцію і процес управляють впродовж всіх стадій життєвого циклу;

iii) лікарські засоби розроблені й досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики;

iv) операції з виготовлення і контролю якості ясно специфіковані й відповідають належній виробничій практиці;

v) чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;

vi) здійснені заходи щодо виробництва, постачання і використання належної вихідної сировини і пакувальних матеріалів, а також для вибору і контролю постачальників і для того, щоб перевірити, що кожна поставка одержана із затвердженого ланцюга поставок;

vii) є процедури, що забезпечують управління зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю;

viii) встановлено контрольований стан, що підтримується за допомогою розробки і використання систем ефективного контролю і моніторингу відносно параметрів процесу і якості продукції;

ix) результати контролю продукції і процесів враховують при випуску серії, при розслідуванні відхилень і для вживання запобіжних дій, щоб уникнути потенційних відхилень, які могли б відбутися в майбутньому;

x) проведений весь необхідний контроль проміжної продукції, будь-який інший виробничий контроль і валідація;

xi) готова продукція правильно виготовлена і перевірена відповідно до встановлених методик;

xii) чиниться сприяння постійному поліпшенню за допомогою впровадження удосконалень якості, відповідних поточному рівню знань про процес і продукцію;

xiii) здійснюють заходи для перспективної оцінки запланованих змін і їх затвердження перед впровадженням, якщо необхідно, враховуючи повідомлення компетентного уповноваженого органу і дозвіл з його боку;

xiv) після впровадження будь-якої зміни проводиться її оцінка для підтвердження того, що цілі в сфері якості були досягнуті і що зміна не призвела до ненавмисного негативного впливу на якість продукції;

xv) під час розслідування відхилень, передбачуваного браку продукції і інших проблем застосовується відповідний рівень аналізу основних причин. Вони можуть бути визначені з використанням принципів управління ризиками для якості. У випадках, коли істинна основна причина(и) проблеми не може бути визначена, слід приділяти увагу ідентифікації найбільш вірогіднної(их) причини (причин) та її(їх) дослідженню. Якщо очікують або встановлено, що причиною є помилка людини, це має бути обґрунтовано з особливою ретельністю, щоб гарантувати, що не було пропущено помилки процесу, процедур або системних помилок (за їх наявності). У відповідь на дослідження мають бути визначені і здійснені відповідні коригувальні та/або запобіжні дії (CAPAs). Ефективність таких дій слід контролювати і оцінювати відповідно до принципів управління ризиками для якості;

xvi) лікарські засоби не будуть продані й поставлені до того, як Уповноважена особа не засвідчить, що кожна серія продукції була виготовлена і проконтрольована відповідно до вимог реєстраційного досьє та будь-яких інших розпоряджень щодо виготовлення, контролю і випуску лікарських засобів;

xvii) здійснені достатні заходи, які гарантують, наскільки це можливо, що якість лікарських засобів підтримується протягом усього терміну придатності при їхньому зберіганні, розподілу й наступному обігу;

xviii) є процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність фармацевтичної системи якості.

1.5 Вище керівництво несе основну відповідальність за наявність ефективної фармацевтичної системи якості і необхідних ресурсів для неї, а також за те, що обов'язки, відповідальність і повноваження визначені, доведені до відома і впроваджені на рівні всієї організації. Дуже важливим є лідерство вищого керівництва та його активна участь у фармацевтичній системі якості. Таке лідерство має гарантувати підтримку фармацевтичної системи якості й зацікавленість персоналу на всіх рівнях і на всіх дільницях організації.

1.6. Щоб визначити можливості для постійного поліпшення продукції, процесів і самої системи, слід проводити періодичний огляд функціонування фармацевтичної системи якості із залученням вищого керівництва.

1.7. Фармацевтичну систему якості має бути визначено і задокументовано. Має бути настанова з якості або еквівалентний документ, що містить опис системи управління якістю, включаючи відповідальність керівництва.

Належна виробнича практика лікарських засобів

1.8 Належна виробнича практика є частиною управління якістю, яка гарантує, що продукцію постійно виробляють і контролюють за стандартами якості, які відповідають її призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє, досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань або специфікації на цю продукцію. Належна виробнича практика пов'язана як із ви-

готовленням (технологічним процесом), так і з контролем якості. Основні вимоги GMP:

i) усі виробничі процеси мають бути чітко визначені; їх слід систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду; необхідно, щоб була продемонстрована можливість постійно виробляти лікарські засоби необхідної якості згідно зі специфікаціями;

ii) критичні стадії виробничого процесу й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію;

iii) мають бути в наявності всі засоби для GMP, включаючи:

- навчений персонал, що має необхідну кваліфікацію;
- відповідні приміщення та площі;
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування;
- належні матеріали, контейнери (первинні паковання) й етикетки;
- затверджені методики та інструкції згідно з фармацевтичною системою якості;
- відповідне зберігання і транспортування;

iv) інструкції та методики мають бути викладені у формі розпоряджень чітко й однозначно та конкретно застосовні до наявних засобів;

v) процедури необхідно виконувати правильно, а оператори повинні бути навчені правильному виконанню;

vi) під час виробництва слід складати протоколи рукописним способом і/або з використанням приладу, що записує, які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, які вимагають встановлені методики й інструкції, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам;

vii) будь-які значні відхилення мають бути повністю запротокольовані та досліджені з метою визначення основної причини та здійснення відповідних коригувальних та запобіжних дій;

viii) протоколи виробництва, включаючи дистрибуцію, що дозволяють простежити вичерпну історію серії, зберігаються у зрозумілій і доступній формі;

ix) при дистрибуції продукції зведений до мінімуму ризик зниження її якості та враховані вимоги належної практики дистрибуції;

x) має бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції з продажу або постачання;

xi) слід розглядати рекламації на продукцію, виявляти випадки дефектів якості та приймати відповідні заходи як щодо дефектної продукції, так і для запобігання подібним випадкам.

Контроль якості

1.9 Контроль якості – це та частина належної виробничої практики, яка пов'язана із відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їхня якість не буде визнана задовіль-

ною. До контролю якості висувають такі основні вимоги:

i) наявність належних засобів, навчений персонал і затверджені методики для відбору проб, контролю й випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також, при необхідності, для моніторингу навколишнього середовища з метою виконання належної виробничої практики;

ii) відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції здійснюється затвердженим персоналом і затвердженими методами;

iii) методи випробування мають пройти валідацію;

iv) мають бути складені протоколи (рукописним способом і/або з використанням приладу, що записує), які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені. Будь-які відхилення мають бути повністю запротокольовані й досліджені;

v) до складу готової продукції мають входити активні інгредієнти та допоміжні речовини[N], які відповідають реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань щодо якісного і кількісного складу; вона повинна мати необхідну чистоту, бути вкладена в належні контейнері (паковання) і правильно маркована;

vi) протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, мають бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій. Оцінка продукції має включати огляд і оцінку відповідної виробничої документації та оцінку відхилень від установлених методик;

vii) жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того, як Уповноважена особа засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань та ліцензії на виробництво згідно з чинним законодавством України[N] [1];

viii) необхідно зберігати достатню кількість контрольних зразків вихідної сировини і препаратів, що дозволяє проводити випробування продукції в процесі зберігання (при необхідності) згідно з додатком 19 до цієї настанови; зразки слід зберігати в остаточному пакованні.

Огляд якості продукції

1.10 Необхідно проводити регулярні періодичні огляди якості всіх зареєстрованих лікарських засобів, у тому числі препаратів, що виробляються тільки на експорт, з метою підтвердження постійності наявного процесу, відповідності діючим специфікаціям як на вихідну сировину, так і на готову продукцію, щоб виявити будь-які тенденції та щоб встановити можливість вдосконалення продукції та процесу. Такі огляди, як правило, слід здійснювати та документувати щорічно, беручи до уваги попередні огляди; вони мають включати, як мінімум:

[1] В п. 1.9 (viii) Настанови з GMP ЄС зазначено: „... згідно з додатком 16”, що в цій настанові є довідковим.

i) огляд вихідної сировини, а також пакувальних матеріалів, що використовуються у виробництві; особливу увагу необхідно приділяти вихідній сировині та пакувальним матеріалам від нових постачальників та, зокрема, огляду простежуваності у ланцюзі поставок діючих речовин;

ii) огляд критичних точок контролю у процесі виробництва та контролю готової продукції;

iii) огляд всіх серій, що не відповідали встановленим специфікаціям, та результатів відповідних розслідувань;

iv) огляд всіх значних відхилень або невідповідностей, пов'язаних з цим розслідувань, ефективності та результативності вжитих коригувальних та запобіжних заходів;

v) огляд всіх змін, внесених до процесів або аналітичних методик;

vi) огляд поданих, затверджених або відхилених змін до реєстраційних досьє, у тому числі до досьє на препарати тільки для експорту, що подані в інші країни;

vii) огляд результатів програми контролю стабільності та будь-яких негативних тенденцій;

viii) огляд всіх пов'язаних з якістю повернень, рекламацій та відкликань, а також проведених на той час розслідувань;

ix) огляд правильності попередніх коригувальних заходів щодо процесу виробництва або обладнання;

x) огляд післяреєстраційних зобов'язань у разі отримання нових реєстраційних посвідчень або внесення змін до реєстраційних досьє;

xi) кваліфікаційний статус відповідного обладнання або технічних засобів, наприклад, системи HVAC (нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря), систем постачання води, стиснутих газів тощо;

xii) огляд будь-яких контрактних угод (див. розділ 7 частини 1 цієї настанови), щоб упевнитися, що вони є поновленими.

1.11 Виробник і власник реєстраційного посвідчення (якщо це не одна особа) мають оцінювати результати такого огляду та робити висновок щодо необхідності коригувальних та запобіжних дій або проведення ревалідації в рамках фармацевтичної системи якості. Мають бути наявні керівні методики щодо управління та огляду таких дій; ефективність цих методик має бути підтверджена під час самоінспекції. При науковому обґрунтуванні огляди якості можна групувати за видом продукції, наприклад, тверді лікарські форми, рідкі лікарські форми, стерильні препарати тощо.

Якщо власник реєстраційного посвідчення не є виробником, має бути технічна угода між сторонами, в якій встановлено їх відповідні обов'язки щодо здійснення огляду якості.

Управління ризиками для якості

1.12 Управління ризиками для якості є систематичним процесом для загальної оцінки, контролю, передачі інформації, а також огляду ризиків для якості лікарських засобів. Його можна застосовувати як перспективно так і ретроспективно.

1.13 Принципи управління ризиками для якості:

і) оцінювання ризиків для якості базується на наукових знаннях, досвіді щодо процесу та врешті решт пов’язане із захистом пацієнта;

іі) рівень зусиль, формалізму та документування процесу управління ризиками для якості є відповідним рівню ризиків.

Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна також знайти в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)», що введена до частини 3 цієї настанови.

2 ПЕРСОНАЛ

Принцип

Організація та функціонування відповідної системи забезпечення якості й належне виробництво лікарських засобів залежать від людей. Тому необхідна достатня кількість кваліфікованого персоналу для вирішення всіх завдань, які знаходяться у сфері відповідальності виробника. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути документована. Весь персонал повинен знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

Загальні вимоги

2.1 Виробник повинен мати необхідну кількість співробітників з потрібною кваліфікацією та практичним досвідом роботи. Коло обов'язків будь-якого співробітника не має бути надто великим, щоб виключити ризик зниження якості.

2.2 У виробника має бути організаційна схема. Службовці на відповідальних посадах повинні виконувати визначені обов'язки, описані в посадових інструкціях, і мати відповідні повноваження для їхнього виконання. Їхні службові обов'язки можуть бути передані призначеним заступникам, що мають достатній рівень кваліфікації. Коло обов'язків персоналу має охоплювати всі сторони належної виробничої практики, однак не має бути безпідставного дублювання сфер відповідальності.

Керівний (ключовий) персонал

2.3 До керівного (ключового) персоналу належать керівник виробництва і керівник відділу контролю якості; крім того, до ключового персоналу належить(ать) Уповноважена(і) особа(и), якщо керівник виробництва і/або керівник

відділу контролю якості не відповідає за обов'язки, передбачені для Уповноваженої особи (див. п. 2.4 частини 1 цієї настанови). Керівний (ключовий) персонал, як правило, має працювати повний робочий день. Керівники виробництва і відділу контролю якості повинні бути незалежні один від одного. У великих організаціях може виникнути необхідність передати іншим співробітникам окремі функції, перераховані в пунктах 2.5, 2.6 і 2.7.

2.4 Уповноважена особа має такі службові обов'язки[1]:

a) Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна вироблена в Україні серія лікарських засобів виготовлена і випробувана/перевірена відповідно до чинного законодавства та вимог реєстраційного досьє;

b) Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна імпортована серія лікарських засобів, вироблених поза Україною, обов'язково пройшла в Україні повний якісний і кількісний аналіз принаймні всіх активних інгредієнтів, а також всі інші випробування і перевірки, необхідні для гарантування якості лікарських препаратів відповідно до вимог реєстраційного досьє;

c) Уповноважена особа повинна зафіксувати в реєстрі або еквівалентному документі, передбаченому для цієї мети, як були проведені операції, а також засвідчити перед видачею всякого дозволу на випуск, що кожна серія продукції вироблена і/або випробувана/перевірена відповідно до умов, зазначених в пп. 2.4(a) і 2.4(b). Цей документ необхідно вести до закінчення виконання всіх операцій та зберігати протягом не менше 5 років і, при необхідності, надавати в розпорядження працівникам компетентного уповноваженого органу.

Власник ліцензії на виробництво повинен постійно користуватися послугами Уповноваженої(их) особи (осіб). Її (їх) обов'язки можуть бути передані тільки іншій Уповноваженій(им) особі(ам). Уповноважені особи мають відповідати необхідним кваліфікаційним вимогам згідно з чинним законодавством України[2].

2.5 Обов'язки керівника виробничого відділу звичайно полягають у нижченаведеному:

i) забезпечувати виробництво і зберігання продукції згідно з затвердженою документацією для досягнення необхідної якості;

ii) затверджувати інструкції, що стосуються виробничих операцій, і забезпечувати їхнє суворе виконання;

iii) забезпечувати оцінювання і підписання виробничих документів уповноваженим на це персоналом перед їх передачею у відділ контролю якості;

iv) контролювати стан і обслуговування свого відділу, приміщень і обладнання;

v) забезпечувати проведення відповідної валідації;

vi) забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних умов.

2.6 До обов'язків керівника відділу контролю якості звичайно входить:

---

[1] В ЄС обов’язки Уповноваженої особи наведено у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС.

[2] В ЄС кваліфікаційні вимоги до Уповноваженої особи викладено у статті 49 Директиви 2001/81/ЕС.

i) схвалювати або відхиляти (відбраковувати), якщо він вважає це за необхідне, вихідну сировину, пакувальні матеріали, а також проміжну, нерозфасовану і готову продукцію;

ii) оцінювати протоколи серій;

iii) забезпечувати проведення всіх необхідних випробувань;

iv) затверджувати специфікації, інструкції з відбору проб, методи випробування та інші методики з контролю якості;

v) затверджувати кандидатури аналітиків, які залучаються до роботи за контрактом, і здійснювати за ними нагляд;

vi) контролювати стан і обслуговування свого відділу, приміщень і обладнання;

vii) забезпечувати проведення відповідної валідації;

viii) забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних умов.

Інші обов'язки персоналу відділу контролю якості узагальнені в розділі 6.

2.7 Керівники виробничого відділу і відділу контролю якості звичайно мають деякі загальні або спільно виконувані обов'язки щодо якості. Ці обов'язки можуть полягати в нижченаведеному:

– узгодження письмових методик та інших документів, у тому числі виправлень;

– моніторинг і контроль за навколишнім середовищем на виробництві;

– нагляд за дотриманням гігієни праці на підприємстві;

– валідація процесів;

– навчання;

– затвердження постачальників матеріалів і нагляд за ними;

– затвердження виробників, що виконують роботи за контрактом, і нагляд за ними;

– визначення умов зберігання матеріалів і продукції, а також моніторинг за дотриманням цих умов;

– зберігання протоколів;

– нагляд/моніторинг за дотриманням вимог належної виробничої практики;

– інспектування, дослідження й взяття проб з метою перевірки чинників, які можуть вплинути на якість продукції.

Навчання

2.8 Виробник повинен забезпечити навчання персоналу, службові обов'язки якого передбачають перебування у виробничих зонах або контрольних лабораторіях (включаючи технічний і обслуговуючий персонал, а також співробітників, які здійснюють прибирання), та персоналу, діяльність якого може вплинути на якість продукції.

2.9 Крім основного навчання, що включає теорію і практику GMP, кожен прийнятий на роботу співробітник повинен пройти навчання відповідно до закріплених за ним обов'язків. Потрібно також проводити подальше навчання, періодично оцінюючи його практичну ефективність. Мають бути навчальні

програми, затверджені відповідно або керівником виробництва, або керівником відділу контролю якості. Протоколи навчання необхідно зберігати.

2.10 Персонал, який працює в зонах, де контамінація становить небезпеку, наприклад, у чистих зонах або в зонах, де обробляють сильнодіючі, токсичні, інфікуючі або сенсибілізуючі речовини, повинен пройти спеціальне навчання.

2.11 Оптимально, щоб відвідувачі або співробітники, які не пройшли навчання, не допускалися в зони виробництва і контролю якості. Якщо це неминуче, то вони повинні попередньо пройти інструктаж, зокрема щодо гігієнічних вимог до персоналу і використання захисного одягу. За ними потрібен ретельний нагляд.

2.12 При навчанні мають бути докладно обговорені як концепція забезпечення якості, так і всі заходи, що покращують її розуміння і здійснення.

Гігієнічні вимоги до персоналу

2.13 Мають бути складені детальні програми з гігієни праці, адаптовані до різних потреб усередині підприємства. Вони мають містити методики, що стосуються здоров'я, дотримання гігієнічних правил і одягу персоналу. Кожен співробітник, обов'язки якого передбачають перебування в зонах виробництва і контролю, повинен розуміти і точно додержуватися цих методик. Керівний персонал повинен сприяти розвитку програм з гігієни праці, які необхідно широко обговорювати при навчанні.

2.14 При зарахуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Виробник відповідає за наявність інструкцій, відповідно до яких забезпечується його інформування про такий стан здоров'я співробітників, який може вплинути на якість продукції. Після першого медичного огляду подальші проводяться періодично[N], а також в тих випадках, коли це необхідно для роботи або здоров'я персоналу.

2.15 Мають бути вжиті заходи, які б гарантували, наскільки це можливо, щоб жоден співробітник з інфекційним захворюванням або відкритими ранами на відкритих ділянках тіла не був зайнятий у виробництві лікарських засобів.

2.16 Кожна особа, яка входить у виробничі зони, повинна носити захисний одяг, що відповідає виконуваним нею операціям.

2.17 Має бути заборонено їсти, пити, жувати або палити, а також зберігати їжу, напої, тютюнові вироби або особисті лікарські засоби у виробничих зонах і зонах зберігання. Мають бути заборонені всі дії, які порушують гігієнічні вимоги усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію.

2.18 Слід уникати прямого контакту між руками оператора і відкритою продукцією, а також усякою частиною обладнання, що контактує з продукцією.

2.19 Персонал повинен бути навчений правилам застосування засобів для миття рук.

2.20 Будь-які специфічні вимоги до виробництва особливих груп продукції, наприклад, стерильних препаратів, відображені в додатках.

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Принцип

Приміщення й обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція повинні звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

Приміщення

Загальні вимоги

3.1 Навколишнє середовище приміщень, з огляду на всі заходи для захисту виробництва, повинно становити мінімальний ризик у плані контамінації матеріалів або продукції.

3.2 Приміщення слід бережно експлуатувати й обслуговувати, гарантуючи, що ремонт і експлуатація не будуть становити ніякої небезпеки для якості продукції. Приміщення слід прибирати і дезінфікувати відповідно до докладних письмових методик.

3.3 Освітлення, температура, вологість і вентиляція повинні бути відповідними і не чинити несприятливого впливу (прямого або непрямого) ні на лікарські засоби під час їхнього виробництва і зберігання, ні на точність функціонування обладнання.

3.4 Приміщення повинні бути спроектовані й оснащені таким чином, щоб забезпечувати максимальний захист від проникнення в них комах або тварин.

3.5 Повинні бути вжиті заходи, що запобігають входу у приміщення сторонніх осіб. Зони виробництва, зберігання і контролю якості не повинні використовуватися як прохідні для персоналу, який у них не працює.

Виробнича зона

3.6 Для виготовлення певних лікарських засобів, таких як речовини, що сильно сенсибілізують (наприклад, пеніциліни), або біологічні препарати (наприклад, із живих мікроорганізмів), повинні бути окремі, призначені тільки для цього технічні засоби для зведення до мінімуму ризику серйозної небезпеки для здоров'я споживачів унаслідок перехресної контамінації. Виготовлення певної іншої продукції, такої як певні антибіотики, певні гормони, певні цитотоксини, певні сильнодіючі ліки, а також продукції немедичного призначення, не слід здійснювати за допомогою тих самих технічних засобів. Для такої продукції у виняткових випадках може бути застосований принцип виробництва, заснований на проведенні кампаній, за допомогою тих самих технічних засобів, якщо вжиті особливі застережні заходи і проведена необхідна валідація. Забороняється виробництво отрут технічного призначення, таких як пестициди і гербіциди, у приміщеннях, що використовуються для виробництва лікарських засобів.

3.7 Оптимально, щоб планування приміщень було проведене відповідно до логічної послідовності операцій виробничого процесу і необхідних рівнів

чистоти.

3.8 Щоб звести до мінімуму ризик переплутування різних лікарських засобів або їхніх компонентів, уникнути перехресної контамінації та мінімізувати ризик пропускання або неправильного здійснення будь-якого етапу при виробництві або контролі, має бути відповідний робочий простір і простір для зберігання в процесі виробництва, що дозволяє упорядковано і логічно розмістити обладнання і матеріали.

3.9 Там, де вихідна сировина і первинні пакувальні матеріали, проміжна або нерозфасована продукція можуть підлягати впливу навколишнього середовища, внутрішні поверхні (стіни, підлога і стеля) повинні бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і при необхідності дезінфікуватися; від них не повинні відокремлюватися частки.

3.10 Трубопроводи, освітлювальні прилади, вентиляційні установки й інші системи обслуговування повинні бути спроектовані й розташовані таким чином, щоб не було заглиблень, що утруднюють очищення. По можливості, доступ до них для обслуговування має бути поза виробничими зонами.

3.11 Стоки повинні бути відповідних розмірів і обладнані для запобігання зворотному потоку. По можливості слід уникати відкритих зливальних жолобів; якщо вони необхідні, то повинні бути неглибокими для полегшення очищення і дезінфекції.

3.12 Виробничі зони слід ефективно вентилювати; в них мають бути засоби для контролю параметрів повітря (включаючи температуру і, де необхідно, вологість і фільтрацію) відповідно до оброблюваної продукції, проведених операцій і зовнішнього навколишнього середовища.

3.13 Зважування вихідної сировини звичайно слід здійснювати в окремій кімнаті, призначеній для цього.

3.14 У тих випадках, коли відбувається утворення пилу (наприклад, під час відбору проб, зважування, змішування і виробничих операцій, пакування сухої продукції), повинні бути проведені спеціальні застережні заходи з метою запобігання перехресній контамінації та полегшення очищення.

3.15 Приміщення для пакування лікарських засобів повинні бути спеціально спроектовані й розташовані таким чином, щоб уникнути плутанини або перехресної контамінації.

3.16 Виробничі зони повинні бути добре освітлені особливо там, де проводиться візуальний контроль.

3.17 Контроль у процесі виробництва можна проводити у виробничій зоні, якщо це не створює ризику для технологічного процесу.

Складські зони

3.18 Складські зони повинні бути достатньо місткими, щоб забезпечити упорядковане зберігання різних категорій матеріалів і продукції: вихідної сировини і пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також препаратів, що знаходяться у карантині, дозволені для випуску, відбраковані, повернуті або відкликані.

3.19 Складські зони повинні бути спроектовані або пристосовані для за-

безпечення належних умов зберігання. Зокрема, вони повинні бути чистими і сухими, в них повинна підтримуватися необхідна температура. Якщо потрібні спеціальні умови зберігання (наприклад, температура, вологість), то їх слід забезпечувати, перевіряти і контролювати.

3.20 У місцях приймання і відправлення повинен бути забезпечений захист матеріалів і продукції від впливу погодних умов. Зони приймання мають бути спроектовані й обладнані так, щоб тару з продукцією, яка надходить, перед складуванням при необхідності можна було очищати.

3.21 Якщо карантин забезпечується тільки зберіганням продукції в окремих зонах, то такі зони мають бути чітко марковані, а доступ туди дозволений тільки уповноваженому на це персоналу. Будь-яка система, що застосовується замість фізичного карантину, повинна забезпечувати рівноцінну безпеку.

3.22 Звичайно повинна бути окрема зона для відбору проб вихідної сировини. Якщо відбір проб здійснюється в зоні зберігання, то він повинен проводитися таким чином, щоб запобігти контамінації або перехресній контамінації.

3.23 Для зберігання відбракованих, відкликаних або повернутих матеріалів або продукції мають бути передбачені окремі зони.

3.24 Сильнодіючі матеріали або сильнодіючу продукцію слід зберігати в безпечних і захищених зонах.

3.25 Оскільки друковані пакувальні матеріали вважаються критичними для відповідності лікарського засобу, слід приділяти особливу увагу безпечному і надійному зберіганню цих матеріалів.

Зони контролю якості

3.26 Як правило, лабораторії з контролю якості мають бути відокремлені від виробничих зон. Це особливо важливо для лабораторій з контролю біологічних і мікробіологічних препаратів, а також радіоізотопів, які мають бути також відокремлені одна від одної.

3.27 Контрольні лабораторії мають бути спроектовані таким чином, щоб відповідати операціям, які в них проводяться. Щоб уникнути плутанини і перехресної контамінації вони мають бути достатньо просторими. Необхідно виділити відповідні і придатні площі для зберігання зразків і протоколів.

3.28 Для чутливих приладів, які вимагають захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості й т. ін., можуть використовуватися окремі кімнати.

3.29 У лабораторіях, де працюють зі специфічними субстанціями, такими як біологічні і радіоактивні зразки, необхідно встановити спеціальні вимоги.

Допоміжні зони

3.30 Кімнати відпочинку та їдальні мають бути відокремлені від інших зон.

3.31 Засоби для зміни одягу, а також для умивання і туалету мають бути легкодоступні і відповідати кількості користувачів. Не допускається, щоб туалети безпосередньо сполучалися з виробничими або складськими зонами.

3.32 Майстерні, по можливості, мають бути відокремлені від виробничих

зон. Якщо запасні частини й інструменти зберігаються у виробничій зоні, то їх слід утримувати в передбачених для цього кімнатах або місцях.

3.33 Приміщення, у яких утримуються тварини, мають бути добре ізольовані від інших зон; необхідно, щоб ці приміщення мали окремий вхід (доступ до тварин) і окремі системи обробки повітря.

Обладнання

3.34 Виробниче обладнання слід проектувати, розміщувати й обслуговувати таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню.

3.35 Роботи з ремонту і технічного обслуговування обладнання не мають становити небезпеку для якості продукції.

3.36 Виробниче обладнання має бути спроектоване таким чином, щоб його можна було легко і ретельно очищати. Очищення слід проводити відповідно до докладних письмових методик; обладнання слід зберігати тільки в чистому і сухому стані.

3.37 Устаткування (інвентар), що застосовують для миття й очищення, слід вибирати і використовувати так, щоб воно не стало джерелом контамінації.

3.38 Обладнання має бути встановлене таким чином, щоб не допустити ризику помилок або контамінації.

3.39 Виробниче обладнання не має становити ніякої небезпеки для продукції. Не можна, щоб частини виробничого обладнання, що стикаються з продукцією, вступали з нею в реакцію, виділяли або абсорбували речовини в такій мірі, щоб це могло вплинути на якість продукції та створювати, таким чином, будь-яку небезпеку.

3.40 Для виробничих і контрольних операцій мають бути в розпорядженні ваги й обладнання для вимірювань із відповідним діапазоном і точністю.

3.41 Засоби вимірювань, ваги, контрольні прилади та пристрої, що записують, через певні проміжки часу слід калібрувати і перевіряти відповідними методами. Необхідно вести і зберігати протоколи таких випробувань.

3.42 Стаціонарні трубопроводи мають бути чітко марковані з указівкою їхнього вмісту; при необхідності повинен бути позначений напрямок потоку.

3.43 Трубопроводи для дистильованої, деіонізованої та при необхідності іншої води (води очищеної, води для ін'єкцій)[N] слід піддавати санітарній обробці відповідно до письмових методик, в яких докладно викладені встановлені межі мікробної контамінації та заходи, що необхідно вжити.

3.44 Несправне обладнання по можливості має бути вилучене з виробничих зон і зон контролю якості або принаймні чітко промарковане як таке.

4 ДОКУМЕНТАЦІЯ

Принцип

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог GMP. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль та протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або опосередковано впливати на всі аспекти якості лікарських засобів. На додаток до забезпечення достатнього протоколювання різних процесів та оцінки будь-яких спостережень система забезпечення якості має містити досить докладні інструкції для полегшення загального розуміння вимог таким чином, щоб можна було продемонструвати постійне дотримання вимог.

Для виконання вимог GMP та протоколювання їх дотримання є два основні види документації: інструкції (вказівки, вимоги) та протоколи/звіти. Залежно від типу документа слід застосовувати відповідну належну практику документування.

Для забезпечення точності, цілості, доступності та чіткості документів має бути впроваджений відповідний контроль. Документи, що надають інструкції, мають бути вільними від помилок та бути наявними у письмовому вигляді. Термін «письмовий» означає написаний або задокументований на носіях інформації, з яких може бути отриманий у формі, що можна прочитати.

Вимоги до документації згідно GMP (за видами):

Досьє виробничої дільниці: документ, в якому описано діяльність виробника, що має відношення до GMP[1].

Вид «Інструкції (вказівки або вимоги)»:

Специфікації докладно описують вимоги, яким мають відповідати продукція або матеріали, що використовуються чи одержуються в ході виробництва. Вони є основою для оцінювання якості.

Виробничі рецептури, технологічні інструкції, інструкції з пакування та інструкції з випробувань: містять детальну інформацію про використовувані вихідні матеріали, обладнання та комп’ютеризовані системи (за наявності); в них мають бути встановлені всі інструкції щодо ведення процесів, пакування, відбору проб та проведення випробувань. Слід зазначити всі точки контролю в процесі виробництва, а також застосовувані процесно-аналітичні технології разом із критеріями прийнятності, якщо це доречно.

[1] Див. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 „Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці”, гармонізовану з документом PIC/S PE 008-4 [29] та документом ЄС [113].

Методики (також можуть називатися стандартними робочими методиками або SOPs)**:** містять вказівки щодо виконання певних операцій.

Правила: містять інструкції щодо виконання та протоколювання певних окремих операцій.

Технічні угоди: укладені між замовниками та виконавцями щодо робіт, виконуваних сторонніми установами.

Вид «Протокол/звіт»:

Протоколи: надають свідоцтво виконання різних дій для доказу відповідності інструкціям, наприклад, операцій (заходів), подій, досліджень; у випадку виробничих серій містять історію кожної серії продукції, включаючи її дистрибуцію. Протоколи містять первинні данні, що використовують для формування інших протоколів. У разі електронних протоколів визначати, які дані слід використовувати як первинні дані, мають регламентовані користувачі. Щонайменше, всі дані, використовувані при прийнятті рішень щодо якості, мають бути визначені як первинні дані.

Сертифікати аналізу: містять резюме результатів випробувань зразків продукції або матеріалів[1] разом із оцінкою відповідності встановленій специфікації.

Звіти: в них документують виконання конкретних завдань, проектів або досліджень разом із результатами, висновками та рекомендаціями.

Створення документації та управління нею

4.1 Мають бути визначені всі види документів; їх слід дотримуватися. Вимоги застосовуються рівною мірою до усіх форм документів на різних видах носіїв інформації. Слід мати комплексну систему, яка повинна бути зрозумілою, належним чином задокументованою, валідованою та адекватно контрольованою. Більшість документів (інструкції та/або протоколи) можуть існувати в змішаних формах, наприклад, деякі елементи в електронному вигляді, а інші – на паперовому носії. Як для змішаних, так і для однотипних систем слід установити взаємозв’язок та заходи контролю щодо первинних документів, офіційних копій, обробки даних та протоколів. Слід впровадити відповідні заходи контролю щодо електронних документів, таких як шаблони, форми та первинні документи. Мають бути відповідні контрольні заходи для забезпечення цілості протоколів протягом терміну зберігання.

4.2 Документи мають бути ретельно розроблені, підготовлені, переглянуті та розповсюджені. Залежно від виду вони мають відповідати певним частинам досьє специфікацій на препарати та реєстраційних досьє, а також документам для отримання ліцензії на виробництво. Відтворення робочих документів з первинних документів має не дозволяти внесення будь-яких помилок через процес копіювання.

---

[1] Як альтернатива сертифікат може бути оснований (цілком або частково) на оцінюванні даних, отриманих в реальному часі (резюме та звіти про відхилення) щодо серії, пов’язаної з процесно-аналітичною технологією (PAT), параметрів або вимірювань згідно із затвердженим реєстраційним досьє.

4.3 Документи, що містять інструкції, мають бути затверджені, підписані та датовані відповідними й уповноваженими на це особами. Зміст документів має бути однозначним; документи повинні мати унікальну ідентифікацію. Слід встановити термін дії документів.

4.4 Документи, що містять інструкції, слід викладати впорядковано; їх має бути легко перевіряти. Стиль та мова документів мають відповідати їх призначенню. Стандартні робочі методики, робочі інструкції та методи мають бути написані у наказовому зобов'язуючому стилі.

4.5 Документи в межах системи управління якістю слід регулярно переглядати і актуалізувати.

4.6 Необхідно, щоб документація не була рукописною; проте якщо в документи необхідно внесення даних, для таких записів має бути передбачено достатньо місця.

Належна практика документування

4.7 Рукописні записи мають бути зроблені ясно і чітко так, щоб запису не можна було стерти.

4.8 Протоколи слід укладати і комплектувати під час кожної дії, що здійснюється, і таким чином, щоб можна було простежити всю значиму діяльність, яка стосується виробництва лікарських засобів.

4.9 Будь-яка зміна, внесена в документ, має бути підтверджена підписом і датована; зміна має дозволяти прочитання початкової інформації. При необхідності має бути запротокольована причина зміни.

Зберігання документів

4.10 Має бути чітко визначено, який протокол стосується якої виробничої діяльності, а також де цей протокол розташовано. Має бути система контролю безпеки (при необхідності, валідована) для забезпечення цілості протоколу протягом терміну зберігання.

4.11 Особливі вимоги висуваються до документації серії, яку слід зберігати протягом одного року після закінчення терміну придатності серії, якої вона стосується, або, щонайменше, п'ять років після сертифікації серії Уповноваженою особою (залежно від того, який термін довше). Для досліджуваних лікарських засобів документацію серії слід зберігати, щонайменше, п'ять років після закінчення або офіційного припинення останніх клінічних випробувань, у яких використовували цю серію. У законодавчих документах стосовно специфічних видів препаратів (наприклад, лікарські засоби, що мають терапевтичну перевагу) можуть бути викладені інші вимоги до зберігання документації та встановлені більш тривалі періоди зберігання для певних документів.

4.12 Для інших видів документації період зберігання буде залежати від ділової активності, яку ця документація супроводжує. Критичну документацію, включаючи первинні дані (наприклад, щодо валідації або стабільності), які підтверджують інформацію у реєстраційному досьє, слід зберігати доки діє реєстраційне посвідчення. Може бути прийнятним видаляти певну документацію

(наприклад, первинні дані, що супроводжують звіти з валідації або звіти щодо стабільності), якщо дані було замінено повним комплектом нових даних. Має бути задокументовано обгрунтування таких дій. При цьому слід брати до уваги вимоги до зберігання документації серії, наприклад, у випадку даних з валідації процесу супровідні первинні дані слід зберігати щонайменше такий самий період, що й протоколи всіх серій, для яких дозвіл на реалізацію було підтверджено даними валідаційних досліджень.

У наступних підрозділах надано приклади потрібних документів. У системі управління якістю мають бути описані всі документи, необхідні для гарантії якості продукції та безпеки пацієнтів.

Специфікації

4.13 Необхідно мати в наявності відповідним чином санкціоновані й датовані специфікації на вихідну сировину, пакувальні матеріали і готову продукцію, а також, при необхідності, на проміжну і нерозфасовану продукцію (див. п. 4.15 частини 1 цієї настанови)[N].

Специфікації на вихідну сировину та пакувальні матеріали

4.14 Специфікації на вихідну сировину і первинні або друковані пакувальні матеріали мають включати таку інформацію (або посилання на неї), якщо вона має відношення до справи:

a) опис матеріалів, що включає:
- – присвоєне найменування і посилання на внутрішній код;
- – посилання на монографію фармакопеї при її наявності;
- – назви затверджених постачальників і, якщо це доцільно, справжнього виробника матеріалу;
- – зразок друкованих матеріалів;

b) вказівки щодо відбору проб і проведення випробувань;

c) вимоги до якісного і кількісного визначення з допустимими межами;

d) умови зберігання і застережні заходи;

e) максимальний період зберігання до повторного контролю.

Специфікації на проміжну і нерозфасовану продукцію

4.15 Необхідно, щоб були в наявності специфікації на проміжну і нерозфасовану продукцію для критичних стадій або якщо їх закуповують або збувають. Ці специфікації відповідно мають бути подібні або до специфікацій на вихідну сировину, або на готову продукцію.

Специфікації на готову продукцію

4.16 Специфікації на готову продукцію мають включати (або містити посилання на):

a) присвоєне найменування продукції та код, якщо такий є;

b) склад;

c) опис лікарської форми і докладні відомості про паковання;

d) вказівки щодо відбору проб і проведення випробувань;

e) вимоги до якісного і кількісного визначення з допустимими межами;

f) умови зберігання і будь-які особливі застережні заходи при користуванні, коли це необхідно;

g) термін придатності.

Виробнича рецептура і технологічні інструкції

На кожний препарат, що виробляється, і кожний об'єм серії необхідно мати затверджені письмові виробничу рецептуру і технологічні інструкції.

4.17 Виробнича рецептура має включати:

a) найменування продукції з посиланням на код продукції відповідно до її специфікації;

b) опис лікарської форми, сили дії препарату (активності, концентрації або маси лікарської речовини)[N] і об'єм серії;

c) перелік усієї використовуваної вихідної сировини з указівкою кількості кожної; також має бути наведена будь-яка речовина, що може зникнути в ході технологічного процесу;

d) дані про очікуваний вихід готової продукції з зазначенням допустимих меж і виходи відповідної проміжної продукції, де це можливо.

4.18 Технологічні інструкції мають включати:

a) дані про місце проведення процесу й основне обладнання, що застосовується;

b) методи або посилання на методи, що використовуються для підготовки критичного обладнання (наприклад, очищення, монтаж, калібрування, стерилізація);

c) перевірки того, що обладнання та робоче місце вільні від попередньої продукції, документів або матеріалів, які не потрібні для запланованого процесу, а також що обладнання чисте та готове до використання;

d) детальні поетапні технологічні інструкції [наприклад, перевірка матеріалів, попередня обробка, порядок завантаження матеріалів, критичні параметри процесу (час, температура тощо)];

e) інструкції з будь-якого контролю в процесі виробництва з указівкою граничних меж;

f) при необхідності, вимоги до зберігання нерозфасованої продукції, включаючи тару, маркування і спеціальні умови зберігання, де це потрібно;

g) усі обов'язкові особливі застережні заходи.

Інструкції з пакування

4.19 Для кожного препарату, розміру і типу паковання слід мати затверджені інструкції з пакування. Вони мають включати таку інформацію або містити посилання на неї:

a) найменування препарату, включаючи номер серії нерозфасованої продукції та готового препарату;

b) опис його лікарської форми і сили дії (активності, концентра-

ції або маси лікарської речовини)[N], де це прийнятно;

c) кількість препарату в остаточному пакованні, виражену в штуках, масі або об'ємі;

d) повний перелік усіх пакувальних матеріалів, включаючи кількості, розміри і типи з указівкою коду або номера, що відносяться до специфікацій на кожний пакувальний матеріал;

e) при необхідності, зразок або копію відповідних друкованих пакувальних матеріалів і зразки, на яких показано, куди ставити номер серії і термін придатності продукції;

f) перевірки того, що обладнання та робоче місце вільні від попередньої продукції, документів або матеріалів, які не потрібні для запланованих операцій з пакування (чистота лінії), а також що обладнання чисте та готове до використання;

g) особливі застережні заходи, які підлягають дотриманню, включаючи ретельну перевірку зони й обладнання для того, щоб засвідчитися в очищенні лінії перед початком роботи;

h) опис процесу пакування з усіма основними допоміжними операціями і обладнанням, що використовується;

i) докладний опис контролю в процесі виробництва з інструкціями щодо відбору проб і допустимими межами.

Протоколи виготовлення серій

4.20 На кожну виготовлену серію слід зберігати протокол виготовлення серії. Він має бути заснований на відповідних частинах затверджених документів: виробничої рецептури і технологічних інструкцій. Протокол має містити таку інформацію:

a) найменування та номер серії продукції;

b) дати і час початку і завершення технологічного процесу, а також основних проміжних стадій (операцій);

c) прізвище(а) (ініціали) оператора(ів) різних важливих етапів процесу і при необхідності будь-якої особи, яка перевірила кожну з цих операцій;

d) номер серії і/або номер аналітичного контролю, а також фактично відважена кількість кожної вихідної сировини (включаючи номер серії та кількість всякої доданої регенерованої або переробленої сировини);

e) інформація про всяку технологічну операцію або подію, що стосується справи, а також про найважливіше використане обладнання;

f) протокол контролів у процесі виробництва і прізвище особи (осіб), що виконала(и) їх, а також отримані результати;

g) вихід продукції на різних стадіях виробництва;

h) докладні відомості про особливі проблеми; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури і технологічних інструкцій;

i) затвердження особою, відповідальною за технологічні операції.

Примітка. Якщо валідований процес постійно піддають моніторингу та контролю, то автоматично створювані звіти можуть бути обмежені висновками щодо відповідності та звітами з даними про відхилення від норми / невідповідність специфікації.

Протоколи пакування серій

4.21 На кожну виготовлену серію або частину серії слід зберігати протокол пакування серії. Він має ґрунтуватися на відповідних частинах інструкцій з пакування.

Протокол пакування серії має містити таку інформацію:

a) найменування та номер серії продукції;

b) дату (дати) і час операцій з пакування;

c) прізвище (ініціали) оператора (ів), який (і) здійснюють різні важливі етапи процесу, і при необхідності будь-якої особи, яка перевірила кожну з цих операцій;

d) протоколи перевірок ідентичності та відповідності інструкціям з пакування, включаючи результати виробничого контролю;

e) докладну інформацію про здійснені операції з пакування, включаючи посилання на використані обладнання і пакувальні лінії;

f) при можливості, зразки використаного друкованого пакувального матеріалу, включаючи зразки, що демонструють нумерацію серії, нанесення терміну придатності та будь-яких додаткових друкованих написів;

g) докладну інформацію про особливі проблеми або незвичайні події; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від інструкцій з пакування;

h) кількість і посилання на номер або найменування всіх друкованих пакувальних матеріалів і нерозфасованої продукції, виданих, використаних, знищених або повернутих на склад, а також кількість отриманої продукції для того, щоб скласти відповідний баланс. Якщо має місце надійний електронний контроль під час пакування, то може бути обгрунтованою відсутність такої інформації;

i) затвердження особою, відповідальною за операції з пакування.

Методики і протоколи

Одержання

4.22 На одержання кожного постачання кожної вихідної сировини (у тому числі нерозфасованої, проміжної або готової продукції), а також первинного, вторинного і друкованого пакувального матеріалів мають бути письмові методики і протоколи.

4.23 Протоколи одержання мають містити:

a) найменування матеріалу на накладній і на контейнерах;

b) внутрішнє найменування і/або код матеріалу (якщо воно відрізняється від найменування за пунктом (a);

c) дату одержання;

d) найменування постачальника та виробника;

e) номер серії виробника або довідковий номер;

f) загальну кількість і число отриманих пакувальних одиниць;

g) номер серії, присвоєний після одержання;

h) будь-які коментарі, що мають відношення до справи.

4.24 Слід мати письмові методики з внутрішнього маркування, карантину

і зберігання вихідної сировини, пакувальних матеріалів і, якщо необхідно, інших матеріалів.

Відбір проб

4.25 Слід мати письмові методики щодо відбору проб, що містять відомості про використовувані методи й обладнання, кількості, які мають бути відібрані, і будь-які необхідні запобіжні заходи, щоб уникнути контамінації матеріалу або будь-якого погіршення його якості.

Проведення випробувань

4.26 Слід мати письмові методики щодо випробування матеріалів і продукції на різних стадіях виробництва, які описують використовувані методи і обладнання. Проведені випробування мають бути запротокольовані.

Інше

4.27 Мають бути в наявності письмові методики щодо процедур дозволу і відхилення матеріалів і продукції, зокрема, щодо сертифікації Уповноваженою(ими) особою(ами) готової продукції для продажу. Уповноважена особа повинна мати у розпорядженні всі протоколи. Має бути система для зазначення особливих спостережень та будь-яких змін, внесених у критичні дані.

4.28 Необхідно вести і зберігати протоколи дистрибуції кожної серії продукції з метою полегшення відкликання будь-якої серії в разі необхідності.

4.29 Необхідно мати письмові настанови, методики, правила, а також звіти та відповідні протоколи щодо виконаних дій або зроблених висновків стосовно:

– валідації та кваліфікації процесів, обладнання та систем;

– монтажу і калібрування обладнання;

– переносу технологій;

– технічного обслуговування, очищення і санітарної обробки;

– питань персоналу, включаючи перелік підписів, навчання з GMP та технічних питань, перевдягання і гігієнічних вимог, а також перевірку ефективності навчання;

– контролю навколишнього середовища;

– боротьби з паразитами, шкідливими комахами і тваринами;

– рекламацій;

– відкликання;

– повернення;

– контролю змін;

– дослідження відхилень та невідповідностей;

– внутрішнього аудиту якості / відповідності GMP;

– зведення протоколів при необхідності (наприклад, огляд якості продукції);

– аудитів постачальників.

4.30 Для основних одиниць виробничого і контрольного обладнання мають бути в наявності чіткі методики з експлуатації.

4.31 Для найбільш важливих або критичних аналітичних приладів, техно-

логічного обладнання та зон обробки продукції необхідно вести журнали. В них слід протоколювати в хронологічному порядку, якщо необхідно, будь-яке використання зон та обладнання/методів, калібрування, технічне обслуговування, очищення або ремонтні роботи з указівкою дат й осіб, які виконали ці роботи.

4.32 Слід вести облік документів в межах системи управління якістю.

5 ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

Принцип

Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

Загальні вимоги

5.1 Технологічний процес мають здійснювати і контролювати компетентні особи.

5.2 Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і при необхідності протоколювати.

5.3 Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнери (тара) при необхідності мають бути очищені і марковані з указівкою необхідної інформації.

5.4 Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.

5.5 Матеріали, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання або обробки аж до видачі дозволу на використання або дистрибуцію слід утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання або відповідних адміністративних заходів.

5.6 Якщо закуповується проміжна і нерозфасована продукція, то з нею при одержанні слід поводитися як із вихідною сировиною.

5.7 Всі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах, створених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу за серіями і оборотності складського запасу.

5.8 Необхідно проводити перевірки виходів і зіставлення кількостей, щоб гарантувати, що немає відхилень, які перевищують допустимі межі.

5.9 Не можна здійснювати одночасно або послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування або перехресної контамінації.

5.10 На кожній стадії обробки продукція і матеріали мають бути захищені від мікробної й іншої контамінації.

5.11 При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити

особливих застережних заходів з метою запобігання утворенню і поширенню пилу. Це особливо важливо при роботі з сильнодіючими або сенсибілізуючими матеріалами.

5.12 Протягом усього часу обробки усі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і при необхідності кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із вказівкою оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (якщо це необхідно) і номера серії. Там, де це прийнятно, таке маркування має також указувати стадію технологічного процесу.

5.13 Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, мають бути чіткими, однозначними, а їхня форма має відповідати прийнятій на фірмі. Часто корисно на доповнення до інформації на етикетках для вказівки статусу (наприклад: у карантині, прийнято, відбраковано, чисте й ін.) використовувати кольори.

5.14 Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів і інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

5.15 Наскільки це можливо, слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням при необхідності відділу контролю якості.

5.16 Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

5.17 Як правило, слід уникати виготовлення продукції немедичного призначення в зонах і за допомогою обладнання, призначених для виробництва лікарських засобів.

Запобігання перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу

5.18 Має бути виключена контамінація вихідної сировини або продукції іншою сировиною або продукцією. Цей ризик випадкової перехресної контамінації виникає в результаті неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів або організмів, у результаті обробки матеріалів і продукції, внаслідок наявності залишків в обладнанні, а також при носінні технологічного одягу. Ступінь ризику змінюється залежно від типу забруднюючого матеріалу і забруднюваної продукції. До найнебезпечніших забруднюючих матеріалів належать сильно сенсибілізуючі матеріали, біологічні препарати, які містять живі мікроорганізми, певні гормони, цитотоксини й інші високо активні речовини. Найнебезпечнішою є контамінація препаратів, призначених для ін'єкцій, а також препаратів, які приймають у великих дозах і/або тривалий час.

5.19 Перехресній контамінації слід запобігати за допомогою відповідних технічних або організаційних заходів, наприклад:

а) виготовлення в окремих зонах (необхідне для такої продукції, як пеніциліни, живі вакцини, препарати, які містять живі бактерії, і для деяких інших

біологічних препаратів) або виробництво за принципом кампаній (із поділом у часі) з подальшим відповідним очищенням;

b) забезпечення відповідними повітряними шлюзами і витяжними пристроями;

c) зведення до мінімуму ризику контамінації, що виникає внаслідок рециркуляції або повторного надходження необробленого або недостатньо обробленого повітря;

d) зберігання захисного одягу усередині зон, де обробляється продукція, яка створює особливо великий ризик перехресної контамінації;

e) застосування методик очищення і деконтамінації з відомою ефективністю, оскільки неефективно очищене обладнання звичайно є джерелом перехресної контамінації;

f) використання при виготовленні «закритих систем»;

g) випробування на наявність залишків і застосування етикеток, що вказують статус очищення обладнання.

5.20 Заходи щодо запобігання перехресній контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно з установленими методиками.

Валідація

5.21 Дослідження з валідації мають сприяти належній виробничій практиці; їх слід проводити відповідно до встановлених методик. Результати і висновки мають бути запротокольовані.

5.22 Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення, то мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Має бути доведено, що встановлений процес при використанні специфікованих матеріалів і обладнання дозволяє постійно одержувати продукцію необхідної якості.

5.23 Істотні зміни виробничого процесу, включаючи будь-яку зміну обладнання або матеріалів, яка може вплинути на якість продукції і/або відтворюваність процесу, мають пройти валідацію.

5.24 Процеси і процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони зберегли здатність приводити до очікуваних результатів.

Вихідна сировина

5.25 Закупівля вихідної сировини є важливою операцією, до якої потрібно залучити персонал, який володіє докладною та повною інформацією про постачальників.

5.26 Вихідну сировину слід закуповувати тільки у затверджених постачальників, зазначених у відповідній специфікації, і, якщо це можливо, безпосередньо у виробника. Рекомендується, щоб специфікації, установлені виробником на вихідну сировину, були обговорені з постачальниками. Корисно, щоб всі аспекти виготовлення і контролю вихідної сировини щодо вимог до поводження з нею, маркування, пакування, а також рекламацій і методик відхилення були об-

говорені між виробником і постачальником.

5.27 У кожній поставці контейнери необхідно контролювати на цілість паковання і пломб, а також на відповідність між даними, зазначеними в накладній і на етикетках постачальника.

5.28 Якщо одне постачання матеріалів складається з різних серій, то кожну серію необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробування і видачі дозволу на використання.

5.29 Вихідна сировина, що знаходиться у складській зоні, має бути відповідним чином маркована (див. п. 5.13 частини 1 цієї настанови). Етикетки мають містити принаймні таку інформацію:

– присвоєне найменування продукції та при необхідності посилання на внутрішньозаводський код;

– номер серії, присвоєний при одержанні;

– при необхідності статус вмісту (наприклад: у карантині, на випробуванні, дозволено, відбраковано);

– при необхідності термін придатності або дату, після якої потрібен повторний контроль.

Якщо використовуються цілком комп'ютеризовані системи зберігання, то вищевказана інформація не обов'язково має міститися на етикетці в розбірливій формі.

5.30 За допомогою відповідних методик і заходів має бути гарантована ідентичність вмісту кожного контейнера з вихідною сировиною. Контейнери з нерозфасованою продукцією, з яких були відібрані проби, мають бути ідентифіковані (див. п. 6.13 частини 1 цієї настанови).

5.31 Слід використовувати тільки ту вихідну сировину, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився.

5.32 Вихідну сировину повинні видавати тільки призначені особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати, що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисті і належним чином марковані контейнери (тару).

5.33 Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об’єму; ця перевірка має бути запротокольована.

5.34 Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані як такі.

Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція

5.35 Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-якої вихідної сировини, продукції, залишків продукції або документації, не потрібних для запланованої операції.

5.36 Проміжну і нерозфасовану продукцію необхідно зберігати у відповідних умовах.

5.37 Критичні процеси мають пройти валідацію (див. пункти 5.21-5.24 частини 1 цієї настанови).

5.38 Має бути проведений і запротокольований весь необхідний контроль у процесі виробництва і контроль навколишнього середовища.

5.39 Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу має бути запротокольоване і досліджене.

Пакувальні матеріали

5.40 Закупівлі та контролю первинного і друкованого пакувального матеріалу, а також поводженню з ним слід приділяти таку ж увагу, як і вихідній сировині.

5.41 Особливу увага необхідно приділяти друкованим матеріалам. Їх необхідно зберігати в достатньо безпечних умовах, що виключають доступ сторонніх осіб. Розрізані етикетки й інші розрізнені друковані матеріали слід зберігати і транспортувати окремо в закритій тарі для запобігання плутанині. Пакувальні матеріали можна видавати для використання тільки уповноваженому на це персоналу відповідно до затвердженої та документованої методики.

5.42 Кожному постачанню або серії друкованого або первинного пакувального матеріалу має бути наданий спеціальний номер або ідентифікаційний знак.

5.43 Прострочений або той, який вийшов із ужитку, первинний або друкований пакувальний матеріал необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати.

Операції з пакування

5.44 При складанні програми для операцій з пакування особливу увагу слід приділити зведенню до мінімуму ризику перехресної контамінації, плутанини або підміни. Різну продукцію не слід пакувати в безпосередній близькості одна від одної, за винятком випадків, що передбачають фізичний розподіл.

5.45 Перед початком операцій з пакування мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона, пакувальні лінії, друкарські машини й інше обладнання є чистими і вільними від будь-яких препаратів, матеріалів або документів, що раніше використовувалися, якщо вони не потрібні для запланованої операції. Очищення лінії слід здійснювати згідно з відповідним контрольним переліком.

5.46 Найменування і номер серії оброблюваної продукції мають бути наочно показані на кожному пакувальному місці або лінії.

5.47 Всі використовувані пакувальні матеріали і продукція мають бути перевірені при поставці у відділення пакування стосовно кількості, ідентичності та відповідності до інструкцій з пакування.

5.48 Паковання, приготовлені для фасування, мають бути чистими. Необхідно приділити увагу запобіганню та усуванню будь-якій контамінації, такій як осколки скла і шматочки металу.

5.49 Як правило, етикетування слід здійснювати якомога швидше після фасування й закупорювання. Якщо це не відбувається, необхідно застосовувати відповідні методики, які гарантують, що не відбудеться плутанини або помилкового етикетування.

5.50 Правильність виконання будь-якої операції штампування (напри-

клад, номерів серій, дат закінчення терміну придатності), здійснюваної або як окрема технологічна операція, або виконуваної в процесі пакування, має бути перевірена і запротокольована. Слід приділяти увагу штампуванню вручну, яке необхідно регулярно повторно перевіряти.

5.51 Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні розрізаних етикеток, а також коли штампування здійснюється поза пакувальною лінією. Звичайно етикетки в рулоні мають перевагу над розрізаними етикетками у плані запобігання плутанині.

5.52 Слід проводити перевірки, які гарантують, що всі електронні прилади зчитування коду, лічильники етикеток і аналогічні прилади працюють правильно.

5.53 Інформація на пакувальних матеріалах, що наноситься шляхом друкування або тиснення, має бути виразною, стійкою до дії світла і стирання.

5.54 Контроль продукції на лінії в ході пакування має включати принаймні перевірку нижченаведеного:

a) загального зовнішнього вигляду паковань;

b) комплектності паковань;

c) чи використані відповідні види продукції і пакувальних матеріалів;

d) правильності будь-якого штампування;

e) правильності функціонування контрольних приладів на лінії.

Зразки, взяті з пакувальної лінії, не можна повертати назад.

5.55 Якщо при пакуванні продукції відбулися непередбачені події, то така продукція може бути знову повернута в процес після проведення спеціальної інспекції та дослідження, а також з дозволу уповноваженого на це персоналу. Необхідно зберегти докладний протокол цієї операції.

5.56 Будь-яка істотна або незвичайна розбіжність, установлена під час складання балансу між кількістю нерозфасованої продукції, друкованого пакувального матеріалу і числом виготовлених одиниць готової продукції, має бути досліджена і задовільно пояснена перед випуском.

5.57 Після завершення операції з пакування весь невикористаний пакувальний матеріал із нанесеним номером серії слід знищити, а факт знищення запротоколювати. Повернення на склад матеріалів, на яких не проставлений код (номер серії), необхідно проводити відповідно до документованої методики.

Готова продукція

5.58 Готову продукцію до видачі остаточного дозволу на її випуск слід тримати в карантині в умовах, установлених виробником.

5.59 Оцінка готової продукції та документації, яка необхідна перед видачею дозволу на випуск продукції для продажу, описана в розділі 6 частини 1 («Контроль якості»).

5.60 Після видачі дозволу на випуск готову продукцію необхідно зберігати як придатний для використання запас в умовах, установлених виробником.

Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

5.61 Відбраковані матеріали і продукцію слід чітко маркувати як такі й

зберігати окремо в зонах з обмеженим доступом. Їх необхідно або повертати постачальникам, або за можливістю переробляти, або знищувати. Будь-яка з виконаних дій має бути дозволена і запротокольована уповноваженим на це персоналом.

5.62 Переробка відбракованої продукції може проводитися у виняткових випадках. Це дозволяється тільки в тому разі, якщо якість готової продукції не погіршується, якщо дотримуються специфікації та якщо переробка здійснюється відповідно до встановленої та санкціонованої методики після оцінювання існуючого ризику. Протокол переробки слід зберігати.

5.63 Регенерацію всієї серії або частини попередніх серій необхідної якості шляхом введення в серію такої ж продукції на певній стадії виробництва має бути заздалегідь санкціоновано. Таку регенерацію необхідно здійснювати відповідно до встановленої методики після оцінювання ризику, що загрожує, включаючи будь-який можливий вплив на термін придатності. Регенерацію слід протоколювати.

5.64 Необхідність додаткових випробувань будь-якої готової продукції, яка була перероблена або в яку була включена регенерована продукція, має бути визначена відділом контролю якості.

5.65 Продукція, повернута з продажу, і та, яка вийшла з-під контролю виробника, має бути знищена за винятком випадків, коли немає сумнівів, що її якість є задовільною; питання про її повернення в продаж, перемаркування або включення в наступну серію може бути розглянуте лише після критичної оцінки відділом контролю якості, проведеної згідно з письмовою методикою. При такій оцінці мають бути прийняті до уваги тип (природа) продукції, особливі вимоги до умов зберігання, її стан та історія, а також час, який пройшов з моменту випуску. При виникненні будь-якого сумніву щодо якості продукції не може розглядатися питання про її повторний випуск або використання, хоча можливе проведення глибокої хімічної переробки для регенерації активного інгредієнта. Будь-яка виконана дія підлягає відповідному протоколюванню.

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Принцип

Контроль якості має відношення до відбору проб, специфікацій і проведення випробувань, він також пов'язаний з організацією, документуванням і процедурами видачі дозволів, які гарантують, що проведені необхідні випробування, які мають відношення до справи, і що матеріали не були дозволені для використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як їх якість була визнана задовільною. Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень, що стосуються якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу (див. також розділ 1 частини 1 цієї настанови).

Загальні вимоги

6.1 Кожний власник ліцензії на виробництво повинен мати відділ контролю якості. Цей відділ має бути незалежним від інших відділів і знаходитися під керівництвом особи, яка має відповідну кваліфікацію та досвід, у розпорядженні якої знаходиться одна або декілька контрольних лабораторій. Необхідно мати в наявності достатні ресурси для гарантування, що всі заходи щодо контролю якості проводяться ефективно і надійно.

6.2 Основні обов'язки керівника відділу контролю якості узагальнені в розділі 2 частини 1. Відділ контролю якості в цілому може мати також і інші обов'язки, такі як розробка, валідація та забезпечення виконання всіх методик з контролю якості, зберігання контрольних зразків матеріалів і препаратів, забезпечення правильного маркування контейнерів (паковань) із матеріалами і препаратами, спостереження за стабільністю продукції, участь у розслідуванні рекламацій щодо якості продукції і т. ін. Всі ці операції необхідно здійснювати згідно з письмовими методиками і при необхідності протоколювати.

6.3 Оцінка готової продукції має охоплювати всі чинники, які стосуються справи, включаючи умови виробництва, результати випробувань у процесі виробництва, огляд виробничої документації (включаючи документацію з пакування), відповідність специфікаціям на готову продукцію і перевірку остаточного готового паковання.

6.4 Необхідно, щоб персонал відділу контролю якості мав доступ у виробничі зони для відбору проб і досліджень.

Належна лабораторна практика контролю якості

6.5 Приміщення й обладнання контрольних лабораторій мають відповідати загальним і специфічним вимогам до зон контролю якості, наведеним у розділі 3 частини 1.

6.6 Персонал, приміщення й обладнання в лабораторіях мають відповідати завданням, обумовленим характером і масштабами виробничих операцій. Використання сторонніх лабораторій відповідно до принципів, докладно викладених у розділі 7 частини 1 («Виробництво та аналіз за контрактом»), може допускатися за наявності особливих причин, але це повинно бути відображене у протоколах контролю якості.

Документація

6.7 Лабораторна документація має відповідати принципам, викладеним у розділі 4 частини 1 цієї настанови. Основна частина цієї документації має відношення до контролю якості, і в розпорядженні відділу контролю якості має знаходитися документація нижченаведених категорій:

• специфікації;

• методики відбору проб;

• методики проведення випробувань і протоколи (включаючи аналітичні робочі листки і/або лабораторні журнали);

• аналітичні звіти і/або сертифікати;

• дані моніторингу навколишнього середовища, якщо вони потрібні;

• при необхідності протоколи валідації методів випробування;

• методики і протоколи калібрування приладів і технічного обслуговування обладнання.

6.8 Будь-яку документацію щодо контролю якості, що відноситься до протоколу серії, необхідно зберігати один рік після закінчення терміну придатності серії та принаймні п'ять років після сертифікації Уповноваженою особою у встановленому порядку, зазначеному в п. 2.4(с) частини 1 цієї настанови.

6.9 Для деяких видів даних (наприклад, результатів аналітичних випробувань, виходів, результатів контролю навколишнього середовища та ін.) рекомендується складати протоколи способом, що дозволяє оцінити тенденцію.

6.10 На додаток до інформації, що є частиною протоколу серії, мають зберігатися і бути легко доступні інші первинні дані, зафіксовані в таких документах, як лабораторні журнали і/або протоколи.

Відбір проб

6.11 Узяття проби слід здійснювати згідно з затвердженими письмовими методиками, що визначають:

• спосіб відбору проби;

• обладнання, що використовується;

• кількість проби, яка має бути відібрана;

• інструкції з будь-якого необхідного поділу проби;

• тип і стан тари, що використовується для проби;

• ідентифікацію тари з відібраними пробами;

• будь-які спеціальні запобіжні заходи, що обов'язкові для виконання, особливо при відборі проб стерильних або шкідливих речовин;

• умови зберігання;

• інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.

6.12 Передані для випробування контрольні зразки мають бути репрезентативні для серії матеріалу або препарату, з якої вони відібрані. Можуть бути також відібрані інші проби для контролю найважливіших етапів процесу (наприклад, його початку або закінчення).

6.13 Необхідно, щоб контейнери (тара) для проб мали етикетку з указівкою вмісту, номера серії, дати відбору проби і контейнерів, із яких були відібрані проби.

6.14 Подальші вимоги щодо контрольних та архівних зразків наведено у додатку 19.

Проведення випробувань

6.15 Аналітичні методи мають пройти валідацію. Всі операції щодо проведення випробувань, описаних у відповідній документації реєстраційного досьє, необхідно проводити згідно з затвердженими методами.

6.16 Отримані результати необхідно протоколювати і перевіряти, щоб переконатися в їхній відповідності один одному. Всі обчислення необхідно старанно перевіряти.

6.17 Виконані випробування необхідно протоколювати; протоколи мають містити принаймні такі дані:

a) найменування матеріалу або препарату і при необхідності лікарської форми;

b) номер серії та при необхідності назва виробника і/або постачальника;

c) посилання на відповідні специфікації та методики проведення випробувань;

d) результати випробування, включаючи спостереження й обчислення, і посилання на всі сертифікати аналізів;

e) дати проведення випробувань;

f) прізвища осіб, які виконали випробування;

g) прізвища осіб, які перевірили проведення випробувань і обчислення, при необхідності;

h) чіткий висновок про видачу дозволу або про відхилення (чи рішення про інший статус) і датований підпис призначеної відповідальної особи.

6.18 Весь контроль у процесі виробництва, включаючи і той, що виконується у виробничій зоні виробничим персоналом, необхідно здійснювати відповідно до методів, затверджених відділом контролю якості, а його результати – протоколювати.

6.19 Особливу увагу слід приділяти якості лабораторних реактивів, мірного посуду і титрованих розчинів, стандартних зразків і поживних середовищ. Їх потрібно готувати відповідно до письмових методик.

6.20 Лабораторні реактиви, призначені для тривалого використання, мають бути марковані з зазначенням дати виготовлення та підписом особи, яка їх виготовила. На етикетках мають бути зазначені терміни придатності нестабільних реактивів і поживних середовищ, а також особливі умови зберігання. Крім того, для титрованих розчинів необхідно вказувати дату останнього встановлення титру і відповідний останній коефіцієнт поправки.

6.21 При необхідності, на контейнері слід вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків). Необхідно додержуватися інструкції з їх використання і зберігання. У певних випадках після одержання або перед використанням реактивів може бути необхідним проведення їхнього випробування на ідентичність і/або інше випробування.

6.22 Перед роботою з тваринами, використовуваними для проведення випробувань компонентів, матеріалів або препаратів, їх слід при необхідності утримувати в карантині. Тварин потрібно утримувати і контролювати таким чином, щоб забезпечити їх придатність для запланованого використання. Тварини мають бути ідентифіковані; необхідно вести відповідні протоколи, що відтворюють історію їхнього використання.

Програма подальшого випробування стабільності

6.23 Після надходження на ринок стабільність лікарського засобу слід контролювати згідно з відповідною програмою на постійній основі, що дозволить виявити будь-яку проблему зі стабільністю препарату даного складу у торговому пакованні (наприклад, зміни рівнів домішок або профілю розчинення).

6.24 Мета програми подальшого випробування стабільності полягає в тому, щоб контролювати продукцію протягом усього терміну її придатності та визначити, що препарат при зберіганні в зазначених у маркуванні умовах залишається (та можна очікувати, що залишиться) відповідним специфікаціям.

6.25 Ця програма, головним чином, стосується лікарського засобу у пакованні, призначеному для продажу, але також слід приділяти увагу включенню у програму випробування стабільності нерозфасованої продукції. Наприклад, якщо нерозфасовану продукцію зберігають тривалий час перед пакуванням та/або перед передачею з виробничої дільниці на дільницю пакування, необхідно оцінити та вивчити вплив таких умов на стабільність упакованої продукції. Крім того, слід приділяти увагу проміжній продукції, що зберігається або використовується тривалий час. Дослідження стабільності лікарського засобу, підготованого до застосування, здійснюють на етапі розробки препарату; таким чином, немає необхідності контролювати її за допомогою програми подальшого випробування стабільності. Однак, якщо це є необхідним, стабільність підготованого до застосування лікарського засобу також слід контролювати.

6.26 Програма подальшого випробування стабільності має бути викладена у письмовому протоколі відповідно до загальних правил, наведених у розділі 4 частини 1, а результати офіційно представлені у вигляді звіту. Обладнання, що застосовується для програми подальшого випробування стабільності (зокрема, кліматичні камери), має пройти кваліфікацію та обслуговуватися відповідно до загальних правил, викладених у розділі 3 частини 1 та додатку 15.

6.27 Протокол для програми подальшого випробування стабільності має охоплювати період до закінчення терміну придатності та містити наступні дані (але не обмежуватися ними):

• номер серії(й) для різних дозувань та різних розмірів серій, якщо це застосовне;

• відповідні фізичні, хімічні, мікробіологічні та біологічні методи випробувань;

• критерії прийнятності;

• посилання на методи випробувань;

• опис системи контейнер/закупорювальний елемент;

• частоту випробувань (точки контролю у часі);

• опис умов зберігання (слід використовувати стандартизовані ICH умови для тривалого випробування стабільності[1], що відповідають умовам, зазначеним у маркуванні препарату);

• інші необхідні параметри, специфічні для даного лікарського засобу.

---

[1] Див. Настанову 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Ця настанова гармонізована з відповідними настановами ICH.

6.28 Протокол для програми подальшого випробування стабільності може відрізнятися від протоколу початкового довгострокового випробування стабільності, що представлений у реєстраційному досьє, за умови обґрунтування та документування відмінностей у протоколі (наприклад, частота випробувань або актуалізація відповідно до рекомендацій ICH).

6.29 Число серій та частота випробувань мають забезпечити необхідну кількість даних, щоб мати можливість провести аналіз тенденцій. Якщо не обгрунтовано інше, у програму випробування стабільності щорічно слід включати, як мінімум, одну серію виробленого препарату у кожному дозуванні та у кожному виді первинного паковання (винятком є випадки, коли протягом року не вироблено жодної серії). У випадку лікарських засобів, для подальшого випробування стабільності яких зазвичай необхідне проведення випробувань із використанням тварин та не існує відповідних альтернативних валідованих методик, частоту випробувань можна встановлювати з урахуванням підходу, пов’язаного з оцінкою ризику. За умови наукового обґрунтування у протоколі можуть бути використані плани із застосуванням брекетингу та побудови матриць.

6.30 В деяких випадках у програму подальшого випробування стабільності слід включати додаткові серії. Наприклад, подальше випробування стабільності слід здійснювати після будь-якої значної зміни або значного відхилення у процесі виробництва або пакування. Для включення у програму мають бути прийняті до уваги будь-які операції з повторної обробки, переробки або регенерації.

6.31 Результати подальшого випробування стабільності мають бути у розпорядженні ключового персоналу та особливо Уповноваженої(их) особи (осіб). Якщо подальше випробування стабільності здійснюється на іншій дільниці поза дільницею виробництва нерозфасованої продукції або готової продукції, має бути письмова угода між сторонами-учасницями. Результати подальшого випробування стабільності мають бути в наявності на виробничій дільниці для перевірки з боку компетентного уповноваженого органу.

6.32 Невідповідність специфікаціям або значні нетипові тенденції слід досліджувати. Про будь-який підтверджений результат, що є за межами специфікації, або про значну негативну тенденцію слід повідомити відповідні компетентні уповноважені органи. Відповідно до вимог розділу 8 частини 1 цієї настанови, а також при консультації з відповідними компетентними уповноваженими органами слід розглянути можливі дії щодо серій, які знаходяться на ринку.

6.33 Слід вести у письмовому виді резюме всіх отриманих даних, у тому числі будь-яких проміжних висновків щодо програми. Таке резюме слід піддавати періодичному огляду.

7 ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

Принцип

Будь-яку діяльність, на яку поширюється ця настанова з GMP і яка є зовнішньою (аутсорсинговою), необхідно відповідним чином описувати, погоджувати і контролювати, щоб уникнути непорозумінь, які можуть стати причиною незадовільної якості продукції або діяльності. Необхідна наявність письмового

контракту між замовником і виконавцем, у якому чітко визначені обов'язки кожної сторони. У системі управління якістю замовника має бути чітко встановлено порядок дій та повна відповідальність Уповноваженої особи, що видає дозвіл на випуск кожної серії продукції.

Примітка. Вимоги, викладені у цьому розділі, встановлюють відповідальність виробників перед компетентними уповноваженими органами України щодо реєстрації лікарських засобів і видачі ліцензій на виробництво. Вони не встановлюють відповідальності виконавця і замовника перед споживачем, яка регулюється іншими відповідними нормативно-правовими актами України.

Загальні вимоги

7.1 Має бути укладений письмовий контракт, що поширюється на зовнішню (аутсорсингову) діяльність, продукцію або роботи, з якими пов'язана ця діяльність, а також будь-які пов'язані з ними технічні умови.

7.2 Усі заходи щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, включаючи будь-які запропоновані зміни технічних або інших умов, слід здійснювати відповідно до чинних регуляторних вимог та реєстраційного досьє на відповідну продукцію, якщо необхідно.

7.3 Якщо власник реєстраційного посвідчення і виробник не є однією особою, між ними має бути укладений відповідний контракт, в якому враховані принципи, описані в цьому розділі.

Замовник

7.4 Фармацевтична система якості замовника має включати контроль та огляд будь-якої зовнішньої (аутсорсингової) діяльності. Замовник несе основну відповідальність за наявність процедур, що забезпечують контроль за зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Ці процедури мають враховувати принципи управління ризиками для якості.

7.5 До початку зовнішньої (аутсорсингової) діяльності замовник є відповідальним за оцінку законності, придатності і компетентності виконавця щодо успішного виконання зовнішніх (аутсорсингових) робіт. Замовник також несе відповідальність за умови контракту щодо виконання принципів і правил GMP, викладених в цій настанові.

7.6 Замовник повинен забезпечити виконавця всією необхідною інформацією та відомостями, щоб останній мав змогу правильно виконувати замовлені роботи відповідно до чинних регуляторних вимог та реєстраційного досьє на відповідну продукцію. Замовник повинен гарантувати, що виконавець цілком поінформований про будь-які пов'язані з продукцією або роботою проблеми, що можуть становити ризик для його приміщень, обладнання, персоналу, інших матеріалів або іншої продукції.

7.7 Замовник повинен контролювати і перевіряти дії виконавця, а також впровадження ним будь-якого необхідного поліпшення.

7.8 Замовник є відповідальним за розгляд та оцінку протоколів і результатів, пов'язаних з зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Він повинен також гарантувати або самостійно, або на підставі підтвердження Уповноваженої

особи виконавця, що вся продукція і матеріали, поставлені йому виконавцем, пройшли процес відповідно до вимог GMP і реєстраційного досьє.

Виконавець

7.9 Виконавець повинен мати відповідні приміщення та обладнання, необхідні знання і досвід, а також компетентний персонал для задовільного виконання робіт, доручених замовником.

7.10 Виконавець повинен гарантувати, що всі поставлені йому продукти, матеріали та відомості відповідають своєму призначенню.

7.11 Виконавець не повинен передавати за субконтрактом третій стороні ніякі роботи, що доручені йому за контрактом, без попередньої оцінки і санкціонування домовленостей замовником. Угоди між виконавцем і будь-якою третьою стороною мають гарантувати, що інформація та відомості, включаючи оцінку відповідності третьої сторони, надаються таким же чином, як між початковими замовником і виконавцем.

7.12 Виконавець не повинен здійснювати несанкціоновані зміни, що виходять за рамки контракту, які можуть несприятливо вплинути на якість зовнішніх (аутсорсингових) робіт, виконуваних для замовника.

7.13 Виконавець має усвідомлювати, що зовнішні (аутсорсингови) роботи, включаючи аналіз за контрактом, можуть підлягати перевірці з боку компетентних уповноважених органів.

Контракт

7.14 Між замовником і виконавцем має бути укладений контракт, в якому слід визначити їх взаємні зобов'язання та процедури передачі інформації, що пов’язані з зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Технічні аспекти контракту повинні складали компетентні особи, які мають відповідні знання щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності та належної виробничої практики. Необхідно, щоб всі домовленості щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності відповідали чинним регуляторним вимогам та реєстраційному досьє на відповідну продукцію, а також були погоджені обома сторонами.

7.15 У контракті має бути чітко описано, хто є відповідальним за кожний етап зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, наприклад, управління знаннями, передачу технології, забезпечення ланцюга поставок, субконтрактну діяльність, якість і закупівлю матеріалів, за проведення випробувань та видачу дозволу на використання матеріалів, за ведення технологічного процесу та контроль якості (включаючи контроль у процесі виробництва, відбір проб і аналіз).

7.16. Всі протоколи, пов'язані із зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю, наприклад: протоколи виробництва, аналізу та дистрибуції, а також контрольні зразки мають зберігатися у замовника або бути йому доступні. Будь-які протоколи щодо оцінки якості продукції у разі пред'явлення претензій або передбачуваного браку, або при розслідуванні у разі передбачуваної фальсифікації продукції мають бути доступні замовнику і точно визначені в його відповідних методиках.

7.17. У контракті має бути передбачено, що замовник може проводити

аудит зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, здійснюваної виконавцем або взаємно узгодженими субпідрядниками.

8 РЕКЛАМАЦІЇ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

Принцип

Усі рекламації та інша інформація щодо потенційно дефектної продукції мають бути старанно розглянуті згідно з письмовими методиками. Обов'язково має бути створена система, яка в разі необхідності дозволяє швидко й ефективно відкликати з торгової мережі продукцію з відомими або передбачуваними дефектами, якщо:

a) лікарський препарат є шкідливим при звичайних умовах його застосування; або

b) терапевтична ефективність є недостатньою; або

c) співвідношення ризик/користь не є прийнятним при застосуванні згідно з умовами реєстрації; або

d) якісний і кількісний склад не відповідає зазначеному в реєстраційному досьє; або

e) контроль лікарського препарату і/або його інгредієнтів, а також контроль проміжних стадій виробничого процесу не був проведений або не були виконані деякі інші вимоги чи зобов'язання щодо умов видачі ліцензії на виробництво.

Компетентні уповноважені органи можуть обмежити заборону розповсюдження лікарського засобу або його вилучення з продажу тільки тими серіями, що є предметом розгляду.

Рекламації

8.1 Необхідно призначити особу, яка є відповідальною за роботу з рекламаціями і за вибір вживаних заходів; у підпорядкуванні цієї особи має перебувати достатня кількість допоміжного персоналу. Якщо ця особа не є Уповноваженою особою, то останню необхідно поінформувати про будь-яку рекламацію, дослідження або відкликання.

8.2 Мають бути в наявності письмові методики, що визначають дії, які потрібно вжити в тих випадках, коли отримана рекламація щодо можливо дефектної продукції, включаючи необхідність ухвалення рішення про відкликання.

8.3 Будь-яка рекламація, що стосується дефекту продукції, має бути запротокольована з усіма подробицями і старанно досліджена. Особа, відповідальна за контроль якості, як правило, повинна брати участь у вивченні такого роду проблем.

8.4 Якщо дефект продукції виявлений або передбачається в якійсь одній серії, то обов'язково має бути прийняте рішення про перевірку інших серій, щоб встановити, чи наявний у них такий же дефект. Особливу увагу слід приділити дослідженню тих серій, що можуть містити продукцію, отриману при переробці дефектної серії.

8.5 Усі рішення і заходи, вжиті за рекламацією, необхідно запротоколювати і включити у відповідні протоколи серій.

8.6 Записи про рекламації необхідно регулярно переглядати для виявлення специфічних або повторюваних проблем, що вимагають уваги і, можливо, відкликання реалізованої продукції.

8.7 Особлива увага має бути приділена виявленню того, чи була рекламація наслідком фальсифікації.

8.8 Компетентні уповноважені органи мають бути поінформовані, якщо виробник планує дії, які є наслідком можливого порушення правил виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікованої продукції або інших серйозних проблем, пов'язаних із якістю продукції.

Відкликання

8.9 Необхідно призначити особу, відповідальну за здійснення і координацію відкликань, у підпорядкуванні в якої має перебувати достатня кількість персоналу для опрацювання з необхідною терміновістю всіх аспектів відкликань. Ця відповідальна особа, як правило, має бути незалежна від організації збуту і маркетингу. Якщо ця особа не є Уповноваженою особою, то остання обов'язково має бути поінформована про будь-яку дію щодо відкликання.

8.10 З метою організації всієї діяльності щодо відкликань мають бути розроблені письмові методики, які регулярно перевіряються і при необхідності актуалізуються.

8.11 Необхідно, щоб дії щодо відкликання могли бути початі відразу й у будь-який час.

8.12 Якщо продукцію мають намір відкликати у зв'язку з наявним або передбачуваним дефектом, то необхідно відразу поінформувати всі компетентні уповноважені органи всіх країн, у які могла бути поставлена ця продукція.

8.13 Протоколи дистрибуції мають бути легкодоступні для особи (осіб), відповідальної(их) за відкликання, і містити достатню інформацію про оптових торговців і безпосередньо замовників, які одержали продукцію (із зазначенням адреси, номерів телефону і/або факсу, що працюють цілодобово, номерів серії та кількості поставленої продукції), включаючи тих, що пов'язані з експортом продукції та постачанням зразків лікарських засобів.

8.14 Відкликану продукцію слід ідентифікувати і зберігати окремо в безпечній зоні аж до прийняття рішення про подальші дії з нею.

8.15 Має бути запротокольований весь хід подій у процесі відкликання і виданий остаточний звіт, що містить співвідношення (баланс) між поставленою і повернутою кількістю продукції.

8.16 Регулярно слід оцінювати ефективність заходів щодо відкликань.

9 САМОІНСПЕКЦІЯ

Принцип

З метою контролю відповідності принципам і виконання правил належної виробничої практики, а також пропозиції необхідних запобіжних[N] та коригувальних дій слід проводити самоінспекцію.

9.1 Приміщення, обладнання, документацію, технологічний процес, контроль якості, дистрибуцію лікарських засобів, питання, що стосуються персоналу, заходи щодо роботи з рекламаціями та щодо відкликань, а також діяльність з самоінспектування необхідно регулярно досліджувати відповідно до заздалегідь визначеної програми для перевірки їх відповідності принципам забезпечення якості.

9.2 Самоінспекцію слід проводити незалежно й докладно; її повинна(і) здійснювати компетентна(і) особа(и), призначена(і) із числа співробітників компанії. При необхідності може бути проведений незалежний аудит експертами сторонніх організацій.

9.3 Проведення всіх самоінспекцій слід протоколювати. Звіти мають містити всі спостереження, зроблені під час інспекцій, і при необхідності пропозиції запобіжних[N] та коригувальних дій. Також мають бути складені офіційні звіти про дії, проведені внаслідок інспекцій.

Частина 2
ОСНОВНІ ВИМОГИ ЩОДО ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ВИКОРИСТОВУВАНИХ ЯК ВИХІДНА СИРОВИНА

1 ВСТУП

Ця настанова була опублікована у листопаді 2000 року як додаток 18 до Настанови з GMP як свідчення прийняття у ЄС документа ICH Q7A; вона застосовувалася виробниками та інспекторатами з GMP на добровільних засадах. Стаття 46(f) Директиви 2001/83/ЕС та стаття 50(f) Директиви 2001/82/ЕС із поправками, внесеними директивами 2004/27/ЕС та 2004/28/ЕС відповідно, містить нові обов’язки власників торгових ліцензій використовувати як вихідну сировину тільки ті діючі речовини, що були вироблені з дотриманням належної виробничої практики. Надалі директиви встановлюють, що принципи належної виробничої практики для діючих речовин мають бути прийняті як детальні правила. Країни-учасниці погодилися, що текст колишнього додатка 18 має бути основою детальних правил для створення частини II Настанови з GMP.

Примітка. Цей текст з розділу «Вступ» є ідентичним щодо тексту з розділу «Introduction» частини II настанови з GMP ЄС; його наведено як повідомлення.

1.1 Мета

Призначення правил, викладених у частині 2, пов’язано з наданням керівних вказівок щодо належної виробничої практики (GMP) при виробництві діючих речовин з відповідною системою управління якістю. Частина 2 цієї настанови також призначена для допомоги в забезпеченні якості та чистоти діючих речовин відповідно до вимог, що висуваються до них.

У частині 2 цієї настанови під терміном «виробництво» розуміють усі операції щодо отримання матеріалів, виготовлення, пакування, перепакування, маркування, перемаркування, контролю якості, видачі дозволу на випуск, зберігання і розподілу діючих речовин, а також щодо відповідних контролів. Положення частини 2 цієї настанови є рекомендаціями, які необхідно виконувати, якщо не доведено, що вони непридатні, модифіковані у будь-яких відповідних додатках до цієї настанови з GMP або замінені альтернативними рішеннями, які забезпечують щонайменше еквівалентний рівень забезпечення якості.

Ця настанова з GMP в цілому не поширюється на питання охорони праці персоналу, зайнятого у виробництві, а також не порушує питань захисту навколишнього природного середовища. Контроль, що здійснюється в цьому випадку, є безпосереднім обов'язком виробника та регламентується у інших областях законодавства.

Частина 2 цієї настанови не призначена визначати вимоги щодо реєстрації або змінювати фармакопейні вимоги. Вона не зачіпає права компетентних уповноважених органів встановлювати особливі вимоги до реєстрації/подання заявок на реєстрацію стосовно діючих речовин в контексті одержання реєстраційних посвідчень/ліцензій на виробництво. Усі зобов'язання, що містяться в реєстраційних документах, мають бути виконані.

1.2 Пояснення щодо сфери застосування

Частина 2 цієї настанови застосовується до виробництва діючих речовин, що використовуються в складі лікарських препаратів для людини. Вона застосовується до виробництва стерильних діючих речовин тільки до моменту, що безпосередньо передує їх стерилізації. Процес стерилізації та обробка стерильних діючих речовин в асептичних умовах не входять у сферу дії частини 2 цієї настанови, але ці операції слід проводити відповідно до принципів та правил GMP[1], викладених у частині 1 цієї настанови, а також у додатку 1 до неї.

Частина 2 цієї настанови не поширюється на цільну донорську кров та плазму[2]. Однак частина 2 цієї настанови поширюється на діючі речовини, що одержують з використанням донорської крові або плазми як вихідної сировини. Правила частини 2 не поширюються на лікарські засоби в пакованні «ангро» *(bulk-packaged medicinal products)*. Вони застосовуються до всіх інших вихідних діючих речовин, що є об'єктом будь-яких обмежень, описаних у додатках до цієї настанови з GMP, зокрема у додатках 2, 3, 6 та 7, де містяться додаткові правила щодо певних видів діючих речовин. Додатки у подальшому будуть переглянуті, але поки що, тільки до того часу, як буде завершений перегляд, виробники можуть обирати чи користуватися частиною 1 щодо основних вимог та відповідними додатками для препаратів, що входять до сфери дії цих додатків, чи вже застосовувати частину 2.

Розділ 19 частини 2 містить правила, які стосуються лише виробництва діючих речовин, що використовуються при виробництві досліджуваних лікарських препаратів. Однак слід зазначити, що у даному випадку хоча є такі рекомендації, законодавство України не вимагає їх обов'язкового дотримання[3].

«Вихідна сировина для виробництва діючої речовини» – це вихідна сировина, проміжна продукція чи діюча речовина, яку використовують для виготовлення діючої речовини та яку як важливий фрагмент вводять у структуру діючої речовини. Вихідна сировина для виробництва діючої речовини може бути товаром – речовиною, закупленою за контрактом або торговою угодою в одного чи декількох постачальників, або може вироблятися самостійно. Вихідна сировина, як правило, має конкретні хімічні властивості та структуру.

Виробнику слід розробити та в документальній формі обгрунтувати визначення моменту, з якого починається виготовлення діючої речовини. Для процесів синтезу таким моментом є введення в технологічний процес «вихідної сировини для виробництва діючої речовини». Для інших процесів (наприклад, ферментації, екстракції, очищення тощо) таке обгрунтування слід розробляти для кожного конкретного випадку. У таблиці 1 наведені керівні вказівки щодо моменту, коли звичайно вводять в процес вихідну сировину для виробництва

---

[1] В ЄС принципи та правила GMP лікарських засобів для людини встановлені Директивою 2003/94/ЕС.

[2] В ЄС вимоги щодо взяття та випробування крові викладені детально у Директиві 2002/98/ЕС та технічних вимогах, що доповнюють цю директиву.

[3] Те ж саме стосується законодавства ЄС.

діючої речовини. Згідно з цим, починаючи з цього моменту, до стадій виробництва проміжної продукції і/або діючої речовини слід застосовувати відповідні правила GMP. Це стосується і валідації критичних стадій процесу, що впливають на якість діючої речовини. Проте слід зазначити, що факт вибору виробником певної стадії, що підлягає валідації, не обов'язково означає, що ця стадія є критичною. Керівні вказівки, наведені в частині 2 цієї настанови, як правило, слід застосовувати стосовно тих стадій, які в таблиці 1 виділено сірим кольором. Це не означає, що слід виконувати всі стадії, що наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Застосування частини 2 цієї настанови до виробництва АФІ

Тип виробництва	Застосування частини 2 цієї настанови на стадіях (виділено сірим кольором) виробництва даного типу				
Хімічне виробництво	Виробництво вихідної сировини для АФІ	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виробництво проміжної продукції	Виділення та очищення	Обробка фізичними методами та пакування
АФІ, що одержують із сировини тваринного походження	Збирання органів, біологічної рідини або тканини	Різання, перемішування і/або первинна обробка	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виділення та очищення	Обробка фізичними методами та пакування
АФІ, екстраговані із рослинної сировини	Збирання рослин	Різання та первинна екстракція (екстракції)	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виділення та очищення	Обробка фізичними методами та пакування
Рослинні екстракти, що використовують як АФІ	Збирання рослин	Різання та первинна екстракція		Подальша екстракція	Обробка фізичними методами та пакування
АФІ, що складаються з потовчених або здрібнених у порошок рослин	Збирання рослин і/або їх вирощування та збирання врожаю	Різання або здрібнення			Обробка фізичними методами та пакування
Біотехнологія: ферментація/ культивування клітин	Створення головного та робочого банку клітин	Утримання робочого банку клітин	Культивування клітин і/або ферментація	Виділення та очищення	Обробка фізичними методами та пакування
«Класична» ферментація для виготовлення АФІ	Створення банку клітин	Утримання банку клітин	Введення клітин у ферментацію	Виділення та очищення	Обробка фізичними методами та пакування

Підвищення вимог GMP

Жорсткість правил GMP при виробництві діючої речовини слід підвищувати по мірі просування процесу від початкових стадій виробництва до завершальних стадій, очищення та пакування. Обробку діючих речовин за допомогою таких фізичних методів, як гранулювання, нанесення покриття або фізичних методів зміни розмірів часток (наприклад, здрібнення, мікронізація) слід проводити відповідно до вимог частини 2 цієї настанови. Частина 2 цієї настанови з GMP не застосовується до стадій, що передують введенню речовин, визначених як «вихідна сировина для виробництва діючої речовини».

У контексті частини 2 цієї настанови часто використовуваний термін «активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)» *(«Active Pharmaceutical Ingredient (API)»)*, який слід розглядати як взаємозамінний із терміном «діюча речовина» *(«Active Substance»)*. Терміни, вжиті в частині 2 цієї настанови, та визначення позначених ними понять, які наведені в п. 2 розділу «Терміни та визначення понять», слід застосовувати тільки у контексті частини 2 цієї настанови. Для деяких таких самих термінів, що були вжиті в частині 1 цієї настанови та додатках до неї, наведені визначення в п. 1 розділу «Терміни та визначення понять», отже, їх слід застосовувати тільки у контексті частини 1 цієї настанови та додатків.

2 УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

2.1 Принципи

2.10 Забезпечення якості має бути обов'язком усіх осіб, зайнятих у виробництві.

2.11 Кожний виробник повинен розробити, документально оформити та впровадити ефективну систему управління якістю при активній участі керівного та відповідного виробничого персоналу.

2.12 Система управління якістю має охоплювати організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також діяльність, необхідну для забезпечення впевненості в тому, що АФІ відповідатиме вимогам відповідних специфікацій щодо якості та чистоти. Слід визначити й оформити документально всі види діяльності, що стосуються якості.

2.13 Необхідно мати незалежний(і) від виробничого відділу відділ (відділи) якості, який(і) виконує(ють) функції як забезпечення якості, так і контролю якості. Це можуть бути або окремі служби забезпечення якості та контролю якості, або одна особа чи група осіб залежно від розмірів і структури організації.

2.14 Необхідно точно визначити осіб, уповноважених видавати дозвіл на випуск проміжної продукції та АФІ.

2.15 На всі види діяльності, що стосуються якості, під час їх виконання слід вести протоколи.

2.16 Будь-яке відхилення від встановлених процедур слід документувати та обгрунтовувати. Необхідно проводити розслідування критичних відхилень, а також документувати це розслідування і зроблені висновки.

2.17 Матеріали не можуть бути дозволені до випуску чи використання до отримання задовільного висновку за результатами оцінки, проведеної відділом (відділами) якості, якщо на підприємстві не існує відповідних систем, що дозволяють таке використання (наприклад, випуск у статусі карантину, як описано в п. 10.20 частини 2, або використання сировини чи проміжної продукції, що чекають завершення процедури оцінки).

2.18 Мають бути процедури своєчасного сповіщення відповідальних керівних осіб про інспекції уповноважених органів, серйозні недоліки щодо дотримання правил GMP, дефекти продукції та вживання відповідних заходів (наприклад, про рекламації стосовно якості, відкликання, дії уповноважених

органів і т. ін.).

2.19 Щоб зробити досягнення мети якості реальним, має бути всебічно розроблена та коректно впроваджена система якості, що включає належну виробничу практику, контроль якості та управління ризиками для якості.

2.2 Управління ризиками для якості

2.20 Управління ризиками для якості є систематичним процесом для загальної оцінки, контролю, передачі інформації, а також огляду ризиків для якості діючої речовини. Його можна застосовувати як перспективно так і ретроспективно.

2.21 Система управління ризиками для якості має гарантувати, що

- оцінювання ризиків для якості базується на наукових знаннях, досвіді щодо процесу та, врешті решт, пов’язане із захистом пацієнта через зв’язок із користувачем діючої речовини;
- рівень зусиль, формалізму та документування процесу управління ризиками для якості є відповідним рівню ризиків.

Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна також знайти в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)».

2.3 Обов'язки відділу (відділів) якості

2.30 Відділ (відділи) якості має (мають) бути залучений(і) до вирішення всіх питань, що стосуються якості.

2.31 Відділ (відділи) якості має (мають) перевіряти та схвалювати всі відповідні документи, пов'язані з якістю.

2.32 Основні обов'язки незалежного(их) відділу (відділів) якості не підлягають передачі іншим службам. Ці обов'язки мають бути наведені в письмовій формі та включати наступне (але не обов'язково обмежуватися цим):

1 Видача дозволу на випуск або відбракування всіх АФІ. Видача дозволу на випуск проміжної продукції, призначеної для використання поза сферою контролю компанії-виробника (підприємства-виробника[N]).

2 Створення системи видачі дозволу на випуск (використання[N]) або відбракування сировини, проміжної продукції, матеріалів для пакування та маркування.

3 Перевірка заповнених протоколів виробництва серії та протоколів лабораторного контролю щодо критичних стадій процесу перед видачею дозволу на випуск АФІ для дистрибуції.

4 Забезпечення розслідування причин критичних відхилень і їх усунення.

5 Затвердження всіх специфікацій і основних виробничих інструкцій.

6 Затвердження всіх процедур, що можуть впливати на якість проміжної продукції чи АФІ.

7 Забезпечення проведення внутрішніх аудитів (самоінспекцій).

8 Затвердження виробників за контрактом проміжної продукції та АФІ.

9 Затвердження змін, що потенційно можуть вплинути на якість проміжної продукції чи АФІ.

10 Перевірка та затвердження протоколів і звітів з валідації.

11 Забезпечення проведення розслідування та прийняття рішень щодо рекламацій, пов'язаних із якістю.

12 Забезпечення використання ефективних систем технічного обслуговування та калібрування критичного обладнання.

13 Забезпечення відповідних випробувань матеріалів, а також документування результатів.

14 Забезпечення наявності даних про стабільність для підтвердження встановлюваних дат проведення повторних випробувань або закінчення термінів придатності, а також умов зберігання АФІ і/або проміжної продукції в тих випадках, коли це доцільно.

15 Проведення перевірок якості продукції (згідно з вказівками, наведеними в п. 2.5 частини 2 цієї настанови).

2.4 Обов'язки щодо виробничої діяльності

Обов'язки щодо виробничої діяльності мають бути представлені в письмовій формі та включати наступне (але не обов'язково обмежуватися цим):

1 Підготовка, перевірка, затвердження та розподіл інструкцій з виробництва проміжної продукції чи АФІ відповідно до письмових методик.

2 Виготовлення АФІ та, за необхідності, проміжної продукції відповідно до заздалегідь затверджених інструкцій.

3 Перевірка всіх протоколів виробництва серій і забезпечення їх заповнення та підписання.

4 Забезпечення обов’язкового складання повідомлень про всі відхилення від технологічного процесу та проведення їх оцінки, а також розслідування всіх критичних відхилень і протоколювання отриманих висновків.

5 Забезпечення чистоти виробничих технічних засобів і, за необхідності, їх дезинфекції.

6 Забезпечення виконання необхідних калібрувань, а також ведення і зберігання протоколів.

7 Забезпечення обслуговування приміщень і обладнання, а також ведення і зберігання протоколів.

8 Забезпечення перевірки і затвердження протоколів валідації та звітів.

9 Оцінка запропонованих змін щодо продукції, процесу чи обладнання.

10 Забезпечення кваліфікації нових і, за необхідності, модернізованих технічних засобів та обладнання.

2.5 Внутрішні аудити (самоінспекція)

2.50 Для підтвердження відповідності принципам GMP щодо АФІ необхідно регулярно проводити внутрішні аудити згідно із затвердженим графіком.

2.51 Результати аудитів, а також коригувальні і/або запобіжні[N] дії слід документувати та доводити до відома відповідальних керівників підприємства. Узгоджені коригувальні і/або запобіжні[N] дії слід виконувати своєчасно і ефективно.

2.6 Перевірка якості продукції

2.60 Необхідно проводити регулярні перевірки якості АФІ з метою підтвердження постійності процесу. Подібні перевірки, як правило, слід проводити і документувати щорічно; вони мають включати щонайменше наступне:

– огляд критичних етапів контролю в процесі виробництва та критичних результатів випробувань АФІ;

– огляд усіх серій, що не відповідають затвердженим специфікаціям;

– огляд усіх критичних відхилень або невідповідностей і пов'язаних із ними розслідувань;

– огляд будь-яких змін, внесених у процеси або аналітичні методи;

– огляд результатів виконання програми контролю стабільності;

– огляд усіх повернень, рекламацій і відкликань, пов'язаних з якістю;

– огляд адекватності коригувальних і/або запобіжних[N] дій.

2.61 Необхідно проаналізувати результати такої перевірки й оцінити, чи слід вжити коригувальну і/або запобіжну[N] дію або провести ревалідацію. Причини проведення такої коригувальної і/або запобіжної[N] дії мають бути задокументовані. Узгоджені коригувальні і/або запобіжні[N] дії слід здійснювати своєчасно й ефективно.

3 ПЕРСОНАЛ

3.1 Кваліфікація персоналу

3.10 Необхідно, щоб була достатня кількість персоналу, який має відповідну освіту, підготовку і/або практичний досвід для здійснення виробництва проміжної продукції та АФІ, а також нагляду за їх виробництвом.

3.11 Обов'язки всього персоналу, зайнятого у виробництві проміжної продукції та АФІ, мають бути точно визначені та викладені в письмовій формі.

3.12 Необхідно регулярно проводити навчання персоналу силами кваліфікованих фахівців, зокрема, з питань, пов'язаних із конкретними операціями, що виконуються співробітником, а також із вимогами GMP, що стосуються функціональних обов'язків співробітника. Слід вести протоколи навчання та періодично його оцінювати.

3.2 Гігієнічні вимоги до персоналу

3.20 Персонал повинен дотримуватися санітарних норм і не мати шкідливих звичок.

3.21 Персонал повинен носити чистий і придатний для роботи одяг, який при необхідності слід міняти. Щоб захистити проміжну продукцію і АФІ від контамінації, слід використовувати за необхідності додатковий захисний одяг, що закриває голову, обличчя, руки та кисті рук.

3.22 Персонал повинен уникати безпосереднього контакту з проміжною продукцією чи АФІ.

3.23 Курити, пити, жувати, вживати їжу та зберігати харчові продукти допускається лише в спеціально призначених зонах, відокремлених від вироб-

ничих зон.

3.24 При наявності у співробітників інфекційних захворювань або відкритих ушкоджень на незахищених ділянках поверхні тіла, їх слід звільнити від участі в роботі, оскільки при цьому якість АФІ зазнає ризику. Будь-яку особу з явними ознаками захворювання або відкритими ушкодженнями шкіри (за результатами медичного обстеження або спостереження) слід звільнити від робіт, при виконанні яких стан її здоров'я може несприятливо вплинути на якість АФІ, доти, доки її стан не поліпшиться, або кваліфікований медичний персонал не встановить, що участь співробітника у виробництві не буде піддавати ризику безпеку чи якість АФІ.

3.3 Консультанти

3.30 Консультанти, які надають рекомендації з виробництва та контролю проміжної продукції чи АФІ, повинні мати достатній рівень освіти, підготовки, практичний досвід чи будь-яке їх поєднання для того, щоб консультувати з питань, для вирішення яких їх запросили.

3.31 Необхідно вести протоколи із зазначенням імені, адреси та кваліфікації консультантів, а також типу послуг, що надаються ними.

4 БУДІВЛІ ТА ПРИМІЩЕННЯ

4.1 Проектування і будівництво

4.10 Будівлі та приміщення, що використовуються при виробництві проміжної продукції та АФІ, слід розташовувати, проектувати і споруджувати таким чином, щоб забезпечити можливість їх очищення, обслуговування та функціонування відповідно до типу і стадії виробництва. Приміщення слід проектувати таким чином, щоб звести до мінімуму можливу контамінацію. Якщо встановлені специфікації щодо мікробіологічних показників проміжної продукції чи АФІ, приміщення слід проектувати таким чином, щоб обмежити ризик небажаної мікробіологічної контамінації.

4.11 Будівлі та приміщення мають бути достатньо просторими для правильного розташування обладнання та матеріалів, щоб запобігти переплутуванню і контамінації.

4.12 Якщо обладнання (наприклад, закриті чи ізольовані системи) забезпечує надійний захист матеріалу, то воно може бути розташоване поза приміщенням.

4.13 Переміщення матеріалів і пересування персоналу в будівлі та приміщеннях має бути передбачене таким чином, щоб запобігти переплутуванню чи контамінації.

4.14 Слід визначити конкретні зони або інші системи контролю для наступних видів діяльності:

– отримання, ідентифікація, відбір проб і карантин матеріалів, що надходять, до видачі дозволу на випуск (використання^{N}) або до відбракування;

– зберігання проміжної продукції та АФІ в статусі карантину до видачі

дозволу на випуск (використання[N]) або до відбракування;

– відбір проб проміжної продукції та АФІ;

– зберігання відбракованих матеріалів до звільнення від них (наприклад, повернення, повторної обробки або знищення);

– зберігання матеріалів, які дозволені до випуску (використання[N]);

– технологічні операції;

– операції з пакування і маркування;

– лабораторні роботи.

4.15 Необхідно передбачити наявність адекватних і чистих приміщень для обладнання гігієнічних і туалетних кімнат. У таких приміщеннях має бути гаряча та холодна вода, мило чи миючий засіб, повітряні сушарки чи одноразові рушники. Приміщення для миття і туалетні кімнати мають бути відокремлені від виробничих зон, але легкодоступні. За необхідності слід забезпечити наявність приміщень для душових і/або роздягалень.

4.16 Лабораторні зони/роботи слід, як правило, відокремлювати від виробничих зон. Деякі лабораторні зони, зокрема зони, що використовуються для контролю в процесі виробництва, можна розміщувати у виробничих зонах за умови, що операції технологічного процесу не впливають несприятливо на точність лабораторних вимірювань, а лабораторні роботи не впливають несприятливо на технологічний процес, проміжну продукцію чи АФІ.

4.2 Системи постачання

4.20 Усі системи постачання, що можуть вплинути на якість продукції (наприклад, пара, гази, стиснуте повітря, а також системи нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря), мають пройти кваліфікацію; їх слід відповідним чином контролювати та вживати заходів, якщо перевищені допустимі межі. Мають бути наявні креслення цих систем постачання.

4.21 За необхідності мають бути наявні відповідні системи вентиляції та фільтрації повітря, а також витяжні пристрої. Ці системи мають бути спроектовані та сконструйовані таким чином, щоб звести до мінімуму ризик контамінації та перехресної контамінації; вони також мають бути забезпечені обладнанням для контролю тиску повітря, наявності мікроорганізмів (якщо це необхідно), запиленості, вологості й температури, якщо це потрібно для цієї стадії виробництва. Особливу увагу слід приділити зонам, в яких АФІ зазнають впливу навколишнього середовища.

4.22 Якщо повітря рециркулює у виробничих зонах, необхідно вжити заходів для контролю ризику контамінації та перехресної контамінації.

4.23 Стаціонарний трубопровід слід належним чином ідентифікувати. Це можна зробити за допомогою позначення окремих трубопроводів, відповідної документації, систем комп'ютерного контролю або іншими способами. Труби слід розташовувати таким чином, щоб уникнути ризику контамінації проміжної продукції чи АФІ.

4.24 Необхідно, щоб стоки мали адекватні розміри і були забезпечені системою повітряного затвора або, якщо це потрібно, пристроєм для запобігання зворотному потоку.

4.3 Вода

4.30 Вода, що використовується у виробництві АФІ, має бути придатною для застосування відповідно до передбачуваного призначення. Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»[N].

4.31 Якщо немає інших зазначень, вода, що використовується в технологічному процесі, має, як мінімум, відповідати вимогам настанови ВООЗ з якості питної води[1].

4.32 Якщо норми для питної води недостатні для забезпечення якості АФІ і необхідні суворіші специфікації хімічної та мікробіологічної якості води, слід встановити відповідні специфікації щодо фізичних/хімічних властивостей, загальної кількості мікроорганізмів, недопустимих мікроорганізмів і/або ендотоксинів.

4.33 Якщо виробник піддає воду, що використовується у виробництві, спеціальній обробці для досягнення певної якості, то процес обробки має пройти валідацію; його слід контролювати з урахуванням відповідних меж.

4.34 Якщо виробник нестерильного АФІ має намір використати свою продукцію для подальшого виробництва стерильного лікарського препарату або стверджує, що його продукція придатна для отримання стерильного лікарського препарату, то воду, що використовується на останніх стадіях виділення та очищення, слід піддавати моніторингу і контролювати щодо загальної кількості мікроорганізмів, недопустимих мікроорганізмів і ендотоксинів.

4.4 Локалізація

4.40 Виготовлення сенсибілізуючих речовин, таких, як пеніциліни або цефалоспорини, слід здійснювати в спеціально призначених для цього виробничих зонах, які можуть включати приміщення, обладнання для обробки повітря і технологічне обладнання.

4.41 Спеціально призначені виробничі зони мають бути передбачені також для речовин з інфікуючими властивостями, з високою фармакологічною активністю або токсичністю (наприклад, певні стероїди або цитотоксичні протипухлинні засоби) за винятком тих випадків, коли встановлені та здійснюються валідовані процедури інактивації і/або очищення.

4.42 Слід розробити і запровадити відповідні заходи для запобігання перехресній контамінації з боку персоналу, матеріалів і т. ін., що переміщуються з однієї спеціалізованої зони в іншу.

4.43 Будь-які технологічні операції (включаючи зважування, здрібнення або пакування) із високотоксичними нефармацевтичними речовинами, такими, як гербіциди і пестициди, не слід проводити в тих же будівлях і/або на тому ж обладнанні, які використовують для виготовлення АФІ. Роботу з такими висо-

[1] Див. розділ «Нормативні посилання».

котоксичними нефармацевтичними речовинами та їх зберігання слід здійснювати окремо від АФІ.

4.5 Освітлення

4.50 У всіх зонах має бути забезпечене відповідне освітлення для того, щоб проводити очищення, технічне обслуговування та належне виконання операцій.

4.6 Стічні води і відходи

4.60 Стічні води, відходи та інше сміття (наприклад, тверді, рідкі й газоподібні побічні продукти виробництва) всередині та поза будівлями, а також на безпосередньо прилеглій території слід видаляти своєчасно, забезпечуючи безпеку і дотримуючись санітарно-гігієнічних норм. Контейнери для сміття і/або стічні труби мають бути чітко ідентифіковані.

4.7 Санітарна обробка та технічне обслуговування

4.70 Будівлі, що використовуються при виробництві проміжної продукції та АФІ, слід належним чином обслуговувати, ремонтувати й утримувати в чистоті.

4.71 Слід розробити письмові методики, в яких зазначити осіб, відповідальних за санітарію, навести графіки проведення очищення, перелік методів, обладнання і матеріалів, що використовуються при очищенні будівель і приміщень.

4.72 За необхідності слід також розробити письмові методики з використання відповідних родентицидів, інсектицидів, фунгіцидів, фумігантів і засобів для очищення та санітарної обробки, щоб уникнути контамінації обладнання, сировини, пакувальних і маркувальних матеріалів, проміжної продукції та АФІ.

5 ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБЛАДНАННЯ

5.1 Проектування та конструкція

5.10 Обладнання, що використовується при виробництві проміжної продукції та АФІ, має бути належним чином спроектоване, мати відповідні розміри і розташовуватися відповідно до свого призначення і таким чином, щоб персонал міг здійснювати очищення, санітарну обробку (за необхідності) і технічне обслуговування.

5.11 Обладнання має бути сконструйоване таким чином, щоб поверхні, які контактують із сировиною, проміжною продукцією чи АФІ, не змінювали якість проміжної продукції та АФІ понад межі, встановлені в офіційних або інших специфікаціях.

5.12 Технологічне обладнання слід використовувати лише в межах встановленого при його кваліфікації робочого діапазону.

5.13 Основне обладнання (наприклад, реактори, ємності для зберігання) і стаціонарні технологічні лінії, що використовуються під час виготовлення проміжної продукції чи АФІ, слід відповідним чином ідентифікувати.

5.14 Будь-які речовини, необхідні для функціонування обладнання, такі,

як мастила, рідини для нагрівання або холодагенти, мають не контактувати з проміжною продукцією чи АФІ, щоб не змінювати їх якість понад межі, встановлені в офіційних або інших специфікаціях. Слід провести оцінку будь-яких відхилень від цього правила, щоб пересвідчитися у відсутності небажаного впливу, який міг би спричинити непридатність матеріалу для використання. При можливості слід використовувати мастила і масла харчової якості.

5.15 При можливості слід використовувати закрите обладнання або обладнання, що герметично закривається. Якщо використовується відкрите обладнання або його відкривають, необхідно вжити застережних заходів, щоб звести до мінімуму ризик контамінації.

5.16 Необхідно зберігати комплект креслень обладнання, що використовується, а також критичних установок (наприклад, оснащення обладнання приладами і системами постачання).

5.2 Технічне обслуговування і очищення обладнання

5.20 Слід встановити графіки й процедури (із призначенням відповідальних осіб) проведення профілактичного технічного обслуговування обладнання.

5.21 Необхідно розробити письмові методики очищення обладнання і подальшого отримання дозволу на його використання при виробництві проміжної продукції та АФІ. Процедури очищення мають бути описані досить детально, щоб оператори могли проводити очищення обладнання будь-якого типу відтворюваним та ефективним способом. Ці методики мають включати:

– призначення особи, відповідальної за очищення обладнання;

– графіки очищення, включаючи (за необхідності) графіки санітарної обробки;

– повний опис методів і матеріалів, включаючи розведення миючих засобів, що використовуються для очищення обладнання;

– інструкції з розбирання і збирання кожної (за необхідності) одиниці обладнання для забезпечення належного очищення;

– інструкції з видалення або затушовування маркування попередньої серії;

– інструкції із захисту чистого обладнання від контамінації перед його використанням;

– інспектування обладнання щодо чистоти безпосередньо перед використанням, якщо це практично можливо;

– встановлення (за необхідності) максимального проміжку часу між завершенням процесу й очищенням обладнання.

5.22 Обладнання і приладдя слід очищати, зберігати і при необхідності піддавати санітарній обробці або стерилізувати для запобігання контамінації або перенесенню матеріалу, які можуть змінити якість проміжної продукції та АФІ понад межі, встановлені в офіційних або інших специфікаціях.

5.23 Якщо обладнання призначене для безперервного технологічного процесу або для виробництва на основі принципу проведення кампаній послідовних серій однієї і тієї ж проміжної продукції або одного й того ж АФІ, очищення обладнання слід проводити через певні проміжки часу, щоб уникнути

накопичення і перенесення забруднювальних речовин (наприклад, продуктів розкладу або недопустимої кількості мікроорганізмів).

5.24 Неспеціалізоване обладнання в проміжках між виготовленням різних речовин слід очищати, щоб уникнути перехресної контамінації.

5.25 Слід встановити й обгрунтувати критерії прийнятності щодо залишків, а також вибору процедур очищення та миючих засобів.

5.26 Обладнання має бути чітко ідентифіковане щодо його вмісту і статусу чистоти за допомогою відповідних засобів.

5.3 Калібрування

5.30 Прилади для зважування, апаратура для регулювання і контролю, а також вимірювальне та випробувальне обладнання, яке є критичним для забезпечення якості проміжної продукції чи АФІ, слід калібрувати відповідно до письмових методик і встановленого графіка.

5.31 Калібрування обладнання слід проводити з використанням стандартів, порівнянних із сертифікованими стандартами, якщо такі є.

5.32 Необхідно вести протоколи таких калібрувань.

5.33 Слід знати і мати можливість перевірити поточний стан критичного обладнання щодо калібрування.

5.34 Не слід використовувати прилади, що не відповідають калібрувальним критеріям.

5.35 Причини відхилення від затверджених стандартів калібрування для критичних приладів необхідно розслідувати, щоб визначити можливість їх впливу на якість проміжної продукції та АФІ, вироблених із використанням цього обладнання після його останнього успішного калібрування.

5.4 Комп’ютеризовані системи

5.40 Комп’ютеризовані системи, що відносяться до GMP, підлягають валідації. Глибина і масштаб валідації залежать від різноманітності, складності та критичності застосування комп'ютерів.

5.41 Належні кваліфікація монтажу та кваліфікація функціонування мають продемонструвати придатність комп'ютерного обладнання та програмного забезпечення для виконання поставлених завдань.

5.42 Наявне в продажу програмне забезпечення, яке було кваліфіковане, не вимагає проведення випробувань того ж рівня. Якщо існуюча система не пройшла валідацію під час установки, за наявності відповідної документації можна провести ретроспективну валідацію.

5.43 Необхідно, щоб комп’ютеризовані системи мали достатній рівень контролю для запобігання несанкціонованому доступу або зміні даних. Слід передбачити можливість контролю для запобігання помилкам у даних (наприклад, система вимикається і дані не зберігаються). Слід вести протокол, що містить інформацію про будь-які зміни даних, про попереднє введення даних, про особу, яка внесла зміну, а також про дату і час внесення зміни.

5.44 Необхідно мати письмові методики щодо експлуатації та технічного обслуговування комп'ютеризованих систем.

5.45 Якщо критичні дані вводять вручну, слід передбачити додаткову перевірку точності їх введення. Це може зробити другий оператор або сама система.

5.46 Інциденти, пов'язані з комп'ютеризованими системами, які можуть вплинути на якість проміжної продукції чи АФІ, на достовірність записів або результатів випробувань, слід протоколювати і розслідувати.

5.47 Зміни в комп'ютеризованих системах слід здійснювати відповідно до методик внесення змін, офіційно їх санкціонувати, документувати і випробовувати. Слід зберігати протоколи всіх змін, включаючи модифікацію та удосконалення комп'ютерного обладнання, програмного забезпечення та інших критичних компонентів системи. Ці протоколи мають бути доказом того, що система підтримується у валідованому стані.

5.48 Якщо збій або поломка системи призводить до постійної втрати записів, слід передбачити систему дублювання інформації. У всіх комп'ютеризованих системах мають бути передбачені засоби, що забезпечують захист даних.

5.49 У доповнення до комп'ютерної системи допускається запис даних іншим способом.

6 ДОКУМЕНТАЦІЯ І ПРОТОКОЛИ

6.1. Система документації та специфікації

6.10 Усі документи, що стосуються виробництва проміжної продукції чи АФІ, слід складати, перевіряти, затверджувати та розповсюджувати відповідно до письмових методик. Такі документи можуть бути викладені на папері або представлені в електронному вигляді.

6.11 Видачу, перегляд, заміну або вилучення всієї документації слід контролювати, забезпечуючи простежуваність історії переглядів.

6.12 Слід розробити методику збереження всіх відповідних документів (наприклад, звітів з розробки, звітів з масштабування, звітів з передачі технологій, звітів з валідації процесу, протоколів навчання, протоколів виробництва, протоколів контролю та протоколів розподілу). Необхідно зазначити терміни зберігання цих документів.

6.13 Усі протоколи виробництва, контролю та дистрибуції слід зберігати не менше одного року після закінчення терміну придатності серії. Протоколи, що містять дані повторних випробувань АФІ, слід зберігати не менше трьох років після повної реалізації серії.

6.14 Якщо в протоколи вносять записи, то їх слід виконувати незмиваним чорнилом у спеціально передбачених для цього місцях відразу ж після виконання операцій; особа, що зробила запис, повинна бути ідентифікована. Виправлення в записах мають бути датовані і підписані; вони мають не перешкоджати читанню запису в його первинному вигляді.

6.15 Протягом періоду зберігання оригінали або копії протоколів мають бути легкодоступні на підприємстві, де здійснювалися роботи, описані в цих протоколах. Допускається також швидке отримання протоколів з інших місць зберігання за допомогою електронних або інших засобів.

6.16 Специфікації, інструкції, методики та протоколи можна зберігати

або в оригіналі, або у вигляді копій, таких, як фотокопії, мікрофільми, мікрофіші або інші форми точного відтворення оригінальних записів. Якщо використовувалися методи зменшення оригіналу, наприклад, мікрофільмування або електронні протоколи, то необхідно мати відповідне обладнання для пошуку, а також засоби для виготовлення друкарських копій.

6.17 Необхідно розробити та документувати специфікації на сировину, проміжну продукцію (за необхідності), АФІ та матеріали для маркування та пакування. Додатково можуть знадобитися специфікації на деякі інші матеріали, такі, як допоміжні речовини і матеріали, прокладки або інші матеріали, що використовуються під час виготовлення проміжної продукції чи АФІ, які можуть бути критичними для якості. Слід встановити та задокументувати критерії прийнятності для контролю в процесі виробництва.

6.18 Якщо використовуються електронні підписи на документах, то вони мають бути достовірними та забезпеченими захистом.

6.2 Протокол очищення та використання обладнання

6.20 У протоколах використання, очищення, санітарної обробки і/або стерилізації, а також технічного обслуговування основного обладнання мають бути зазначені: дата, час (за необхідності), назва продукції, номер кожної серії, яку обробляли на обладнанні, а також особа, яка проводила очищення та технічне обслуговування.

6.21 Якщо обладнання призначене для виробництва одного найменування проміжної продукції чи АФІ, серії якого виробляють у певній послідовності, то немає необхідності вести окремі протоколи для обладнання. У разі використання спеціально призначеного обладнання протоколи очищення, технічного обслуговування та експлуатації можуть бути або частиною протоколу серії, або окремим документом.

6.3 Протоколи щодо сировини, проміжної продукції, матеріалів для маркування і пакування АФІ

6.30 Необхідно вести протоколи, в яких зазначені:

– назва виробника, ідентифікація і кількість кожного постачання кожної серії сировини, проміжної продукції або матеріалів для маркування чи пакування АФІ; назва постачальника; контрольний номер (номери) постачальника (якщо відомий) або інший ідентифікаційний номер; номер, наданий при отриманні, і дата отримання;

– результати всіх проведених випробувань або перевірок і зроблені на їх підставі висновки;

– документи, в яких простежується використання матеріалів;

– документація з оцінки та перевірки матеріалів для маркування і пакування АФІ на відповідність встановленим специфікаціям;

– остаточне рішення щодо забракованої сировини, проміжної продукції або матеріалів для маркування і пакування АФІ.

6.31 Слід зберігати зразки етикеток (затверджені) для порівняння з виданими етикетками.

6.4 Основні виробничі інструкції (основні протоколи виробництва і контролю)

6.40 Для забезпечення однорідності від серії до серії необхідно, щоб основні виробничі інструкції для кожного виду проміжної продукції та АФІ були підготовлені, датовані й підписані однією особою, а також перевірені, датовані й підписані незалежною особою з відділу якості.

6.41 Основні виробничі інструкції мають включати:

– найменування проміжної продукції або АФІ, що випускається, а також за необхідності ідентифікаційний код документа;

– повний перелік сировини та проміжної продукції із зазначенням найменувань або кодів, досить специфічних для того, щоб можна було визначити будь-які спеціальні характеристики якості;

– точне зазначення кількості або відносної кількості кожного найменування сировини або проміжної продукції, що використовуються, із зазначенням одиниць вимірювання. Якщо така кількість не є фіксованою, то необхідно навести розрахунок для кожного розміру серії або режиму технологічного процесу. Слід наводити відхилення від зазначених кількостей, якщо вони обгрунтовані;

– місце проведення технологічного процесу й основне технологічне обладнання, що при цьому використовується;

– докладні виробничі інструкції, в тому числі:

- послідовність, якої необхідно дотримуватися;
- діапазони параметрів процесу, що використовуються;
- інструкції з відбору проб і контролю в процесі виробництва із зазначенням критеріїв прийнятності, коли це необхідно;
- граничні терміни завершення окремих стадій технологічного процесу і/або всього процесу в цілому, коли це необхідно;
- очікувані діапазони виходу продукції на відповідних стадіях процесу або в певний час;

– особливі вказівки та застережні заходи, яких слід дотримуватися, або відповідні перехресні посилання на них, коли це необхідно;

– інструкції зі зберігання проміжної продукції чи АФІ для забезпечення їх придатності до використання, включаючи матеріали для маркування та пакування, а також особливі умови зберігання із зазначенням термінів, коли це доцільно.

6.5 Протоколи виробництва серій (протоколи виробництва і контролю серій)

6.50 Протоколи виробництва серій мають бути підготовлені для кожної проміжної продукції та АФІ і включати повну інформацію про виготовлення і контроль кожної серії. Перед видачею протокол виробництва серії слід перевіряти, щоб пересвідчитися, що він являє собою правильну версію і читабельне точне відтворення відповідної основної виробничої інструкції. Якщо протокол

виробництва серії складений на підставі окремої частини основного документа, то такий документ має містити посилання на діючу основну виробничу інструкцію, що використовується.

6.51 Такі протоколи мають бути пронумеровані із зазначенням конкретного номера серії або ідентифікаційного номера, датовані та підписані при видачі. При безперервному виробництві код продукції, а також дата і час випуску можуть служити унікальним ідентифікатором до присвоєння остаточного номера.

6.52 Інформація про завершення кожної важливої стадії в протоколах виробництва серій (протоколи виробництва та контролю) має включати:

– дату і, якщо необхідно, час;

– зазначення основного обладнання, що використовують (наприклад, реакторів, сушарок, млинів і т. ін.);

– специфічну ідентифікацію кожної серії, включаючи масу, одиниці вимірювання, номери серій сировини, проміжної продукції або будь-яких матеріалів, що пройшли повторну обробку в ході виробництва;

– зареєстровані фактичні результати щодо критичних параметрів процесу;

– дані про будь-які проведені відбори проб;

– підписи осіб, що виконували кожну критичну стадію при роботі, а також здійснювали безпосередній нагляд або перевірку;

– результати випробувань у процесі виробництва та лабораторних випробувань;

– фактичний вихід на відповідних стадіях або в певний час;

– опис пакування та маркування для проміжної продукції чи АФІ;

– зразок етикетки для АФІ чи проміжної продукції, якщо остання виготовлена для продажу;

– будь-яке помічене відхилення, його оцінку, інформацію про проведене дослідження (за необхідності) або посилання на таке дослідження, якщо відповідні документи зберігають окремо;

– результати контролю при видачі дозволу на випуск.

6.53 Мають бути розроблені письмові методики, яких необхідно дотримуватися при розслідуванні критичних відхилень або при невідповідності серій проміжної продукції чи АФІ їх специфікаціям. Таке розслідування має поширюватися і на інші серії, яких могли б стосуватися ці невідповідності або відхилення.

6.6 Протоколи лабораторного контролю

6.60 Протоколи лабораторного контролю мають включати повну інформацію про дані, отримані в ході всіх випробувань, проведених для підтвердження відповідності встановленим специфікаціям і стандартам, включаючи дослідження та кількісні визначення, а саме:

– опис зразків, отриманих для проведення випробування, включаючи назву матеріалу або джерела, номер серії або інший характерний код, дату відбору проби і, за необхідності, кількість зразка, наданого для проведення випробувань, і дату його отримання;

– опис кожного методу випробувань, що використовується, або посилання;

– зазначення маси або міри зразка, що використовується для кожного випробування, відповідно до описаного методу; дані щодо приготування і випробування стандартних зразків, реактивів і стандартних розчинів або відповідні перехресні посилання;

– повні записи всіх необроблених даних, що отримуються в ході кожного випробування, у доповнення до графіків, таблиць і спектрів, отриманих за допомогою лабораторних приладів, належним чином ідентифіковані для конкретного матеріалу та серії, що випробовуються;

– протокол усіх розрахунків, виконаних у зв'язку з проведенням випробування, включаючи, наприклад, одиниці вимірювання, коефіцієнти перерахунку та коефіцієнти еквівалентності;

– виклад результатів випробувань та їх відповідність встановленим критеріям прийнятності;

– підпис особи, яка проводила кожне випробування, і дати їх проведення;

– дату і підпис другої особи, які свідчать, що оригінали протоколів були перевірені щодо точності, повноти та відповідності встановленим стандартам.

6.61 Слід також вести повні протоколи для:

– будь-яких змін встановлених аналітичних методів;

– періодичного калібрування лабораторного обладнання, апаратів, вимірювальних приладів і реєструючих пристроїв;

– усіх випробувань АФІ на стабільність;

– розслідування випадків невідповідності специфікаціям.

6.7 Огляд протоколів виробництва серій

6.70 Мають бути розроблені письмові методики, яких необхідно дотримуватися при огляді та затвердженні протоколів виробництва і лабораторного контролю серій, включаючи пакування та маркування, для визначення відповідності проміжної продукції чи АФІ встановленим специфікаціям перед видачею дозволу на випуск серії або перед її дистрибуцією.

6.71 Протоколи виробництва серій і протоколи лабораторного контролю на критичних стадіях процесу підлягають перевірці та затвердженню відділом (відділами) якості перед видачею дозволу на випуск або перед дистрибуцією кожної серії АФІ. Протоколи виробництва та лабораторного контролю для некритичних стадій процесу можуть бути перевірені кваліфікованим персоналом виробничого відділу або інших підрозділів відповідно до методик, затверджених відділом (відділами) якості.

6.72 Усі звіти про відхилення, дослідження та невідповідність специфікаціям слід оцінювати в процесі огляду протоколу серії перед видачею дозволу на випуск цієї серії.

6.73 Відділ (відділи) якості може (можуть) передавати виробничому відділу обов'язки та повноваження щодо видачі дозволу на використання проміжної продукції за винятком тих випадків, коли продукція призначена для постачання за межі сфери контролю компанії-виробника (підприємства-виробника[N]).

7 УПРАВЛІННЯ МАТЕРІАЛАМИ

7.1 Загальний контроль

7.10 Мають бути в наявності письмові методики, що описують отримання, ідентифікацію, поміщення в карантин, зберігання, обіг, проведення випробувань, а також схвалення або відбраковування матеріалів.

7.11 Виробникам проміжної продукції і/або АФІ слід мати систему оцінки постачальників критичних матеріалів.

7.12 Матеріали слід придбавати відповідно до узгоджених специфікацій; їх постачальник або постачальники мають бути затверджені відділом (відділами) якості.

7.13 Якщо постачальник критичного матеріалу не є його виробником, то виробнику проміжної продукції і/або АФІ слід знати назву й адресу виробника цього матеріалу.

7.14 Зміну джерела постачання критичної сировини слід проводити відповідно до вказівок, наведених у розділі 13 частини 2 («Контроль змін»).

7.2 Отримання і карантин

7.20 При отриманні та перед прийманням кожний контейнер з матеріалами або групу контейнерів обстежують візуально щодо правильності маркування (включаючи порівняння назви, використаної постачальником, і назви, що присвоюється на місці, якщо вони різні) і наявності пошкоджень контейнера, пошкоджених пломб, слідів злому або забруднення. Матеріали слід тримати в карантині до відбору проб, дослідження або проведення випробувань і до отримання дозволу на їх використання.

7.21 Перш, ніж змішувати матеріали, що надійшли, із наявними запасами (наприклад, розчинниками або запасами в накопичувальних бункерах), їх слід ідентифікувати як такі, що відповідають вимогам до цих матеріалів, пройшли необхідне випробування та дозволені для використання. Необхідно передбачити процедури із запобігання помилковому розвантаженню матеріалів, що надійшли, у наявний запас.

7.22 Якщо поставки ангро *(bulk deliveries)* здійснюються в неспеціалізованих ємностях, то необхідно гарантувати, що ці ємності не є джерелом перехресної контамінації. Така гарантія забезпечується одним або кількома заходами, а саме:

– наявністю сертифіката очищення;

– випробуванням на наявність слідів домішок;

– аудитом постачальника.

7.23 Великі контейнери для зберігання та трубопроводи, що їх обслуговують, лінії заповнення і розвантаження слід належним чином ідентифікувати.

7.24 Кожний контейнер або групу контейнерів з матеріалами (серією матеріалу) слід ідентифікувати за допомогою характерного коду, номера серії або номера накладної при отриманні. Цей номер слід використовувати при реєстрації місцезнаходження кожної серії. Має бути система ідентифікації статусу ко-

жної серії.

7.3 Відбір проб і випробування матеріалів, що надійшли для виробництва

7.30 Слід провести хоча б одне випробування, щоб підтвердити ідентичність кожної серії матеріалу, за винятком матеріалів, описаних в п. 7.32 частини 2. Якщо виробник має систему оцінки постачальників, то замість проведення інших випробувань можна використати сертифікат аналізу постачальника.

7.31 Процедура затвердження постачальника має включати оцінку, що забезпечує адекватне свідчення (наприклад, попередній досвід отримання якісних матеріалів) спроможності виробника постійно постачати матеріали, які відповідають специфікаціям. Перш ніж скоротити обсяг випробувань на місці виробництва, слід провести повний аналіз принаймні трьох серій. Проте слід проводити повний аналіз через певні відрізки часу і порівнювати його результати з даними сертифіката аналізу постачальника. Достовірність даних сертифікатів аналізу слід регулярно перевіряти.

7.32 Технологічні добавки, небезпечна або високотоксична сировина та інші особливі матеріали або матеріали, що передаються іншому відділу, який знаходиться в межах сфери контролю компанії-виробника (підприємства-виробника[N]) АФІ, немає необхідності випробовувати при наявності сертифіката аналізу виробника цієї сировини, який засвідчує відповідність даної сировини встановленим специфікаціям. Визначенню ідентичності цих матеріалів сприяє візуальне обстеження контейнерів, етикеток і реєстрація номерів серій. Відмову від випробування таких матеріалів на місці слід обгрунтовувати та документувати.

7.33 Проби мають бути репрезентативними для серії матеріалу, з якої вони відібрані. У методиках відбору проб слід встановити кількість контейнерів і частину контейнера, звідки береться проба, а також кількість матеріалу, яка має бути відібрана з кожного контейнера. Кількість контейнерів для відбору проб і розмір проби мають бути зазначені в плані відбору проб, в якому враховується критичність матеріалу, варіабельність властивостей матеріалу, попередній досвід роботи з постачальником щодо якості та кількість, необхідна для аналізу.

7.34 Відбір проб необхідно проводити в певних місцях і відповідно до процедур, призначених для запобігання контамінації відібраної проби та інших матеріалів.

7.35 Контейнери, з яких відбирають проби, слід відкривати обережно і негайно знову закривати. Їх необхідно маркувати для зазначення факту відбору проби.

7.4 Зберігання

7.40 Поводження з матеріалами та їх зберігання слід здійснювати таким чином, щоб запобігти погіршенню їх якості, контамінації та перехресній контамінації.

7.41 Матеріали, що зберігаються в картонних циліндричних ємностях,

мішках або ящиках, слід розміщувати над підлогою і розташовувати таким чином, щоб дати можливість за необхідності провести очищення й огляд.

7.42 Матеріали слід зберігати за умов і протягом періоду, які не впливають несприятливо на їх якість; як правило, необхідно стежити, щоб матеріали, які надійшли раніше, була використані в першу чергу.

7.43 Деякі матеріали у відповідних контейнерах можуть зберігатися зовні за умови, що ідентифікуючі етикетки залишаються розбірливими, а контейнери належним чином очищають перед розкриттям.

7.44 Відбракований матеріал має бути ідентифікований і знаходитися під контролем у карантині, щоб запобігти його несанкціонованому використанню у виробництві.

7.5 Повторна оцінка

7.50 Матеріали слід піддавати повторній оцінці для того, щоб визначити їх придатність для використання (наприклад, після тривалого зберігання або впливу тепла чи вологості).

8 ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС І КОНТРОЛЬ ПРОЦЕСУ

8.1 Технологічні операції

8.10 Сировину для виробництва проміжної продукції та АФІ слід зважувати або відмірювати у відповідних умовах, що не впливають на її придатність до використання. Необхідно, щоб ваги та пристрої (обладнання) для вимірювання об'єму мали точність, прийнятну для передбачуваного використання.

8.11 Якщо матеріал роз’єднують на декілька порцій для подальшого використання в технологічних операціях, контейнер, до якого надходить матеріал, має бути придатний для цього і маркований таким чином, щоб була наявна наступна інформація:

– назва матеріалу і/або його код;

– приймальний або контрольний номер;

– маса або кількість матеріалу в новому контейнері;

– за необхідності дата проведення повторної оцінки або повторних випробувань.

8.12 Слід спостерігати за критичними операціями зважування, відмірювання або поділу та засвідчувати їх виконання або піддавати їх еквівалентному контролю. Перед використанням матеріалів виробничий персонал повинен пересвідчитися в тому, що вони дійсно є тими матеріалами, які зазначені в протоколі серії для даної проміжної продукції чи АФІ.

8.13 Слід встановити спостереження за іншими критичними операціями та засвідчувати їх виконання або піддавати їх еквівалентному контролю.

8.14 Фактичні виходи слід зіставляти з очікуваними виходами на певних стадіях технологічного процесу. Очікувані виходи у відповідних межах слід визначити на підставі даних проведених раніше лабораторних, дослідних або промислових робіт. Причини відхилення від очікуваного виходу, пов'язані з критичними стадіями процесу, мають бути розслідувані, щоб визначити їх

вплив (або можливий вплив) на показники якості відповідних серій.

8.15 Будь-яке відхилення має бути задокументоване та пояснене. Будь-яке критичне відхилення має бути розслідуване.

8.16 Технологічний статус основних одиниць обладнання слід зазначати або на конкретних одиницях обладнання, або у відповідній документації, або з використанням систем комп'ютерного контролю, або за допомогою альтернативних методів.

8.17 Матеріали, призначені для повторної обробки або переробки, слід належним чином контролювати для запобігання несанкціонованому використанню.

8.2 Межі для часу

8.20 Якщо в основній виробничій інструкції (див. п. 6.41 частини 2 цієї настанови) наведені межі для часу, їх слід дотримуватися для забезпечення якості проміжної продукції та АФІ. Відхилення від меж для часу слід документувати й оцінювати. Установлення меж для часу може бути недоречне, якщо процес ведеться з метою досягнення заданого значення (наприклад, досягнення необхідного значення pH, гідрогенізація, сушіння до заздалегідь встановленої величини параметра), оскільки завершення реакцій або стадій процесу визначається за допомогою відбору проб і випробувань у процесі виробництва.

8.21 Проміжну продукцію, призначену для подальшої обробки, слід зберігати за певних умов, щоб забезпечити її придатність для використання.

8.3 Відбір проб і контроль у процесі виробництва

8.30 Слід розробити письмові методики нагляду за ходом процесу і контролю виконання тих стадій процесу, які є причиною непостійності показників якості проміжної продукції та АФІ. Контрольні точки в процесі виробництва та відповідні критерії прийнятності слід визначати на підставі інформації, отриманої на стадії розробки, або на підставі попереднього досвіду виробництва.

8.31 Критерії прийнятності, тип і обсяг випробувань можуть залежати від природи проміжної продукції і АФІ, що випускаються, реакції або стадії процесу та міри впливу технологічного процесу на варіабельність якості продукції. На початкових стадіях процесу допустиме проведення менш жорсткого контролю в процесі виробництва, тоді як на подальших стадіях процесу (наприклад, стадії виділення й очищення) слід проводити більш жорсткий контроль.

8.32 Критичні етапи контролю в процесі виробництва (і критичний моніторинг процесу), включаючи точки та методи контролю, мають бути викладені в письмовому вигляді та затверджені відділом якості.

8.33 Контроль у процесі виробництва може здійснювати кваліфікований персонал виробничого відділу, і коригувати процес можна без попередньої санкції відділу якості, якщо таке коригування проводиться в заздалегідь встановлених межах, затверджених відділом якості. Усі випробування та їх результати слід повністю оформлювати документально як частину протоколу серії.

8.34 Мають бути письмові методики, в яких описані методи відбору проб

матеріалів, що знаходяться в процесі виробництва, проміжної продукції та АФІ. Плани відбору проб і методики мають базуватися на науково обгрунтованому порядку відбора проб.

8.35 Відбір проб у процесі виробництва слід здійснювати з використанням процедур, призначених для запобігання контамінації відібраного матеріалу та іншої проміжної продукції чи АФІ. Необхідно розробити процедури для забезпечення збереження цілості проб після відбору.

8.36 При проведенні у процесі виробництва випробувань, які здійснюються з метою моніторингу і/або коригування процесу, як правило, не потрібно розслідувати випадки невідповідності специфікаціям.

8.4 Змішування серій проміжної продукції або АФІ

8.40 У частині 2 цієї настанови змішування визначається як процес об'єднання матеріалів у рамках однієї і тієї ж специфікації для отримання однорідної проміжної продукції або АФІ. Змішування в процесі виробництва частин однієї і тієї ж серії (наприклад, об'єднання декількох завантажень центрифуги з однієї серії, отриманої при кристалізації) або об'єднання частин різних серій для подальшої обробки вважається частиною технологічного процесу і не розглядається як змішування.

8.41 Змішування серій, що не відповідають вимогам специфікацій, з іншими серіями з метою забезпечення відповідності специфікаціям є неприпустимим. Кожна серія, що входить до складу суміші, має бути вироблена за встановленою технологією, індивідуально випробувана і має відповідати встановленим специфікаціям перед змішуванням.

8.42 Операції змішування прийнятні, зокрема, для:

– змішування невеликих серій для збільшення розміру серії;

– змішування залишків (тобто відносно невеликих кількостей виділеного матеріалу) серій однієї і тієї ж проміжної продукції або одного й того ж АФІ для отримання єдиної серії.

8.43 Процеси змішування слід належним чином контролювати та документувати. Отриману внаслідок змішування серію за необхідності слід випробовувати на відповідність встановленим специфікаціям.

8.44 Необхідно, щоб протокол серії, отриманої в результаті процесу змішування, забезпечував можливість зворотної простежуваності окремих серій, із яких зроблена суміш.

8.45 У тих випадках, коли фізичні характеристики АФІ є критичними (наприклад, АФІ призначено для отримання твердих лікарських форм або суспензій для орального застосування), слід проводити валідацію операцій змішування, щоб продемонструвати однорідність об'єднаної серії. Валідація має включати випробування критичних характеристик (наприклад, розподілу часток за розмірами, насипної густини та густини після усадки), на які може вплинути процес змішування.

8.46 Якщо змішування може негативно вплинути на стабільність, слід провести випробування стабільності остаточних серій, отриманих внаслідок змішування.

8.47 Дату закінчення терміну придатності або дату проведення повторних випробувань серії, отриманої внаслідок змішування, слід визначати на підставі дати виробництва «найстаріших» залишків або «найстарішої» серії в суміші.

8.5 Контроль контамінації

8.50 Залишки матеріалів можна вносити в подальші серії тієї ж проміжної продукції чи АФІ за умови адекватного контролю. Це можуть бути залишки, що прилипнули до стінок мікронізатора, шар вологих кристалів, що залишилися на стінках бака центрифуги після розвантаження, і залишки, що утворилися внаслідок неповного розвантаження рідин або кристалів з робочої ємності при перенесенні матеріалу на наступну стадію процесу. Не можна, щоб таке внесення стало причиною перенесення продуктів розкладу або мікробної контамінації, які можуть негативно вплинути на встановлений профіль домішок АФІ.

8.51 Технологічні операції слід проводити таким чином, щоб запобігти контамінації проміжної продукції чи АФІ іншими матеріалами.

8.52 З метою запобігання контамінації слід дотримуватися особливих застережних заходів при роботі з АФІ після їх очищення.

9 ПАКУВАННЯ ТА ІДЕНТИФІКУЮЧЕ МАРКУВАННЯ АФІ ТА ПРОМІЖНОЇ ПРОДУКЦІЇ

9.1 Загальні відомості

9.10 Мають бути письмові методики, в яких описані отримання, ідентифікація, поміщення в карантин, відбір проб, дослідження і/або випробування та видача дозволу на використання матеріалів для пакування та маркування, а також поводження з ними.

9.11 Матеріали для пакування та маркування мають відповідати встановленим специфікаціям. Ті з них, що не відповідають специфікаціям, мають бути відбраковані для запобігання їх використанню при виконанні операцій, для яких вони непридатні.

9.12 Слід вести протоколи для кожного постачання етикеток і пакувальних матеріалів із зазначенням даних про їх приймання, дослідження або випробування, а також про їх прийняття або відбракування.

9.2 Пакувальні матеріали

9.20 Контейнери (паковання) мають забезпечувати належний захист від псування або контамінації проміжної продукції чи АФІ під час транспортування та зберігання в рекомендованих умовах.

9.21 Контейнери (паковання) мають бути чистими і, якщо цього вимагає характер проміжної продукції або АФІ, зазнавати санітарної обробки для забезпечення його придатності для використання за призначенням. Необхідно, щоб такі контейнери (паковання) не мали хімічної активності, абсорбуючих властивостей або здатності привносити сторонні домішки і не викликати змін якості проміжної продукції чи АФІ понад межі, встановлені в специфікації.

9.22 Якщо контейнери (паковання) призначені для повторного викорис-

тання, їх слід очищати відповідно до письмових методик, а всі попередні етикетки мають бути видалені або знищені.

9.3 Видача етикеток і контроль

9.30 Доступ у зони зберігання етикеток має бути дозволений лише особам, які мають відповідні повноваження.

9.31 Слід застосовувати процедури порівняння кількості виданих, використаних і повернених етикеток, щоб можна було оцінити розходження між кількістю маркованих контейнерів (паковань) та кількістю виданих етикеток. Такі розходження необхідно розслідувати, а отримані результати мають бути затверджені відділом (відділами) якості.

9.32 Усі зайві етикетки з номерами серій або іншим друком, що стосується цих серій, мають бути знищені. Повернені етикетки слід утримувати та зберігати таким чином, щоб запобігти переплутуванню та забезпечити правильну ідентифікацію.

9.33 Застарілі етикетки й етикетки з простроченими датами слід знищувати.

9.34 Обладнання, що використовується для нанесення штампу на етикетки при операціях пакування, слід контролювати з метою забезпечення відповідності всіх відтиснень штампу, зазначеному в протоколі виробництва серії.

9.35 Віддруковані етикетки, що видають для певної серії, слід ретельно перевіряти щодо їх справжності та відповідності специфікаціям, наведеним в основному протоколі виробництва. Результати такої перевірки слід документувати.

9.36 Зразок друкованої етикетки, репрезентативний для використаних етикеток, слід включати до протоколу виробництва серії.

9.4 Операції з пакування та маркування

9.40 Мають бути в наявності документовані методики, призначені для забезпечення правильного використання пакувальних матеріалів і етикеток.

9.41 В операціях з маркування має бути передбачено запобігання переплутуванню. Необхідний фізичний або просторовий розподіл робіт, пов'язаних з іншою проміжною продукцією чи АФІ.

9.42 На етикетках, що використовуються для маркування зовнішньої поверхні контейнерів з проміжною продукцією чи АФІ, слід зазначати назву або ідентифікаційний код, номер серії продукції та умови зберігання, якщо така інформація є критичною для забезпечення якості проміжної продукції чи АФІ.

9.43 Якщо проміжна продукція чи АФІ призначені для транспортування за межі сфери контролю системи управління матеріалами виробника, то на етикетці слід зазначити також назву й адресу виробника, кількість вмісту, особливі умови транспортування та будь-які особливі узаконені вимоги. Для проміжної продукції та АФІ, що мають термін придатності, на етикетці та в сертифікаті аналізу слід зазначати дату закінчення терміну придатності. Для проміжної продукції та АФІ, для яких встановлена дата повторних випробувань, цю дату слід зазначити на етикетці і/або в сертифікаті аналізу.

9.44 Технічні засоби для пакування та маркування безпосередньо перед їх використанням слід перевірити, щоб пересвідчитися, що видалені всі матеріали, які не потрібні для наступної операції пакування. Така перевірка має бути

задокументована в протоколах виробництва серії, у журналі експлуатації технічних засобів або відображена в іншій системі документування.

9.45 Упаковану та марковану проміжну продукцію чи АФІ слід перевірити, щоб пересвідчитися, що контейнери і пачки (первинне та вторинне пакованя[N]) серії мають правильне маркування. Ця перевірка має бути частиною операції з пакування. Результати такої перевірки мають бути відображені в протоколі виробництва серії або в протоколах контролю.

9.46 Контейнери (паковання) з проміжною продукцією чи АФІ, що підлягають транспортуванню за межі сфери контролю виробника, слід опломбувати таким чином, щоб у разі порушення або відсутності пломби одержувач міг звернути увагу на можливість зміни вмісту.

10 ЗБЕРІГАННЯ І ДИСТРИБУЦІЯ

10.1 Процедури складування

10.10 Слід передбачити приміщення та технічні засоби для зберігання всіх матеріалів у відповідних умовах (наприклад, при контрольованих температурі та вологості, коли це необхідно). Слід протоколювати параметри цих умов, якщо вони є критичними для збереження характеристик матеріалів.

10.11 Якщо немає іншої системи для запобігання ненавмисному або несанкціонованому використанню матеріалів, що знаходяться в карантині, відбракованих, повернених або відкликаних матеріалів, то слід виділити окремі зони для тимчасового зберігання зазначених матеріалів до прийняття рішення про їх використання.

10.2 Процедури дистрибуції

10.20 АФІ та проміжну продукцію слід дозволяти для дистрибуції третім сторонам лише після видачі дозволу на їх випуск відділом (відділами) якості. АФІ та проміжна продукція у статусі карантину можуть передаватися в інший відділ, що знаходиться в сфері контролю компанії (підприємства-виробника[N]), якщо це дозволене відділом (відділами) якості, за наявності відповідного контролю та документації.

10.21 Необхідно, щоб умови транспортування АФІ та проміжної продукції не впливати негативно на їх якість.

10.22 На етикетці мають бути зазначені особливі умови транспортування або зберігання АФІ чи проміжної продукції.

10.23 Виробник повинен пересвідчитися в тому, що транспортне агентство, яке є субпідрядником і відповідальне за перевезення АФІ чи проміжної продукції, обізнане з відповідними умовами транспортування та зберігання і дотримується їх.

10.24 Має бути система, яка дозволяє швидко визначити розподіл кожної серії проміжної продукції і/або АФІ, що дає можливість їх відкликати.

11 ЛАБОРАТОРНИЙ КОНТРОЛЬ

11.1 Загальний контроль

11.10 Необхідно, щоб незалежний відділ (відділи) якості мав(ли) в своєму розпорядженні відповідне лабораторне обладнання.

11.11 Мають бути в наявності письмові методики, в яких відображені відбір проб, випробування, схвалення або відбракування матеріалів, а також протоколювання та зберігання лабораторних даних. Лабораторні протоколи слід вести відповідно до вказівок, наведених у п. 6.6 частини 2.

11.12 Усі специфікації, плани відбору проб і методики випробувань мають бути науково обгрунтовані та придатні для гарантії того, що сировина, проміжна продукція, АФІ, етикетки та пакувальні матеріали відповідають встановленим стандартам якості і/або чистоти. Специфікації та методики випробувань мають відповідати тим, що наведені в реєстраційному досьє. Крім того, можуть бути специфікації, що доповнюють реєстраційні специфікації. Специфікації, плани відбору проб і методики випробувань, включаючи зміни, що вносяться в ці документи, мають складатися відповідним організаційним підрозділом і затверджуватися відділом (відділами) якості.

11.13 Слід розробити належні специфікації для АФІ, що відповідають прийнятим стандартам і узгоджуються з процесом виробництва. Специфікації мають включати контроль домішок (наприклад, органічних і неорганічних домішок або залишкових розчинників). Якщо є специфікація для АФІ щодо мікробіологічної чистоти, то для загальної кількості мікроорганізмів слід встановити межі, що вимагають вживання заходів *(action limits)*, а також визначити небажані мікроорганізми та дотримуватися цих вимог. Якщо є специфікація для АФІ відносно вмісту ендотоксинів, то слід встановити відповідні межі, що вимагають вживання заходів, та дотримуватися їх.

11.14 Процедури лабораторного контролю слід виконувати й документувати під час виконання. Будь-яке відхилення від вищезазначених процедур слід документувати та пояснювати.

11.15 Будь-які отримані дані про невідповідність специфікації слід проаналізувати і документально оформити згідно із встановленою методикою. Відповідно до цієї методики слід проаналізувати дані, дати оцінку існуючим проблемам, визначити необхідні коригувальні дії та зробити висновки. Будь-який повторний відбір проб і/або проведення повторних випробувань після отримання результатів невідповідності специфікації слід виконувати згідно з письмовою методикою.

11.16 Реактиви й стандартні розчини слід готувати та маркувати відповідно до письмових методик. Якщо це доцільно, для аналітичних реактивів або стандартних розчинів слід встановити дати «використати до» і наклеїти відповідні етикетки.

11.17 Для виробництва АФІ (за необхідності) слід отримати первинні стандартні зразки. Джерело кожного первинного стандартного зразка слід документувати. Необхідно вести протоколи зберігання кожного первинного стандартного зразка та його використання відповідно до рекомендацій постачальника. Первинні стандартні зразки, отримані з офіційно визнаного джерела, як

правило, використовують без проведення випробувань, якщо вони зберігаються в умовах, рекомендованих постачальником.

11.18 Якщо первинний стандартний зразок не можна отримати з офіційно визнаного джерела, слід створити «внутрішній первинний стандартний зразок». Слід провести належні випробування для встановлення повної ідентичності та чистоти такого первинного стандартного зразка. Необхідно зберігати відповідну документацію цих випробувань.

11.19 Вторинні стандартні зразки слід готувати, ідентифікувати, випробовувати, затверджувати та зберігати належним чином. Перед першим використанням слід визначати придатність кожної серії вторинного стандартного зразка шляхом порівняння з первинним стандартним зразком. Кожну серію вторинного стандартного зразка слід періодично повторно кваліфікувати відповідно до письмового протоколу.

11.2 Випробування проміжної продукції та АФІ

11.20 Для кожної серії проміжної продукції та АФІ слід провести лабораторні випробування з метою визначення відповідності специфікаціям.

11.21 Як правило, для кожного АФІ слід встановити профіль домішок, що описує ідентифіковані та неідентифіковані домішки, присутні в типовій серії, отриманій внаслідок певного контрольованого технологічного процесу. Профіль домішок має включати ідентифікацію або будь-яку якісну аналітичну характеристику (наприклад, час утримання), межі вмісту кожної домішки та класифікацію кожної ідентифікованої домішки (наприклад, органічна і неорганічна домішки, розчинник). Профіль домішок, як правило, залежить від особливостей технологічного процесу та походження АФІ. Як правило, немає необхідності визначати профіль домішок для АФІ рослинного або тваринного походження. Питання, пов'язані з біотехнологією, розглядаються в Настанові ICH Q6B[1].

11.22 Профіль домішок через певні відрізки часу слід порівнювати з профілем домішок, наведеним у документах, які подані до регуляторних органів, або з раніше отриманими даними, щоб виявити зміни в АФІ, що є результатом змін сировини, параметрів роботи обладнання або технологічного процесу.

11.23 Слід проводити відповідні мікробіологічні випробування для кожної серії проміжної продукції та АФІ, якщо їх мікробіологічна якість специфікована.

11.3 Валідація аналітичних методик – див. розділ 12 частини 2 цієї настанови.

11.4 Сертифікати аналізів

11.40 За запитом для кожної серії проміжної продукції чи АФІ мають бути видані оригінали сертифікатів аналізів.

11.41 Сертифікат аналізу має містити інформацію про назву проміжної

[1] Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

продукції чи АФІ, включаючи за необхідності гатунок, номер серії та дату випуску. Якщо для проміжної продукції чи АФІ встановлена дата закінчення терміну придатності, цю дату слід зазначати на етикетці та в сертифікаті аналізу. Якщо для проміжної продукції чи АФІ встановлена дата повторного випробування, то цю дату слід зазначати на етикетці і/або в сертифікаті аналізу.

11.42 У сертифікаті має бути наведений перелік усіх випробувань, проведених відповідно до фармакопейних вимог або вимог споживача, включаючи допустимі межі, а також отримані числові результати (якщо результати випробувань є такими).

11.43 Сертифікати мають бути датовані та підписані уповноваженим персоналом відділу (відділів) якості та містити назву, адресу й номер телефону первинного виробника. Якщо аналіз був проведений підприємством з перепакування або повторної обробки, у сертифікаті аналізу слід зазначити його назву, адресу, номер телефону і навести посилання на назву первинного виробника.

11.44 Якщо підприємством з перепакування/повторної обробки, агентами або брокерами, чи від їхнього імені видаються нові сертифікати, то в них слід зазначати назву, адресу та номер телефону лабораторії, що проводила аналіз. Такі сертифікати мають також містити посилання на назву й адресу первинного виробника та на первинний сертифікат серії, копію якого слід додавати.

11.5 Контроль стабільності АФІ

11.50 Слід розробити документовану та постійно діючу програму для контролю стабільності характеристик АФІ; отримані результати необхідно використовувати для підтвердження належних умов зберігання і дат проведення повторних випробувань або закінчення терміну придатності.

11.51 Методики випробувань, що використовуються при дослідженні стабільності, мають пройти валідацію і давати можливість отримувати необхідні дані щодо стабільності.

11.52 Зразки для випробування на стабільність слід зберігати в контейнерах (пакованнях), що моделюють торговий контейнер. Наприклад, якщо АФІ реалізують у мішках, упакованих у картонні циліндричні ємності, то зразки для випробувань на стабільність можуть бути упаковані в мішки з того ж матеріалу, вміщені в ємності меншого розміру, виготовлені з матеріалу, аналогічного або ідентичного матеріалу циліндричних ємностей, в яких АФІ надходить у продаж.

11.53 Як правило, у програму моніторингу стабільності для підтвердження дат проведення повторних випробувань або закінчення терміну придатності мають бути включені перші три комерційні виробничі серії. Однак якщо дані попереднього вивчення свідчать, що АФІ можуть зберігати стабільність принаймні протягом двох років, то можна використовувати менше трьох серій.

11.54 Після цього в програму випробувань на стабільність необхідно включати, як мінімум, одну вироблену серію АФІ на рік (за винятком тих випадків, коли виробничі серії в даному році не випускалися) і щорічно проводити випробування для підтвердження стабільності.

11.55 Для АФІ, що мають короткі терміни зберігання, випробування необхідно проводити частіше. Наприклад, для тих біотехнологічних, біологічних та

інших АФІ, терміни зберігання яких становлять один рік або менше, слід відбирати зразки для випробувань на стабільність і проводити випробування щомісяця протягом перших трьох місяців, а потім кожні три місяці. Якщо є дані, які підтверджують, що стабільність АФІ не зазнає ризику, то можна розглянути питання про подовження періодів між випробуваннями (наприклад, дев'ять місяців).

11.56 За необхідності умови зберігання при випробуванні на стабільність мають відповідати настановам ICH та МОЗ України[N] щодо стабільності[1].

11.6 Дати закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань

11.60 Якщо проміжна продукція призначена для передачі за межі сфери контролю системи управління матеріалами виробника та для неї визначено дату закінчення терміну придатності або проведення повторних випробувань, то має бути наявна інформація, що підтверджує стабільність (наприклад, опубліковані дані, результати випробувань).

11.61 Дати закінчення терміну придатності або проведення повторних випробувань АФІ мають грунтуватись на результатах оцінки даних, отриманих при вивченні стабільності. Загальноприйнятою практикою є використання дати проведення повторних випробувань, а не дати закінчення терміну придатності.

11.62 Попередні дати закінчення терміну придатності або проведення повторних випробувань АФІ можуть грунтуватись на результатах, отриманих для дослідних серій, якщо: 1) для дослідних серій використовується спосіб виробництва та процедури, що моделюють остаточний процес промислового виробництва; і 2) якість АФІ відповідає якості речовини, яка буде випускатися в промисловому масштабі.

11.63 Для проведення повторних випробувань слід відбирати репрезентативні зразки.

11.7 Резервні/архівні зразки

11.70 Резервні зразки пакують і зберігають з метою можливої оцінки якості серій АФІ в майбутньому, але не для проведення випробувань на стабільність.

11.71 Резервні зразки кожної серії АФІ, належним чином ідентифіковані, слід зберігати протягом одного року після дати закінчення терміну придатності серії, яка визначається виробником, або протягом трьох років після реалізації серії залежно від того, який термін є тривалішим. Аналогічні резервні зразки АФІ, для яких установлена дата повторних випробувань, слід зберігати протягом трьох років після того, як серія була цілком реалізована виробником.

11.72 При зберіганні резервного зразка слід використовувати таку ж систему паковання, в якій зберігається АФІ, або таку, що еквівалентна торговій системі паковання або забезпечує кращий захист. Слід зберігати кількість, дос-

[1] Рекомендується додатково користуватися відповідними настановами (див. розділ „Нормативні посилання").

татню для проведення щонайменше двох повних аналізів відповідно до фармакопеї, або за відсутності фармакопейної монографії – двох повних аналізів відповідно до специфікації.

12 ВАЛІДАЦІЯ

12.1 Політика валідації

12.10 Має бути документально оформлена загальна політика виробника щодо намірів і підходу до валідації, включаючи валідацію технологічних процесів, процедур очищення, аналітичних методів, методик контрольних випробувань в процесі виробництва, комп'ютеризованих систем, і щодо осіб, відповідальних за розробку, перевірку, затвердження та документування кожного етапу валідації.

12.11 Критичні параметри/характеристики, як правило, слід визначати на стадії розробки або на підставі даних попереднього досвіду роботи; слід також визначити діапазони цих критичних параметрів/характеристик, необхідні для відтворюваних операцій. При цьому необхідно:

– визначити критичні характеристики АФІ як продукції;

– зазначити параметри процесу, які можуть впливати на критичні характеристики якості АФІ;

– встановити діапазон для кожного критичного параметра процесу, який передбачається використовувати при серійному виробництві та контролі процесу.

12.12 Валідація має охоплювати ті операції, які визначені як критичні для якості та чистоти АФІ.

12.2 Документація з валідації

12.20 Слід розробити письмовий протокол валідації, в якому зазначається, як буде проводитись валідація певного процесу. Цей протокол має бути перевірений і затверджений відділом (відділами) якості та іншими відповідними службами.

12.21 У протоколі валідації слід зазначити критичні стадії процесу та критерії прийнятності, а також вид валідації, що проводиться (наприклад, ретроспективна, перспективна, супутня), і кількість виробничих циклів.

12.22 Має бути підготовлений звіт з валідації, що містить перехресні посилання на протокол валідації та узагальнює отримані результати, пояснює будь-які виявлені відхилення з відповідними висновками, включаючи рекомендовані зміни для виправлення недоліків.

12.23 Будь-які відхилення від протоколу валідації мають бути задокументовані з відповідним обгрунтуванням.

12.3 Кваліфікація

12.30 До початку робіт з валідації процесу слід завершити належну кваліфікацію обладнання та допоміжних систем. Кваліфікацію звичайно проводять за наступними етапами (окремо або в сукупності):

– кваліфікація проекту (DQ): документоване підтвердження того, що запропонований проект технічних засобів, обладнання або систем є придатним для застосування за призначенням;

– кваліфікація монтажу (IQ): документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проекту, рекомендаціям виробника і/або вимогам користувача;

– кваліфікація функціонування (OQ): документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, працюють за призначенням у межах очікуваних робочих діапазонів;

– кваліфікація експлуатаційних якостей (PQ): документоване підтвердження того, що обладнання та допоміжні системи можуть ефективно функціонувати як єдине ціле з відтворюваними результатами на підставі затвердженої технології та специфікацій.

12.4 Підходи до валідації процесу

12.40 Валідація процесу – це документований доказ того, що процес, який функціонує в межах встановлених параметрів, може бути застосований ефективно та з відтворюваними результатами для виробництва проміжної продукції чи АФІ, що відповідають заздалегідь заданим специфікаціям і характеристикам якості.

12.41 Існує три підходи до валідації. Перспективна валідація – це підхід, якому надається перевага, але є винятки, що дозволяють використовувати інші підходи. Ці підходи та їх застосовність описані нижче.

12.42 Перспективну валідацію звичайно слід виконувати для всіх процесів, пов'язаних з АФІ, як зазначено в п. 12.12 частини 2 цієї настанови. Перспективна валідація, що проводиться для процесу, пов'язаного з АФІ, має бути завершена до початку комерційної дистрибуції готового лікарського засобу, виготовленого з використанням цього АФІ.

12.43 Супутня валідація може бути проведена за відсутності даних для технологічних циклів, що повторюються, якщо випущена обмежена кількість серій АФІ, якщо серії випускалися рідко, або були вироблені за допомогою валідованого процесу, який був модифікований. До завершення супутньої валідації серії АФІ можуть бути випущені та використані для виробництва готового лікарського засобу, призначеного для комерційної дистрибуції, за умови поглибленого контролю та випробувань серій АФІ.

12.44 Як виняток може бути проведена ретроспективна валідація для добре організованих процесів, до яких не було внесено значних змін для отримання АФІ необхідної якості внаслідок змін сировини, обладнання, систем, технічних засобів або технологічного процесу. Такий підхід до валідації може бути використаний, якщо:

1) визначено критичні характеристики якості та критичні параметри процесу;

2) встановлено належні критерії прийнятності та контролю в процесі виробництва;

3) не було істотних недоліків процесу/продукції; виняток можуть складати недоліки, зумовлені помилкою оператора або збоями в роботі обладнання, які не пов'язані з його непридатністю;

4) були встановлені профілі домішок для даного АФІ.

12.45 Серії, відібрані для ретроспективної валідації, мають бути репрезентативними для всіх серій, виготовлених за період, що перевіряється, включаючи будь-які серії, що не відповідають специфікаціям; при цьому кількість таких серій має бути достатньою для доказу постійності процесу. З метою отримання даних для ретроспективної валідації процесу може бути проведене випробування архівних зразків.

12.5 Програма валідації процесу

12.50 Кількість виробничих циклів, необхідних для валідації, має залежати від складності процесу або від значущості змін процесу, що підлягають розгляду. Для перспективної та супутньої валідації мають бути використані дані, отримані для трьох послідовних і вдалих виробничих серій; проте можуть бути ситуації, коли для доказу постійності процесу необхідні додаткові виробничі цикли (наприклад, процеси виробництва складних АФІ або тривалі процеси виробництва АФІ). Щоб оцінити постійність процесу при ретроспективній валідації, як правило, необхідно дослідити дані для 10-30 послідовних серій, але при відповідному обгрунтуванні можна дослідити і меншу кількість серій.

12.51 Під час проведення досліджень з валідації процесу слід контролювати та перевіряти його критичні параметри. Параметри процесу, не пов'язані з якістю, наприклад, змінні параметри, контрольовані з метою скорочення споживання енергії або використання обладнання, можна не включати до валідації процесу.

12.52 Валідація процесу має підтверджувати, що профіль домішок для кожного АФІ знаходиться в заданих межах. Профіль домішок має бути схожий (або бути кращий) на раніше отриманий профіль, а також (у відповідних випадках) на профіль домішок, визначений при розробці процесу, або серій, використаних для основних клінічних і токсикологічних досліджень.

12.6 Періодична перевірка валідованих систем

12.60 Системи та процеси слід періодично оцінювати для підтвердження того, що вони все ще функціонують затвердженим чином. Якщо до процесу або системи не було внесено істотних змін, і перевірка якості підтвердила, що система або процес постійно забезпечують виробництво матеріалу, що відповідає специфікаціям, як правило, немає необхідності в проведенні ревалідації.

12.7 Валідація очищення

12.70 Процедури очищення, як правило, мають пройти валідацію. Звичайно валідація очищення має бути спрямована на ситуації або стадії процесу, при яких контамінація або перенесення матеріалів становлять найбільшу небезпеку для якості АФІ. Наприклад, на початкових стадіях технологічного процесу може бути не потрібним проведення валідації процедур очищення облад-

нання, якщо залишкові речовини видаляють на подальших стадіях очищення.

12.71 Валідація процедур очищення має відображати фактично існуючі моделі використання обладнання. Якщо різні АФІ або різну проміжну продукцію виробляють на одному й тому ж обладнанні, а це обладнання очищають одним і тим же способом, то для валідації очищення можна вибрати репрезентативну проміжну продукцію чи АФІ. Такий вибір слід засновувати на даних розчинності та складності очищення, а також на розрахунку граничного вмісту залишкових речовин, беручи до уваги їх активність, токсичність і стабільність.

12.72 У протоколі валідації очищення має бути описане обладнання, що підлягає очищенню, процедури, матеріали, прийнятні рівні очищення, параметри, що контролюють і регулюють, й аналітичні методи. У протоколі слід також зазначити види проб, які належить отримати, способи їх відбору та маркування.

12.73 Для виявлення як нерозчинних, так і розчинних залишків методи відбору проб мають включати, виходячи з ситуації, взяття мазків, змивів чи інші методи (наприклад, пряму екстракцію). Використовувані методи відбору проб мають дозволяти кількісно визначати рівні залишків, що залишаються на поверхнях обладнання після очищення. Метод відбору проб шляхом взяття мазків може виявитися практично нездійсненним, якщо поверхні, які контактують з продуктом, є важкодоступними внаслідок конструктивних особливостей обладнання (наприклад, внутрішні поверхні шлангів, транспортних трубопроводів, ємності реакторів із вузькими люками, а також невелике за розміром складне обладнання, наприклад, мікронізатори та мікророзпилювачі), і/або якщо існують обмеження процесу (наприклад, обробка токсичних речовин).

12.74 Слід використовувати валідовані аналітичні методи, достатньо чутливі для виявлення залишків або забруднень. Межа виявлення кожного аналітичного методу має бути достатньою для виявлення певного прийнятного рівня залишку або забруднення. Для методу слід встановити межу витягнення речовини, що досягається. Межі вмісту залишків мають бути практичними, досяжними, придатними до перевірки та засновуватися на вмісту найбільш шкідливого залишка. Межі можна встановлювати, грунтуючись на мінімальній кількості АФІ або його найбільш шкідливого компонента, який має відому фармакологічну, токсикологічну або фізіологічну активність.

12.75 Для тих процесів, при яких існує необхідність зниження загальної кількості мікроорганізмів або ендотоксинів в АФІ, або для інших процесів, де може мати значення така контамінація (наприклад, виготовлення нестерильних АФІ, що використовуються для виробництва стерильних препаратів), дослідження очищення/санітарної обробки обладнання слід проводити щодо контамінації мікроорганізмами й ендотоксинами.

12.76 Процедури очищення слід контролювати через відповідні відрізки часу після валідації, щоб пересвідчитися, що ці процедури є ефективними при їх використанні під час рутинного технологічного процесу. Чистоту обладнання, коли це здійсненне, можна контролювати за допомогою проведення аналітичних випробувань і візуального огляду. Візуальний огляд може дозволити виявити значні скупчення забруднень на невеликих ділянках, які можуть бути

не виявлені іншим способом під час відбору проб і/або аналізу.

12.8 Валідація аналітичних методів

12.80 Якщо аналітичні методи, що використовуються, не включені до Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї[N], чи до інших визнаних стандартів, то вони мають пройти валідацію. Придатність усіх методів випробувань, що використовуються, слід, проте, верифікувати в реальних умовах застосування та документувати.

12.81 Валідацію методів слід проводити з урахуванням характеристик, наведених у настановах ICH з валідації аналітичних методів[1] або у Державній Фармакопеї України (перше видання, доповнення 2)[N]. Обсяг аналітичної валідації, що проводиться, має залежати від мети аналізу та стадії технологічного процесу виробництва АФІ.

12.82 До початку валідації аналітичних методів слід розглянути питання про відповідну кваліфікацію аналітичного обладнання.

12.83 Слід вести повні протоколи будь-яких змін валідованого аналітичного методу. Такі протоколи мають відображати причину зміни та відповідні дані для підтвердження того, що зміна призводить до результатів, які так само точні та надійні, як і результати, одержані за прийнятим методом.

13 КОНТРОЛЬ ЗМІН

13.10 Слід розробити офіційну систему контролю змін для оцінки всіх змін, які можуть вплинути на виготовлення і контроль проміжної продукції та АФІ.

13.11 Слід передбачити письмові методики для ідентифікації, документування, відповідної перевірки та затвердження змін щодо сировини, специфікацій, аналітичних методів, технічних засобів, допоміжних систем, обладнання (включаючи комп'ютерне обладнання), стадій процесу, матеріалів для маркування та пакування, а також комп'ютерного програмного забезпечення.

13.12 Будь-які пропозиції щодо змін, які стосуються GMP, мають бути складені, перевірені та затверджені відповідними організаційними підрозділами, а потім перевірені та затверджені відділом (відділами) якості.

13.13 Слід оцінити можливий вплив запропонованої зміни на якість проміжної продукції чи АФІ. Процедура класифікації змін може допомогти у визначенні рівня випробувань, валідації та документації, необхідних для обгрунтування змін, що вносяться у валідований процес. Зміни можуть бути класифіковані (наприклад, як суттєві чи несуттєві) залежно від характеру та ступеня, а також впливу, який вони можуть справити на процес. Які додаткові випробування та дослідження з валідації необхідні для обгрунтування таких змін, слід

---

[1] Рекомендується додатково користуватися Настановою CPMP/ICH/381/95, що поєднала настанови ICH Q2A та Q2B, а також гармонізованою з ними загальною статтею 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» Доповнення 2 до першого видання Державної Фармакопеї України.

визначати на підставі наукового висновку.

13.14 При впровадженні затверджених змін слід вжити заходів, що забезпечують перегляд усіх документів, пов'язаних зі змінами.

13.15 Після впровадження зміни слід провести оцінку перших серій, вироблених або випробуваних після внесення цієї зміни.

13.16 Слід оцінити можливість впливу критичних змін на стабільність і, отже, на встановлені дати повторних випробувань або дати закінчення терміну придатності. За необхідності зразки проміжної продукції чи АФІ, які були вироблені за допомогою зміненого процесу, можуть бути введені до програми прискореного вивчення стабільності і/або включені до програми моніторингу стабільності.

13.17 Слід поінформувати відповідних виробників готових лікарських засобів, що знаходяться в обігу, про зміни у встановлених технологічних процедурах і процедурах контролю процесу, які можуть вплинути на якість АФІ.

14 ВІДБРАКУВАННЯ І ПОВТОРНЕ ВИКОРИСТАННЯ МАТЕРІАЛІВ

14.1 Відбракування

14.10 Проміжну продукцію та АФІ, які не відповідають встановленим специфікаціям, слід чітко ідентифікувати як такі та тримати в умовах карантину. Таку проміжну продукцію чи АФІ можна повторно обробити чи переробити, як описано нижче. Остаточне видалення відбракованих матеріалів має бути запротокольоване.

14.2 Повторна обробка

14.20 Повторне введення в процес проміжної продукції чи АФІ, включаючи продукцію, що не відповідає стандартам або специфікаціям, та їх повторна обробка шляхом повторення стадії кристалізації або інших відповідних етапів обробки хімічними чи фізичними способами (наприклад, дистиляція, фільтрація, хроматографія, здрібнення), які є частиною встановленого виробничого процесу, звичайно вважаються прийнятними. Проте якщо повторна обробка використовується для більшості серій, то її слід включити до стандартного виробничого процесу як його частину.

14.21 Продовження стадії процесу після того, як випробування з метою контролю в процесі виробництва показали, що стадія не завершена, вважається частиною нормального процесу, а не повторною обробкою.

14.22 Введення знову в процес речовини, що не прореагувала, і повторне проведення хімічної реакції вважають повторною обробкою, якщо це не є частиною встановленого процесу. Такій повторній обробці має передувати проведення ретельної оцінки для гарантії того, що це негативно не вплине на якість проміжної продукції чи АФІ внаслідок можливого утворення побічних продуктів і речовин, що прореагували понад встановлену норму.

14.3 Переробка

14.30 Перш ніж прийняти рішення про переробку серій, що не відповіда-

ють встановленим нормам або специфікаціям, слід провести розслідування причин такої невідповідності.

14.31 Серії, що зазнали переробки, мають бути об'єктом відповідної оцінки, випробувань, дослідження стабільності, якщо для цього є підстави, і документування, щоб показати, що перероблена продукція за якістю еквівалентна продукції, виробленій за допомогою первинного процесу. Найдоцільнішим підходом до валідації процедур переробки є супутня валідація. Це дозволяє скласти протокол, щоб визначити процедуру переробки, порядок її здійснення та очікувані результати. Якщо переробці підлягає лише одна серія, то може бути складений письмовий звіт, а серія дозволена до випуску відразу ж після підтвердження її прийнятності.

14.32 Мають бути в наявності методики для порівняння профілю домішок кожної переробленої серії з профілями домішок серій, вироблених за допомогою встановленого процесу. Якщо аналітичні методи, що застосовуються, не дозволяють адекватно охарактеризувати перероблену серію, то слід скористатися додатковими методами.

14.4 Регенерація матеріалів і розчинників

14.40 Регенерація (наприклад, з маточної рідини чи фільтратів) реактивів, проміжної продукції чи АФІ вважається допустимою за умови наявності затверджених процедур регенерації та відповідності регенерованих матеріалів специфікаціям, що відповідають їх передбачуваному використанню.

14.41 Розчинники можуть бути регенеровані та повторно використані в тих самих або в інших процесах за умови, що процедури регенерації контролюють і перевіряють для забезпечення відповідності розчинників необхідним стандартам перед їх повторним використанням або змішуванням з іншими схваленими матеріалами.

14.42 Свіжі та регенеровані розчинники й реактиви можна об'єднувати, якщо в ході відповідних випробувань показана їх придатність для всіх виробничих процесів, в яких вони можуть бути використані.

14.43 Використання регенерованих розчинників, маточних рідин та інших регенерованих матеріалів слід належним чином документувати.

14.5 Повернення

14.50 Повернену проміжну продукцію чи повернуті АФІ слід ідентифікувати як такі і тримати в умовах карантину.

14.51 Якщо умови зберігання або транспортування поверненої проміжної продукції чи АФІ до їх повернення або під час повернення, або стан їх контейнерів (паковань) викликають сумніви щодо їх якості, то повернута проміжна продукція чи повернутий АФІ підлягають повторній обробці, переробці або знищенню залежно від конкретної ситуації.

14.52 Слід вести протоколи поверненої проміжної продукції чи повернутих АФІ. Для кожного повернення в документації слід зазначити:

– назву й адресу вантажоодержувача;

– найменування проміжної продукції чи АФІ, номер серії та повернену кількість;

– причину повернення;

– використання або знищення поверненої проміжної продукції чи поверненого АФІ.

15 РЕКЛАМАЦІЇ ТА ВІДКЛИКАННЯ

15.10 Усі рекламації, що стосуються якості, отримані в усній або письмовій формі, мають бути запротокольовані та розслідувані відповідно до письмової методики.

15.11 Протоколи з рекламацій мають містити:

– назву й адресу позивача;

– ім’я (за необхідності – посаду) особи, яка подала рекламацію, номер її телефону та факсу;

– суть рекламації (включаючи назву та номер серії АФІ);

– дату надходження рекламації;

– заходи, вжиті в першу чергу (включаючи дату та ім’я особи, яка вжила заходів);

– будь-які подальші заходи;

– відповідь, надіслана особі, яка написала рекламацію (включаючи дату відправлення відповіді);

– остаточне рішення щодо серії або партії проміжної продукції чи АФІ.

15.12 Протоколи з рекламацій слід зберігати для оцінки тенденцій, частоти надходження і претензій, викладених у рекламаціях на продукцію, для вживання додаткової та, за необхідності, негайної коригувальної дії.

15.13 Необхідно мати письмову методику для визначення обставин, за яких слід розглядати питання про відкликання проміжної продукції чи АФІ.

15.14 Процедура відкликання має визначати, хто повинен брати участь в оцінці інформації, як слід починати процедуру відкликання, кого слід поінформувати про відкликання і як слід поводитись з відкликаним матеріалом.

15.15 У разі серйозної або потенційно загрозливої для життя ситуації слід поінформувати про це місцеві, національні і/або міжнародні уповноважені органи і звернутися до них за консультацією.

16 ВИРОБНИКИ ЗА КОНТРАКТОМ (ВКЛЮЧАЮЧИ ЛАБОРАТОРІЇ)

16.10 Усі виробники за контрактами (включаючи лабораторії) повинні дотримуватися вимог GMP, викладених у цій настанові. Слід приділити особливу увагу запобіганню перехресній контамінації та забезпеченню простежуваності.

16.11 Замовник повинен оцінювати виробників за контрактом (включаючи лабораторії), щоб гарантувати відповідність вимогам GMP конкретних операцій, що виконуються на ділянках виробника за контрактом.

16.12 Має бути затверджений письмовий контракт або офіційна угода між замовником і виконавцем, в якому детально визначено обов'язки щодо GMP, включаючи заходи з якості для кожної зі сторін.

16.13 Умови контракту мають дозволяти замовнику проводити аудит те-

хнічних засобів виконавця на відповідність GMP.

16.14 Якщо дозволено виконання робіт за субпідрядами, то виконавець не повинен передавати третій стороні будь-яку частину довірених йому за контрактом робіт без попередньої оцінки замовником і затвердження угод.

16.15 Виробничі та лабораторні протоколи слід зберігати на ділянці, на якій виконувалися роботи, вони мають бути легкодоступними.

16.16 Зміни процесу, обладнання, методів випробувань, специфікацій або інших вимог контракту не дозволяються без повідомлення замовника та затвердження ним змін.

17 ПОСЕРЕДНИКИ, БРОКЕРИ, ОПТОВІ ТОРГОВЦІ, ДИСТРИБ'ЮТОРИ, ПІДПРИЄМСТВА З ПЕРЕПАКУВАННЯ І ПЕРЕМАРКУВАННЯ

17.1 Пояснення щодо сфери застосування

17.10 Цей розділ стосується будь-якої сторони, що не є первинним виробником, яка може торгувати і/або придбавати, перепаковувати, перемарковувати, розподіляти та зберігати АФІ чи проміжну продукцію або чинити з ними інші дії.

17.11 Усі посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні дотримуватися вимог GMP, як зазначено в частині 2 цієї настанови.

17.2 Простежуваність розподілених АФІ та проміжної продукції

17.20 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні забезпечувати повну простежуваність АФІ, що розподіляються ними. Необхідно мати в наявності документи, що включають:

– ідентифікацію первинного виробника;
– адресу первинного виробника;
– замовлення на постачання;
– накладні (документація, необхідна для транспортування);
– документацію з приймання;
– назву або позначення АФІ чи проміжної продукції;
– номер серії, наданий виробником;
– протоколи транспортування та дистрибуції;
– усі оригінали сертифікатів аналізу, включаючи також отримані від первинного виробника;
– дату проведення повторних випробувань або дату закінчення терміну придатності.

17.3 Управління якістю

17.30 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні створити і впровадити ефективну систему управління якістю, як зазначено в розділі 2 частини 2, а також вести необхідну документацію.

17.4 Перепакування, перемаркування й утримання АФІ та проміжної продукції

17.40 Перепакування, перемаркування й утримання АФІ та проміжної продукції слід здійснювати відповідно до вимог GMP, як зазначено в частині 2 цієї настанови, щоб уникнути переплутування чи втрати ідентичності або чистоти АФІ чи проміжної продукції.

17.41 Перепакування слід здійснювати у відповідних умовах навколишнього середовища для запобігання контамінації або перехресній контамінації.

17.5 Стабільність

17.50 Якщо АФІ чи проміжну продукцію перепаковують у контейнери (первинне паковання), тип яких відрізняється від того, що використовується виробником АФІ чи проміжної продукції, то необхідно досліджувати стабільність для обгрунтування встановлених дат закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань**.**

17.6 Передача інформації

17.60 Посередники, брокери, дистриб’ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні передавати всю інформацію щодо якості або регуляторну інформацію, отриману від виробника АФІ чи проміжної продукції, споживачеві, а від споживача – виробнику АФІ чи проміжної продукції.

17.61 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб’ютори, підприємства з перепакування та перемаркування, що постачають АФІ чи проміжну продукцію споживачеві, повинні зазначати назву первинного виробника АФІ чи проміжної продукції та номер (номери) серії, що поставляється.

17.62 Посередник зобов'язаний також за запитом уповноважених органів надати інформацію про первинного виробника АФІ чи проміжної продукції. Первинний виробник може дати відповідь уповноваженому органу безпосередньо або через своїх уповноважених посередників залежно від юридичних стосунків між уповноваженими посередниками та первинним виробником АФІ чи проміжної продукції. (У даному контексті «уповноважений посередник» означає «посередник, уповноважений виробником»).

17.63 Необхідно дотримуватися спеціальних вимог щодо сертифікатів аналізу, описаних у підрозділі 11.4 частини 2.

17.7 Робота з рекламаціями та відкликання

17.70 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб’ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні вести протоколи рекламацій та відкликань, як зазначено в розділі 15 частини 2, щодо всіх рекламацій та скарг, які потрапляють у сферу їхньої діяльності.

17.71 Якщо цього вимагають обставини, то посередники, брокери, оптові торговці, дистриб’ютори, підприємства з перепакування та перемаркування повинні розглядати рекламацію разом із первинним виробником АФІ чи проміжної продукції, щоб визначити, чи слід вживати подальших дій спільно з іншими спо-

живачами, які могли отримати такі самі АФІ чи проміжну продукцію, або з уповноваженим органом, або з тими й іншими. Розслідування причини рекламації або відкликання має проводитися та документуватися відповідною стороною.

17.72 Якщо рекламація стосується первинного виробника АФІ чи проміжної продукції, то протоколи рекламацій, які ведуть посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування чи перемаркування, мають містити будь-які відповіді, отримані від первинного виробника АФІ чи проміжної продукції (включаючи дату та надану інформацію).

17.8 Робота щодо повернень

17.80 Повернення слід проводити, як зазначено в п. 14.52 частини 2 цієї настанови. Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування або перемаркування повинні вести документацію щодо повернених АФІ та проміжної продукції.

18 СПЕЦІАЛЬНА НАСТАНОВА ЩОДО АФІ, ЯКІ ВИРОБЛЯЮТЬ КУЛЬТИВУВАННЯМ КЛІТИН / ФЕРМЕНТАЦІЄЮ

18.1 Загальні положення

18.10 У розділі 18 частини 2 цієї настанови розглядаються спеціальні положення стосовно контролю АФІ чи проміжної продукції, що виробляються за допомогою культивування клітин або ферментації з використанням природних або рекомбінантних мікроорганізмів, недостатньо відображені в попередніх підрозділах. Цей розділ не слід розглядати окремо від інших, оскільки, як правило, принципи GMP, наведені в інших розділах частини 2 цієї настанови, також застосовні до такої продукції. Слід зазначити, що для «класичних» процесів отримання низькомолекулярних речовин і для процесів, в яких використовують рекомбінантні та нерекомбінантні мікроорганізми для виробництва білків і/або поліпептидів, застосовують одні й ті ж принципи ферментації, хоча ступінь контролю при цьому буде різним. У цьому розділі будуть зазначені такі відмінності, якщо вони існують на практиці. Як правило, ступінь контролю для біотехнологічних процесів, що використовуються для виробництва білків і поліпептидів, вищий, ніж для «класичних» процесів ферментації.

18.11 Термін «біотехнологічний процес» (біопроцес) стосується використання клітин чи організмів, отриманих або модифікованих за допомогою технології рекомбінантної ДНК, гібридомної чи іншої технології, з метою виробництва АФІ. АФІ, виготовлені за допомогою біотехнологічних процесів, звичайно складаються з таких високомолекулярних субстанцій, як білки та поліпептиди, спеціальна настанова щодо яких наведена в цьому розділі. За технологією рекомбінантної ДНК також можуть бути отримані певні АФІ з низькою молекулярною масою, такі, як антибіотики, амінокислоти, вітаміни та вуглеводи. Рівень контролю цих типів АФІ аналогічний тому, що застосовується для «класичної» ферментації.

18.12 Термін «класична ферментація» стосується процесів виготовлення АФІ, в яких використовуються природні мікроорганізми і/або мікроорганізми,

які модифіковано загальноприйнятими методами (наприклад, за допомогою опромінювання або хімічного мутагенезу). АФІ, виготовлені за допомогою «класичної ферментації», звичайно є продуктами з низькою молекулярною масою, такими, як антибіотики, амінокислоти, вітаміни та вуглеводи.

18.13 Виготовлення АФІ чи проміжної продукції з клітинних культур або за допомогою ферментації пов'язане з такими біологічними процесами, як культивування клітин або екстрагування й очищення матеріалу, одержаного від живих організмів. Слід зазначити, що ці процеси можуть включати додаткові стадії, що є частиною виробничого процесу, такі, як фізико-хімічна модифікація. Сировина, що використовується (середовища, буферні компоненти), може забезпечувати можливість росту контамінуючих мікроорганізмів. Залежно від джерела, способу приготування та передбачуваного застосування АФІ чи проміжної продукції може бути необхідним контроль мікробного навантаження, контамінації вірусами і/або ендотоксинами у ході виробництва та моніторингу процесу на відповідних стадіях.

18.14 Для забезпечення якості проміжної продукції і/або АФІ на всіх стадіях виробництва слід встановити відповідний контроль. Хоча ця настанова застосовується, починаючи зі стадії культивування клітин/ферментації, попередні стадії (наприклад, створення банку клітин) слід здійснювати при належному контролі процесу. Ця настанова охоплює культивування клітин/ферментацію, починаючи з того моменту, коли з банку клітин виймають флакон для використання у виробництві.

18.15 Для зведення до мінімуму ризику контамінації слід використовувати належне обладнання та проводити контроль навколишнього середовища. Критерії прийнятності для якості навколишнього середовища та частота контролю залежать від стадії та умов технологічного процесу (відкриті, закриті чи ізольовані системи).

18.16 Як правило, при контролі процесів слід брати до уваги:

– утримання робочого банку клітин (якщо він є);

– правильний посів і ріст культури;

– контроль критичних робочих параметрів під час ферментації/культивування клітин;

– контроль процесу росту клітин, їх життєздатності (для більшості процесів культивування клітин) і продуктивності, коли це доцільно;

– процедури збору й очищення для видалення клітин, клітинних залишків і компонентів середовищ із одночасним захистом проміжної продукції чи АФІ від контамінації (особливо, контамінації мікробіологічної природи) і від погіршення якості;

– контроль мікробного навантаження і (за необхідності) рівнів ендотоксинів на відповідних стадіях технологічного процесу;

– питання вірусної безпеки відповідно до Настанови ICH Q5A *«Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products De-*

rived from Cell Lines of Human or Animal Origin»[1].

18.17 Якщо доцільно, то слід довести, що компоненти середовищ, білки клітин-господарів, інші пов'язані з процесом і супутні продукції домішки, а також контамінанти видалені.

18.2 Утримання банку клітин і ведення протоколів

18.20 Доступ до банків клітин має бути дозволений лише уповноваженому на це персоналу.

18.21 Банки клітин слід утримувати в умовах зберігання, призначених для підтримки життєздатності клітин та запобігання контамінації.

18.22 Слід вести протоколи використання флаконів із банків клітин та умов зберігання.

18.23 Банки клітин слід періодично перевіряти з метою визначення їх придатності для використання.

18.24 Більш докладне обговорення утримання банків клітин див. у Настанові ICH Q5D *«Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products»*[2].

18.3 Культивування клітин/ферментація

18.30 Якщо клітинні субстрати, середовища, буфери та гази необхідно додавати в асептичних умовах, то по можливості слід використовувати закриті чи ізольовані системи. Якщо посів у первинній ємності або подальші перенесення чи додавання (середовищ, буферів) виконують у відкритих ємностях, то слід здійснювати контроль і процедури для зведення до мінімуму ризику контамінації.

18.31 Якщо мікробна контамінація може вплинути на якість АФІ, то маніпуляції з використанням відкритих ємностей слід проводити в камері, що забезпечує біологічну безпеку, або в навколишньому середовищі, що контролюється таким же чином.

18.32 Персонал повинен бути належним чином одягнутий, а також повинен дотримуватись особливих застережних заходів при поводженні з культурами.

18.33 Для забезпечення постійності встановленого процесу слід контролювати критичні робочі параметри (наприклад, температуру, pH, швидкість перемішування, додавання газів, тиск). Також слід контролювати ріст, життєздатність (для більшості процесів культивування клітин) і, коли це доцільно, продуктивність клітин. Критичні параметри будуть різними від процесу до процесу, і для «класичної ферментації» може бути відсутня необхідність контролю певних параметрів (наприклад, життєздатності клітин).

18.34 Обладнання для культивування клітин після використання слід

---

[1] Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

[2] Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

очищати та стерилізувати. За необхідності обладнання для ферментації слід очищати та піддавати санітарній обробці чи стерилізувати.

18.35 Поживні середовища перед їх використанням слід стерилізувати, якщо це доцільно для захисту якості АФІ.

18.36 Мають бути в наявності відповідні методики для виявлення контамінації та визначення дій, яких необхідно вжити. До них відносяться методики визначення впливу контамінації на продукцію та методики деконтамінації обладнання і повернення його до стану, що дозволяє використання цього обладнання для виробництва подальших серій. Сторонні мікроорганізми, виявлені в ході процесів ферментації, слід за необхідності ідентифікувати й оцінити вплив їхньої присутності на якість продукції. Результати таких оцінок слід взяти до уваги при знищенні отриманого матеріалу.

18.37 Слід вести протоколи випадків контамінації.

18.38 Після очищення загального (призначеного для виробництва багатьох видів продукції) обладнання між кампаніями з виробництва різної продукції може бути потрібним проведення додаткових випробувань, щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації.

18.4 Збір, виділення й очищення

18.40 Стадії збору, як для видалення клітин або клітинних компонентів, так і для збору клітинних компонентів після руйнування, слід здійснювати за допомогою обладнання та в зонах, призначених для зведення до мінімуму ризику контамінації.

18.41 Процедури збору й очищення, що дозволяють видалити або інактивувати мікроорганізм-продуцент, клітинні залишки та компоненти середовищ (при зведенні до мінімуму руйнування, контамінації та зниження якості), мають бути такими, щоб забезпечувати отримання проміжної продукції чи АФІ постійної якості.

18.42 Усе обладнання після використання слід належним чином очищати і за необхідності проводити його санітарну обробку. Виробництво декількох послідовних серій без очищення обладнання може бути допустиме, якщо це не піддає ризику якість проміжної продукції чи АФІ.

18.43 Якщо використовують відкриті системи, очищення слід проводити при контрольованих умовах навколишнього середовища, придатних для збереження якості продукції.

18.44 Якщо обладнання використовується для різної продукції, то доцільно здійснювати додатковий контроль, такий, як використання спеціально призначених хроматографічних смол або проведення додаткових випробувань.

18.5 Стадії видалення/інактивації вірусів

18.50 Для отримання більш конкретної інформації див. Настанову ICH Q5A *«Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnolo-*

gy Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin»[1].

18.51 Стадії видалення та інактивації вірусів є критичними стадіями обробки для деяких процесів, і їх слід здійснювати в межах параметрів, що пройшли валідацію.

18.52 Слід вживати належні застережні заходи для запобігання потенційній контамінації вірусами продукції, що пройшла стадії видалення/інактивації вірусів, від продукції, що ці стадії не пройшла. Тому обробку у відкритих системах слід здійснювати в зонах, що відокремлені від іншої виробничої діяльності та мають окремі системи обробки повітря.

18.53 Одне і те ж обладнання, як правило, не використовують на різних стадіях очищення АФІ або проміжної продукції. Проте якщо використовують одне і те ж обладнання, його перед повторним використанням слід належним чином очистити та провести його санітарну обробку. Слід вживати належних застережних заходів для запобігання можливому перенесенню вірусів із попередніх стадій (наприклад, через обладнання або навколишнє середовище).

19 АФІ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

19.1 Загальні положення

19.10 Не всі види контролю, описані у попередніх розділах частини 2 цієї настанови, прийнятні при виробництві нового АФІ, призначеного для дослідження під час його розробки. Розділ 19 частини 2 цієї настанови містить спеціальні правила для таких випадків.

19.11 Контроль, здійснюваний при виробництві АФІ, що використовуються для клінічних випробувань, має відповідати стадії розробки лікарського препарату, до складу якого входить АФІ. Процес і методики випробувань мають бути гнучкими для забезпечення можливості внесення змін у міру накопичення знань про процес і просування випробувань лікарського препарату від доклінічних стадій до клінічних. Коли розробка лікарського препарату досягає стадії, на якій АФІ отримують для використання в лікарському препараті, призначеному для клінічних випробувань, виробники повинні гарантувати, що АФІ виготовлені за допомогою придатних технічних засобів із використанням відповідних процедур виготовлення та контролю, необхідних для забезпечення якості АФІ.

19.2 Якість

19.20 При виробництві АФІ, що використовуються для клінічних випробувань, необхідно застосовувати відповідні правила GMP і придатну процедуру затвердження кожної серії.

19.21 Необхідно організувати незалежний від виробництва відділ (відділи) якості для затвердження чи відбраковування кожної серії АФІ, призначеної

[1] Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

для використання при клінічних випробуваннях.

19.22 Деякі з функцій щодо проведення випробувань, що виконуються звичайно відділом (відділами) якості, можна здійснювати в інших організаційних підрозділах.

19.23 Заходи щодо якості мають включати систему випробувань сировини, пакувальних матеріалів, проміжної продукції та АФІ.

19.24 Слід аналізувати проблеми, пов'язані з процесом і якістю.

19.25 Текст маркування АФІ, призначених для використання при клінічних випробуваннях, слід належним чином контролювати; у ньому має бути зазначено, що речовина призначена для дослідних цілей.

19.3 Обладнання і технічні засоби

19.30 Під час усіх фаз клінічного випробування, включаючи використання невеликих технічних засобів або лабораторій для виробництва серій АФІ для клінічних випробувань, слід передбачити процедури, які гарантують, що обладнання прокаліброване, очищене та придатне для передбачуваного використання.

19.31 Процедури використання технічних засобів мають гарантувати проведення робіт із матеріалами таким чином, щоб звести до мінімуму ризик контамінації та перехресної контамінації.

19.4 Контроль сировини

19.40 Сировину, що використовується при виготовленні АФІ для клінічних випробувань, слід оцінювати за допомогою проведення випробувань або отримувати разом із результатами аналізу, проведеного постачальником, та проводити випробування на ідентичність. Якщо матеріал вважається небезпечним, то достатньо аналізу, проведеного постачальником.

19.41 У деяких випадках придатність сировини можна визначати перед використанням на підставі її придатності при проведенні реакції невеликого масштабу (тобто, випробування функціональної придатності), що набагато краще, ніж лише самі аналітичні випробування.

19.5 Виготовлення

19.50 Виготовлення АФІ для клінічних випробувань слід фіксувати в лабораторних журналах, протоколах серій або за допомогою інших придатних засобів. Ці документи мають включати інформацію про використання виробничих матеріалів, обладнання, обробку, а також наукові спостереження.

19.51 Очікувані виходи можуть бути більш варіабельні та менш визначені, ніж очікувані виходи при промислових процесах. Розслідування причин відхилень від величини очікуваного виходу не потрібно.

19.6 Валідація

19.60 Якщо вироблена одна серія АФІ, або зміни процесу під час розробки АФІ роблять відтворювання серій важким чи неточним, то валідація процесу виготовлення АФІ для клінічних випробувань звичайно є недоцільною. На цій стадії розробки якість АФІ забезпечується поєднанням контролю з калібруван-

ням і за необхідності кваліфікацією обладнання.

19.61 Якщо серії виробляють для комерційного використання, навіть за умови, що такі серії виробляють в дослідному або невеликому масштабі, валідацію процесу слід проводити відповідно до розділу 12 частини 2 цієї настанови.

19.7 Зміни

19.70 Під час розробки по мірі накопичення знань і масштабування технологічного процесу може виникнути потреба у внесенні змін. Кожну зміну в технологічному процесі, специфікаціях або методиках випробувань слід належним чином протоколювати.

19.8 Лабораторний контроль

19.80 Хоч аналітичні методи, що застосовуються для оцінки серії АФІ для клінічних випробувань, можуть ще не пройти валідацію, вони мають бути науково обгрунтованими.

19.81 Має бути система збереження резервних зразків усіх серій. Ця система має забезпечувати збереження достатньої кількості кожного резервного зразка протягом певного періоду після затвердження, закінчення або припинення застосування.

19.82 Визначення дат закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань, як зазначено в підрозділі 11.6 частини 2, застосовне по відношенню до існуючих АФІ, що використовуються для клінічних випробувань. Для нових АФІ на початкових стадіях клінічних випробувань вимоги, зазначені в п. 11.6 частини 2, як правило, не застосовуються.

19.9 Документація

19.90 Має бути система, яка гарантує, що інформація, отримана у ході розробки та виробництва АФІ для застосування у клінічних випробуваннях, задокументована та наявна.

19.91 Розробку та виконання аналітичних методів, що використовуються при видачі дозволу на використання серії АФІ для застосування у клінічних випробуваннях, слід належним чином документувати.

19.92 Необхідно використовувати систему збереження протоколів виробництва та контролю. Така система має забезпечувати збереження протоколів і документів протягом певного періоду після затвердження, закінчення або припинення застосування.

Частина 3
ДОКУМЕНТИ ПОВ‘ЯЗАНІ З GMP

ДОСЬЄ ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ (SITE MASTER FILE)

Див. СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 гармонізована з нормативним документом Конвенції фармацевтичних інспекцій (PIC) та Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) PE 008-4 (1 Annex) «Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File» («Пояснювальні вказівки для виробників лікарських засобів щодо складання досьє виробничої дільниці»). З документом PE 008-4 гармонізовано також нормативний документ SANCO/C8/AM/sl/ares (2010) 1064603 «Explanatory Notes on the Preparation of a Site Master File» («Пояснювальні вказівки щодо складання досьє виробничої дільниці»), прийнятий Європейською Комісією та включений до частини III Настанови з GMP ЄС.

УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЯКОСТІ (ICH Q9)

Див. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9).

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 гармонізована з нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) EMA/INS/GMP/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)» (EMA/INS/GMP/79766/2011 «Управління ризиками для якості (ICH Q9)», який включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ (ICH Q10)

Див. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10).

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 гармонізована з нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) EMA/INS/GMP/79818/2011 «Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)» (EMA/INS/GMP/79818/2011 «Фармацевтична система якості (ICH Q10)», який включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

МІЖНАРОДНІ ГАРМОНІЗОВАНІ ВИМОГИ ЩОДО СЕРТИФІКАЦІЇ СЕРІЇ

Див. СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 гармонізована з нормативним документом Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency) EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 «Internationally harmonised requirements for batch certification» (EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 «Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії»), який включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

Додаток 1
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Принцип

До виробництва стерильної продукції пред'являють особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенами. При цьому багато чого залежить від кваліфікації, навчання і виробничої дисципліни працюючого персоналу. Особливо важливе значення має забезпечення якості; при цьому типі виробництва необхідно ретельно дотримуватися способів приготування і методик, які чітко встановлені та пройшли валідацію. Ніяка кінцева стадія процесу або випробування готової продукції не можуть розглядатися як єдиний чинник, що засвідчує стерильність або інші сторони якості.

Примітка. В цій настанові не викладені детальні методи для визначення чистоти повітря, поверхонь тощо за кількістю мікроорганізмів і часток. Довідкову інформацію можна отримати з інших документів, таких як стандарти EN/ISO та/або ДСТУ ISO[N] *.

Загальні вимоги

1 Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу і/або надходження обладнання і матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони слід обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно постачати повітря, що пройшло через фільтри відповідної ефективності.

2 Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення слід здійснювати в окремих зонах усередині чистої зони. Виробничі операції діляться на дві категорії: по-перше, коли продукцію піддають кінцевій стерилізації (в остаточному первинному пакованні), і, по-друге, коли операції на декількох або всіх стадіях виконують в асептичних умовах.

3 Чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікують відповідно до необхідних характеристик навколишнього середовища. Кожна виробнича операція вимагає відповідного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані для зведення до мінімуму ризику контамінації частками або мікроорганізмами продукції чи оброблюваних матеріалів.

Для відповідності вимогам в умовах «експлуатації» ці зони мають бути спроектовані так, щоб забезпечити точно визначений рівень чистоти повітря в «оснащеному» стані. «Оснащений» стан – це умова, за якої система чистого приміщення цілком підготовлена, виробниче обладнання цілком встановлене і готове до роботи, але персонал відсутній. «Експлуатований» стан – це умова, за якої система чистого приміщення й обладнання функціонують у встановленому режимі з визначеною кількістю працюючого персоналу.

---

* Див. розділ „Нормативні посилання” та національний додаток „Бібліографія”, які містять посилання на деякі з зазначених стандартів.

«Експлуатований» стан та «оснащений» стан мають бути встановлені для кожного чистого приміщення або комплексу чистих приміщень.

Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири класи.

Клас А: Локальна зона для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції, наприклад: зони дозування, закупорювання ємностей, відкривання ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах. Як правило, такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці. Системи ламінарного потоку повітря мають забезпечувати рівномірну швидкість повітря в діапазоні 0,36-0,54 м/с (керівний норматив), що застосовне до відкритого робочого місця в чистій кімнаті. Підтримування ламінарності має бути доказаним та валідованим. У закритих ізоляторах та боксах із рукавичками можна використовувати односпрямований потік повітря із меншими швидкостями.

Клас В: Навколишнє середовище для зони класу А у разі виготовлення і наповнення в асептичних умовах.

Класи С і D: Чисті зони для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції.

Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям

4 Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям слід класифікувати відповідно до стандарту ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004[N] та/або EN ISO 14644-1. Встановлення класу слід чітко розмежувати із моніторингом навколишнього середовища при проведенні процесу. Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу наведена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м^3 повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

5 З метою встановлення класу у зонах класу А мінімальний об’єм проби повітря з одного місця відбору має становити 1 м^3. Клас А за класифікацією щодо кількості часток у повітрі відповідає класу ISO 4.8 щодо встановлення меж для часток розміром ≥ 5,0 мкм. Клас В (в оснащеному стані) за класифікацією щодо кількості часток у повітрі відповідає класу ISO 5 щодо часток обох зазначених розмірів. Клас С (в оснащеному та експлуатованому стані) за класифікацією щодо кількості часток у повітрі відповідає класу ISO 7 та ISO 8 відповідно. Клас D (в оснащеному стані) за класифікацією щодо кількості часток у повітрі відповідає класу ISO 8. З метою встановлення класу в стандарті EN ISO 14644-1 та стандарті ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004[N] викладена ме-

тодологія, що встановлює як мінімальну кількість місць для відбору проб, так і розмір проби з урахуванням меж для кількості часток найбільшого з зазначених розмірів, а також метод оцінки отриманих даних.

6 З метою встановлення класу слід використовувати портативні лічильники часток із короткою трубкою для відбору проби внаслідок відносно високого рівня осадження часток розміром ≥ 5,0 мкм у дистанційних системах для відбору проб із довгими трубками. У випадку систем односпрямованого потоку повітря слід використовувати ізокінетичні насадки для відбору проб.

7 Клас у експлуатованому стані може бути доказаний під час звичайної роботи, що моделює робочі операції, або у ході фасування поживних середовищ, як того вимагає моделювання «найгіршого випадку». У стандарті EN ISO 14644-2 представлена інформація щодо випробувань для доказу постійного відповідання встановленому класу чистоти.

Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям

8 Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям слід піддавати рутинному контролю під час роботи, а контрольні точки розміщувати на підставі офіційних досліджень з аналізу ризику та результатів, отриманих під час встановлення класу приміщення та/або устаткування з чистим повітрям.

9 Для зон класу А контроль часток слід проводити весь час протягом критичного процесу, включаючи зборку обладнання. При належному обгрунтуванні виняток становлять процеси із застосуванням забруднюючих речовин, що можуть ушкодити лічильник часток або становити собою небезпеку (наприклад, живі організми) або радіологічний ризик. У таких випадках моніторинг під час рутинних операцій з налаштування обладнання слід здійснювати до появи ризику. Також слід проводити моніторинг під час моделювання операцій. Зони класу А слід контролювати з такою частотою і з відбором проб відповідного об’єму, щоб всі втручання, випадкові події та будь-які ушкодження системи могли бути зафіксовані, а у випадку виходу за попереджувальну межу могла бути піднята тривога. Визнано, що не завжди є можливим продемонструвати низькі рівні часток розміром ≥ 5,0 мкм у місці фасування при веденні технологічного процесу внаслідок утворення часток або крапель із самої продукції.

10 Рекомендується, щоб така сама система застосовувалася для зон класу В, хоча частота відбору проб може бути меншою. Важливість системи контролю часток має бути визначена ефективністю розділення між розташованими поруч зонами класу А та В. Зони класу В слід контролювати з такою частотою і з відбором проб відповідного об’єму, щоб зміни рівню контамінації та будь-які ушкодження системи могли бути зафіксовані, а у випадку виходу за попереджувальну межу могла бути піднята тривога.

11 Системи контролю повітря щодо часток мають складатися з незалежних лічильників часток; з системи послідовно розташованих точок відбору проб, приєднаних трубопроводом до єдиного лічильника часток; або поєднувати ці два підходи. Обрані системи мають бути підхожими з огляду на розмір ча-

сток. Якщо застосовуються дистанційні системи відбору проб, слід приділити увагу довжині трубки та радіусам будь-яких загинів трубки з огляду на втрати часток у цій трубці. При виборі системи контролю слід також враховувати будь-який ризик зі сторони матеріалів, що використовують під час виробничих операцій, наприклад, живих організмів або радіофармацевтичних препаратів.

12 Розмір проб, що відбирають з метою контролю при використанні автоматизованих систем, як правило, є функцією рівня відбору проб використовуваної системи. Немає необхідності, щоб об'єм проб був таким самим, як при офіційному встановленні класу чистих приміщень або устаткування з чистим повітрям.

13 У зонах класу A та B моніторинг концентрації часток розміром ≥ 5.0 мкм має особливе значення, оскільки це є важливим інструментом діагностики для раннього виявлення невідповідності. Іноді показники кількості часток розміром ≥ 5.0 мкм можуть бути помилковими внаслідок електронного шуму, стороннього світла, випадкового збігу обставин тощо. Однак, безперервне або регулярне налічування низьких рівнів є індикатором можливого випадку контамінації та має бути розслідувано. Такі випадки можуть свідчити про початкову невідповідність системи HVAC, ушкодження обладнання для наповнення або можуть також вказувати на недотримання правил під час установки машини та рутинної роботи.

14 Допустима кількість часток для оснащеного стану, зазначена у таблиці 1.1, має досягатися після короткого періоду прибирання протягом 15-20 хвилин (керівний норматив) після завершення операцій при відсутності персоналу.

15 Моніторинг зон класу C та D при проведенні операцій слід здійснювати відповідно до принципів управління ризиком для якості. Вимоги до попереджувальної межі та межі, що вимагає вживання заходів, будуть залежати від характеру виконуваних операцій, однак має бути досягнутий рекомендований «період очищення».

16 Інші показники, такі як температура та відносна вологість, залежать від продукції та характеру виконуваних операцій. Ці параметри не мають впливати на встановлені стандарти чистоти.

17 Приклади операцій, які слід виконувати в зонах із різними класами чистоти, наведені нижче в таблиці 1.2 (див. також пункти 28-35 цього додатка).

Таблиця 1.2

Клас	Приклади операцій для продукції, яку піддають кінцевій стерилізації (див. пункти 28-30 цього додатка)
A	Фасування продукції, коли ризик майже виключений
C	Приготування розчинів, коли ризик майже виключений. Фасування продукції
D	Приготування розчинів і підготування компонентів для подальшого фасування

Клас	Приклади операцій для приготування в асептичних умовах (див. пункти 31-35 цього додатка)
A	Приготування і фасування в асептичних умовах
C	Приготування розчинів, які підлягають фільтрації
D	Робота з компонентами первинного паковання після миття

18 При виконанні операцій в асептичних умовах необхідно проводити частий контроль із використанням таких методів, як седиментація на пластини, відбір проб з об'єму повітря і з поверхонь (наприклад, за допомогою змивів і контактних пластин). Необхідно, щоб методи відбору проб, використовувані у експлуатованому стані, не завдавали шкоди захисту зони. Результати контролю мають бути розглянуті при проведенні огляду документації протоколу серії для видачі дозволу на випуск готової продукції. Після критичних операцій потрібно проводити контроль поверхонь і персоналу. Слід також додатково здійснювати мікробіологічний контроль, коли не проводяться технологічні операції, наприклад, після валідації систем, очищення і санітарної обробки.

19 Рекомендовані межі при мікробіологічному контролі чистих зон під час експлуатації наведені в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Рекомендовані межі мікробіологічної контамінації (a)				
Клас	Проба повітря, КУО/м^3	Седиментація на пластину (d = 90 мм), КУО/4 год (b)	Контактна пластина (d = 55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Примітка:
(a) Наведено середні значення.
(b) Окремі пластини для седиментації можуть експонуватися менше 4 годин.

20 За результатами моніторингу часток і мікроорганізмів мають бути встановлені відповідні межі: попереджувальна межа та межа, що вимагає вживання заходів. У робочих методиках мають бути описані коригувальні дії, якщо ці межі перевищені.

Ізолююча технологія

21 Використання ізолюючої технології скорочує необхідність присутності людини у виробничих зонах, у результаті чого значно знижується ризик мікробіологічної контамінації продукції, виробленої в асептичних умовах, із навколишнього середовища. Існує багато типів ізоляторів і передавальних пристроїв. Ізолятор і оточуюче його середовище мають бути сконструйовані таким чином, щоб у відповідній зоні забезпечувалася необхідна якість повітря. Ізолятори, виготовлені з різних матеріалів, більшою або меншою мірою зазнають пошкодження ізоляції та розгерметизації. Конструкції передавальних пристроїв можуть варіювати від пристроїв з одинарними або подвійними дверима до повністю герметизованих систем, включаючи стерилізацію.

22 Передача матеріалів усередину і назовні пристрою є одним із найсерйозніших потенційних джерел контамінації. Звичайно простір усередині ізолятора є обмеженою зоною для маніпуляцій із високим ризиком, хоча визнано, що в робочій зоні всіх таких пристроїв може бути відсутній ламінарний потік повітря.

23 Вимоги до чистоти повітря в просторі, що оточує ізолятор, залежать від його конструкції та призначення. Чистоту цього простору слід контролювати; виробництво в асептичних умовах вимагає принаймні клас чистоти D.

24 Експлуатація ізоляторів може бути розпочата тільки після проведення відповідної валідації. Валідація має враховувати всі критичні фактори ізолюючої технології, наприклад, якість повітря усередині та зовні (навколишнього простору) ізолятора, санітарну обробку ізолятора, процеси передачі та цілість ізолятору.

25 Необхідно постійно проводити контроль, який включає часті випробування герметичності ізолятора і вузлів рукавички / рукав.

Технологія видування / дозування / герметизації

26 Пристрої для видування / дозування / герметизації – це спеціально сконструйовані машини, де в одному автоматичному комплексі протягом одного безупинного процесу з термопластичного гранулята формують контейнери (первинні паковання), які наповнюють та герметизують. Обладнання для технології видування / дозування / герметизації, що використовується для виробництва в асептичних умовах, з ефективним потоком повітря класу А може бути встановлене в навколишньому середовищі принаймні класу С за умови використання одягу для класів А/В. Навколишнє середовище в оснащеному стані має відповідати нормам як за кількістю часток, так і за кількістю життєздатних мікроорганізмів, а у експлуатованому стані – тільки за кількістю життєздатних мікроорганізмів. Обладнання для технології видування / дозування / герметизації,

що використовується у виробництві продукції, яку піддають кінцевій стерилізації (в остаточному первинному пакованні), має бути встановлене в навколишньому середовищі принаймні класу D.

27 Враховуючи особливості та специфіку цієї технології, необхідно приділяти особливу увагу принаймні нижченаведеному:

• конструкції та кваліфікації обладнання,

• валідації та відтворюваності процесів «очищення на місці» та «стерилізація на місці»,

• простору чистої кімнати, що є навколишнім середовищем для розміщеного там обладнання,

• навчанню оператора та його одягу,

• втручання в критичну зону обладнання, включаючи будь-який монтаж в асептичних умовах перед початком дозування.

Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації

28 Підготовку компонентів та виготовлення більшості продукції необхідно здійснювати принаймні в навколишньому середовищі класу D, щоб забезпечити достатньо низький рівень ризику контамінації частками і мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, наприклад, коли продукція є гарним поживним середовищем для росту мікроорганізмів, або її стерилізації передує достатньо тривалий час, або технологічний процес ведеться здебільшого у відкритих ємностях, приготування слід здійснювати в навколишньому середовищі класу C.

29 Дозування продукції перед остаточною стерилізацією слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу C.

30 Якщо існує підвищений ризик контамінації продукції з навколишнього середовища, наприклад, коли операція дозування відбувається повільно, або контейнери (первинні паковання) мають широке горло чи неминуче знаходяться відкритими більше декількох секунд перед герметизацією, наповнення слід здійснювати в зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією необхідно, як правило, здійснювати в навколишньому середовищі класу C.

Приготування в асептичних умовах

31 Роботу з компонентами (первинного паковання) після миття слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу D. Обробку стерильної вихідної сировини і компонентів, якщо в подальшому не передбачена стерилізація або стерилізуюча фільтрація, слід здійснювати в робочій зоні класу A з навколишнім середовищем класу B.

32 Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, слід проводити в навколишньому середовищі класу C; якщо стерилізуюча фільтрація не проводиться, то підготовку матеріалів і

виготовлення продукції необхідно здійснювати в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

33 Проводити обробку і фасування продукції, приготовленої в асептичних умовах, слід в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

34 Передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів (первинних паковань) із продукцією, наприклад, ліофілізованою, до завершення процесу закупорювання необхідно здійснювати або в зоні класу А, що знаходиться в навколишньому середовищі класу В, або в герметичних передатних боксах у навколишньому середовищі класу В.

35 Виготовлення і фасування стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій необхідно проводити в робочій зоні класу А, яка знаходиться в навколишньому середовищі класу В, якщо продукція знаходиться у відкритих ємностях і в подальшому не піддається стерилізуючій фільтрації.

Персонал

36 Потрібно, щоб у чистих зонах була присутня лише мінімальна кількість необхідного персоналу; це особливо важливо при обробці в асептичних умовах. Інспектування і контроль, наскільки можливо, слід здійснювати ззовні чистих зон.

37 Весь персонал (включаючи співробітників, які займаються прибиранням і технічним обслуговуванням), який працює в таких зонах, повинен регулярно проходити навчання з дисциплін, пов'язаних з належним виробництвом стерильної продукції, включаючи питання гігієни й основи мікробіології. Якщо необхідно, щоб сторонні співробітники, які не пройшли такого навчання (наприклад, працюючі за контрактом будівельники або наладчики обладнання), знаходилися в чистому приміщенні, то вони мають бути докладно проінструктовані й за ними має бути встановлений суворий нагляд.

38 Персонал, який бере участь в обробці матеріалів з тканин тварин або працює з культурами мікроорганізмів, які не використовуються в поточному виробничому процесі, не повинен входити в зони виробництва стерильної продукції, якщо він не дотримується суворих і чітко встановлених методик щодо входу.

39 Необхідні суворі вимоги до особистої гігієни і чистоти. Співробітники, зайняті у виробництві стерильних лікарських препаратів, мають бути проінструктовані про те, що вони зобов'язані доповідати про будь-які обставини, що можуть бути причиною поширення анормальної кількості або типів забруднень; при виникненні таких обставин бажані періодичні перевірки здоров'я співробітників. Дії, необхідні щодо персоналу, який може стати джерелом мікробіологічної контамінації, мають визначатися призначеною компетентною особою.

40 У чистих зонах не допускається носити наручні годинники і ювелірні прикраси, а також використовувати косметику.

41 Переодягатися і митися необхідно згідно з письмовими методиками, розробленими так, щоб зводити до мінімуму ризик контамінації одягу для роботи в чистих зонах і не внести забруднення в чисті зони.

42 Необхідно, щоб одяг і його якість відповідали процесу і класу робочої зони. Одяг слід носити таким чином, щоб захистити продукцію від контамінації.

43 Опис необхідного одягу для кожного класу наведено нижче.

• Клас D: волосся і борода (при наявності) мають бути закриті. Слід носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.

• Клас C: волосся, а також борода і вуса (при їх наявності) мають бути закриті. Необхідно носити комбінезон або брючний костюм, що щільно прилягає на зап'ястях і має високий комір, а також відповідне взуття або бахіли. Від них практично не мають відокремлюватися волокна або часточки.

• Клас A/B: головний убір має повністю закривати волосся, а також бороду і вуса (при їх наявності); він має бути вставлений у комір костюма; необхідно на обличчі носити маску для запобігання поширенню крапельок. Слід носити відповідним чином простерилізовані та ненапудрені гумові або пластикові рукавички і простерилізовані або продезінфіковані бахіли. Нижні краї штанів мають бути вставлені в бахіли, а рукави одягу – у рукавички. Захисний одяг практично не має виділяти волокна або часточки і має затримувати часточки, що відокремлюються від тіла.

44 Повсякденний одяг забороняється вносити в кімнати для переодягання, що ведуть у приміщення класів B і C. Кожен робітник у зоні класу A/B повинен бути забезпечений чистим стерильним (простерилізованим або таким, що пройшов відповідну санітарну обробку) захисним одягом для кожної зміни або принаймні на один день, якщо це виправдано результатами контролю. Рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати. Маски і рукавички необхідно змінювати принаймні кожну зміну.

45 Одяг для чистих приміщень необхідно очищати і поводитися з ним таким чином, щоб він не піддавався додатковому забрудненню, що згодом може стати причиною контамінації. Ці роботи слід виконувати відповідно до письмових методик. Для такого одягу бажано мати окремі пральні. Неправильна обробка одягу пошкоджує волокна тканини, що збільшує ризик відділення часточок.

Приміщення

46 У чистих зонах усі відкриті поверхні мають бути гладенькими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення часток або мікроорганізмів, а також дозволити багаторазово застосовувати очищувальні та при необхідності дезінфікуючі засоби.

47 Для зменшення накопичення пилу і полегшення прибирання в приміщеннях не має бути заглиблень, що не піддаються очищенню, і має бути якнайменше країв, які виступають, полиць, шаф і обладнання. Двері мають бути сконструйовані без заглиблень, недоступних для очищення; з цієї ж причини небажано використовувати розсувні двері.

48 Підвісні стелі мають бути герметизовані з метою запобігання контамінації з простору над ними.

49 Труби, канали та інші комунальні споруди мають бути встановлені таким чином, щоб не утворювалися заглиблення і незакриті отвори, а також були відсутні поверхні, не доступні для очищення.

50 Заборонено розташовувати раковини і зливники в зонах класу А/В, де виробництво має здійснюватися в асептичних умовах. В інших зонах між машиною і раковиною або зливником мають бути повітряні простори. Зливники у підлозі в чистих кімнатах із більш низьким класом чистоти мають бути забезпечені сифонами або водяними затворами для запобігання зворотному потоку.

51 Кімнати для переодягання мають бути сконструйовані як повітряні шлюзи і мають використовуватися для забезпечення фізичного поділу різних етапів зміни одягу і, таким чином, зводити до мінімуму контамінацію захисного одягу мікроорганізмами і частками. Вони мають ефективно вентилюватися відфільтрованим повітрям. Остання частина кімнати для переодягання в оснащеному стані має бути того же класу чистоти, що й зона, в яку вона веде. Іноді бажано використовувати окремі кімнати для зміни одягу на вході й на виході з чистих зон. Як правило, пристрої для миття рук мають бути тільки на початку кімнат для переодягання.

52 Обоє дверей повітряного шлюзу не можуть бути відкриті одночасно. Для запобігання відчинянню в один і той же час більше одних дверей має працювати блокувальна система або система візуального і/або звукового попередження.

53 Подача відфільтрованого повітря має забезпечувати підвищений тиск стосовно навколишніх зон із нижчим класом чистоти при всіх робочих умовах, а повітряний потік має ефективно обтікати зону. Між суміжними приміщеннями з різними класами чистоти має бути різниця в тиску 10-15 Па (керівний норматив). Особливу увагу слід приділяти захисту зони найбільшого ризику для якості продукції, тобто навколишнього середовища, безпосередньому впливу якого зазнає продукція або очищені компоненти, що контактують із продукцією. Допускаються різні раціональні модифікації, пов'язані з подачею повітря і різницею тисків, що можуть бути необхідні при наявності деяких матеріалів, наприклад, патогенних, високотоксичних, радіоактивних або живих вірусів чи бактеріальних матеріалів, або препаратів із них. Для деяких операцій може бути необхідна деконтамінація технічних засобів та обробки повітря, яке виходить із чистої зони.

54 Необхідно продемонструвати, що характер повітряних потоків не становить ризику контамінації, наприклад, що з повітряним потоком у зону найбільшого ризику для якості продукції не надходять частки, джерелами яких є людина, операція, що проводиться, або машина.

55 У стані готовності має бути система попередження, що оповіщає про недостатню подачу повітря. Якщо різниця в тиску між двома приміщеннями є важливою, то між ними необхідно встановити індикатори різниці тиску. Різницю в тиску слід регулярно протоколювати або документувати іншим способом.

Обладнання

56 Не допускається, щоб через перегородку, що відокремлює зону класу А або В від виробничої зони з нижчою чистотою повітря, проходила стрічка конвеєра за винятком випадків, коли сама стрічка безупинно стерилізується (наприклад, у тунелі для стерилізації).

57 Наскільки це можливо, обладнання, фітинги і засоби обслуговування мають бути спроектовані й установлені так, щоб робочі операції, технічне обслуговування та ремонтні роботи можна було проводити поза чистою зоною. Якщо потрібна стерилізація, то вона має бути проведена після максимально повного монтажу обладнання.

58 Якщо обслуговування обладнання було проведене всередині чистої зони, і необхідні норми чистоти і/або асептики були порушені під час цієї роботи, то зона має бути очищена, продезінфікована і/або простерилізована (залежно від того, що підходить) до поновлення процесу.

59 Установки для підготовки води і системи її розподілу слід проектувати, конструювати й експлуатувати так, щоб забезпечити надійне постачання води відповідної якості. Їх не можна експлуатувати понад проектну потужність. Воду для ін'єкцій необхідно виробляти, зберігати і розподіляти таким чином, щоб запобігти росту мікроорганізмів, наприклад, за рахунок її постійної циркуляції при температурі вище 70 ºС.

60 Все обладнання (таке, як стерилізатори), системи обробки та фільтрації повітря, душники і газові фільтри, системи обробки, утворення, зберігання і розподілу води мають підлягати валідації та плановому технічному обслуговуванню; на їх повторне введення в дію має бути виданий дозвіл.

Санітарія

61 Санітарна обробка чистих зон має особливо важливе значення. Зони необхідно старанно очищати згідно з письмовою програмою. У разі проведення дезінфекції слід застосовувати декілька типів дезінфікуючих засобів. Для виявлення розвитку стійких штамів потрібно здійснювати регулярний контроль.

62 Миючі і дезінфікуючі засоби необхідно контролювати щодо мікробіологічної чистоти. Їх розчини слід тримати в попередньо очищених контейнерах (тарі) й зберігати лише протягом установлених термінів (за винятком тих розчинів, що стерилізують). Миючі та дезінфікуючі засоби, що використовуються в зонах класів А і В, перед використанням мають бути стерильні.

63 Для зниження мікробіологічної контамінації в недоступних місцях може бути корисна фумігація чистих зон.

Обробка

64 На всіх виробничих стадіях, включаючи стадії, що передують стерилізації, необхідно вживати заходи, що зводять до мінімуму контамінацію.

65 Препарати мікробіологічного походження не слід виробляти або фасувати в зонах, що використовуються для обробки інших лікарських засобів; проте вакцини, що містять загиблі мікроорганізми або витяжки з бактерій, після інактивації можуть бути розфасовані в тих же приміщеннях, що й інші стерильні лікарські засоби.

66 Валідація процесів, що проводяться в асептичних умовах, має включати випробування, що моделює процес, з використанням поживного середовища (фасування поживних середовищ). Поживне середовище слід вибирати з

урахуванням лікарської форми препарату, а також селективності, прозорості, концентрації та придатності поживного середовища до стерилізації.

67 Випробування, що моделює процес, має найбільш повно імітувати рутинний виробничий процес в асептичних умовах і включати всі подальші критичні стадії виробництв Також слід враховувати різні втручання, які можуть виникнути під час нормального технологічного процесу, а також в умовах «найгіршого випадку».

68 Випробування, що моделюють процес, при первинній валідації мають включати три послідовних задовільних моделюючих випробування для кожної зміни; потім їх слід повторювати через встановлені проміжки часу, а також після будь-якої значної зміни в системі HVAC, в обладнанні, процесі чи кількості змін. Як правило, випробування, що моделюють процес, слід повторювати двічі на рік для кожної зміни та процесу.

69 Кількість контейнерів (первинних паковань), що призначені для фасування поживних середовищ, має бути достатньою, щоб забезпечити достовірну оцінку. У разі невеликих серій кількість контейнерів для фасування поживних середовищ, має, як мінімум, відповідати розміру серії продукції. Слід прагнути до відсутності росту мікроорганізмів, однак можна застосовувати такі норми:

- Якщо наповнювали менше 5000 одиниць, не має бути жодної контамінованої одиниці.
- Якщо наповнювали від 5000 до 10000 одиниць:
  a) одна (1) контамінована одиниця є підставою для розслідування із розглядом повторного фасування поживних середовищ;
  b) дві (2) контаміновані одиниці розглядаються як підстава для проведення ревалідації після розслідування.
- Якщо наповнювали понад 10000 одиниць:
  a) одна (1) контамінована одиниця є підставою для розслідування;
  b) дві (2) контаміновані одиниці розглядаються як підстава для проведення ревалідації після розслідування.

70 За будь-якої кількості одиниць періодичні випадки мікробної контамінації можуть вказувати на контамінацію з низьким рівнем забруднення, що має бути розслідувано. Розслідування значних невдач має включати дослідження потенційного впливу на забезпечення стерильності серій, вироблених після останнього успішного фасування поживних середовищ.

71 Необхідно забезпечити, щоб будь-яка валідація не створювала ризиків для технологічних процесів.

72 Джерела води, обладнання для обробки води й оброблену воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а також при необхідності на контамінацію ендотоксинами. Результати контролю і будь-яких здійснених дій слід протоколювати.

73 У чистих зонах, особливо коли проводиться обробка в асептичних умовах, діяльність персоналу має бути мінімальною, а його пересування методичним і контрольованим, щоб уникнути надлишкового виділення часток і мік-

роорганізмів, обумовленого посиленою руховою активністю. Температура і вологість навколишнього середовища мають бути не дуже високими, щоб не створювати дискомфорту з урахуванням властивостей одягу, який використовується.

74 Мікробіологічна контамінація вихідної сировини має бути мінімальною. Специфікації мають містити вимоги до мікробіологічної чистоти, якщо необхідність цього була встановлена за результатами моніторингу.

75 У чистих зонах наявність контейнерів і матеріалів, яким властиве утворення волокон, необхідно зводити до мінімуму.

76 Там, де можливо, слід вживати заходів, щоб зводити до мінімуму контамінацію готової продукції частками.

77 Після закінчення процесу очищення компонентів (первинних паковань), контейнерів (ємностей) та обладнання з ними слід обходитися так, щоб не відбувалася їхня повторна контамінація.

78 Інтервали часу між миттям, сушінням і стерилізацією компонентів, контейнерів і обладнання, а також час між їх стерилізацією і подальшим використанням мають бути мінімальні й мати обмеження за часом, які відповідають умовам зберігання.

79 Час між початком приготування розчинів та їх стерилізацією або стерилізуючою фільтрацією має бути мінімальним. Необхідно встановити максимально допустимий час для кожного виду продукції з урахуванням її складу і затверджених способів зберігання.

80 Перед стерилізацією необхідно контролювати рівень мікробного навантаження. Мають бути встановлені робочі межі контамінації безпосередньо перед стерилізацією, які співвідносяться з ефективністю використовуваного методу. Рівень мікробного навантаження слід кількісно визначати для кожної серії як продукції, наповненої в асептичних умовах, так і продукції, яку піддають кінцевій стерилізації. Якщо для препаратів, що стерилізують наприкінці, встановлені більш жорсткі параметри стерилізації, рівень мікробного навантаження можна контролювати тільки через відповідні передбачені у графіку інтервали. У випадку систем випуску за параметрами кількісне визначення рівня мікробного навантаження слід проводити для кожної серії та розглядати як випробування в процесі виробництва. При необхідності слід контролювати рівень ендотоксинів. Усі розчини, особливо інфузійні рідини великого об’єму, необхідно піддавати стерилізуючій фільтрації, по можливості, безпосередньо перед фасуванням.

81 Компоненти, контейнери, обладнання і будь-які інші предмети, що необхідні в чистій зоні, особливо при роботі в асептичних умовах, мають бути простерилізовані й передані туди через вмонтований у стіну стерилізатор із двостороннім доступом або іншим способом, що запобігає контамінації. Необхідно, щоб негорючі гази проходили через фільтри, які затримують мікроорганізми.

82 Ефективність будь-якої нової процедури має бути підтверджена при валідації, яку необхідно регулярно повторювати згідно з графіком, що враховує експлуатаційні якості, а також при будь-якій значній зміні в процесі або обладнанні.

Стерилізація

83 Усі процеси стерилізації мають пройти валідацію. Особливу увагу слід приділяти, якщо обраний спосіб стерилізації не описаний у чинних виданнях Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N] або, коли він використовується для продукції, що не є простим водним чи олійним розчином. При можливості, термічна стерилізація має бути способом вибору. В усіх випадках процес стерилізації має відповідати реєстраційному досьє та ліцензії на виробництво.

84 Перед вибором будь-якого процесу стерилізації необхідно продемонструвати за допомогою фізичних вимірювань і, якщо можливо, біологічних індикаторів, що він підходить для даної продукції та ефективний для досягнення необхідних умов стерилізації у всіх частинах кожного типу завантаження. Валідацію процесу необхідно повторювати через проміжки, встановлені графіком, але не рідше одного разу на рік, а також завжди в разі внесення істотних змін в обладнання. Необхідно зберігати протоколи з результатами.

85 Для ефективної стерилізації весь матеріал у цілому має бути підданий необхідній обробці, а процес організований таким чином, щоб гарантувати, що це було досягнуто.

86 Для всіх процесів стерилізації необхідно розробити способи завантаження і провести їх валідацію.

87 Застосування біологічних індикаторів слід розглядати тільки як додатковий метод контролю стерилізації. Біологічні індикатори необхідно зберігати і використовувати відповідно до інструкцій виробника, а їх якість контролювати методами позитивного контролю. У випадку використання біологічних індикаторів необхідно вжити суворих заходів, які запобігають мікробній контамінації з самих індикаторів.

88 Мають бути чіткі способи диференціації непростерилізованої продукції та продукції, яка пройшла стерилізацію. Кожен кошик, лоток або інша тара для продукції або компонентів (первинного паковання) мають бути чітко марковані з указівкою назви матеріалу, номера його серії та позначення: простерилізований він чи ні. Індикатори, такі як автоклавна стрічка, при необхідності можуть бути використані для вказівки того, чи пройшла серія (або частина серії) процес стерилізації, проте вони не дають достовірної вказівки, чи серія справді стерильна.

89 Для кожного циклу стерилізації потрібно складати протоколи. Вони мають бути затверджені як частина документації при видачі дозволу на випуск серії.

Термічна стерилізація

90 Кожний цикл термічної стерилізації має бути записаний на діаграмі час / температура з відповідною довжиною шкали або за допомогою іншого відповідного обладнання, що має необхідну точність і чіткість. Місце розташування температурних зондів, використовуваних для контролю і/або запису, має бути визначене під час валідації і в разі необхідності також перевірене за допомогою іншого незалежного температурного зонда, розташованого в тому ж місці.

91 Можна також використовувати хімічні або біологічні індикатори, але вони не можуть заміняти фізичні виміри.

92 Має бути передбачений достатній час, щоб усе завантаження у всьому обсязі досягло необхідної температури до того, як буде початий відлік часу стерилізації. Цей період має бути визначений для кожного типу завантаження, яке стерилізується.

93 Після завершення високотемпературної фази циклу термічної стерилізації мають бути вжиті застережні заходи, що запобігають контамінації простерилізованого завантаження під час охолодження. Будь-яка охолоджувальна рідина або газ, що контактують із продукцією, мають бути простерилізовані за винятком тих випадків, коли гарантується, що жодний негерметичний контейнер не буде дозволений для використання.

Вологий жар

94 Для контролю процесу стерилізації вологим жаром необхідно перевіряти як температуру, так і тиск. Регулюючі прилади, як правило, мають бути незалежні від контролюючих приладів і від записуючих пристроїв. При використанні для цих цілей автоматизованих систем управління та моніторингу вони мають пройти валідацію, щоб гарантувати дотримання вимог до критичного процесу. Система управління і порушення в циклі стерилізації мають реєструватися системою контролю і знаходитися під наглядом оператора. Протягом періоду стерилізації показання незалежного температурного зонда слід постійно перевіряти в порівнянні з показаннями самописної діаграми. Для стерилізаторів, обладнаних зливником на дні камери, також може бути необхідним реєструвати температуру в цьому місці протягом усього періоду стерилізації. Необхідні часті випробування на герметичність камери, якщо цикл стерилізації включає вакуумну фазу.

95 Об'єкти, які мають бути простерилізовані, крім продукції в герметичних контейнерах (первинних пакованнях), мають бути загорнені в матеріал, що пропускає повітря і пар, але запобігає повторній контамінації після стерилізації. Всі частини завантаження мають знаходитися в контакті з стерилізуючим агентом при необхідній температурі протягом необхідного часу.

96 Необхідно забезпечити, щоб для стерилізації застосовувався пар належної якості, що не містить такої кількості домішок, яка могла б викликати контамінацію продукції або обладнання.

Сухий жар

97 Застосовуваний процес стерилізації сухим жаром має передбачати циркуляцію повітря усередині камери і підтримування надлишкового тиску для запобігання надходженню в неї нестерильного повітря. Все повітря, що подається, має бути пропущене через фільтри HEPA. Якщо цей процес призначений також для усунення пірогенів, то як частина валідації мають бути проведені випробування з навмисним використанням ендотоксинів.

Стерилізація опроміненням

98 Стерилізація опроміненням використовується, головним чином, для стерилізації матеріалів і продукції, що чутливі до нагрівання. Багато лікарських засобів і деяких пакувальних матеріалів чутливі до випромінювання, отже, цей метод допустимий тільки тоді, коли була експериментально підтверджена відсутність шкідливого впливу на продукцію. Ультрафіолетове опромінення, як правило, не є прийнятним способом стерилізації.

99 Під час процесу стерилізації необхідно вимірювати дозу випромінювання. Для цих цілей доцільно використовувати дозиметри, показання яких не залежать від інтенсивності випромінювання, але забезпечують кількісну реєстрацію дози випромінювання, поглинену продукцією, що стерилізується. Дозиметри мають бути розміщені серед завантаження в достатній кількості і на достатньо близькій відстані один від одного, щоб гарантувати наявність дозиметрів у всіх місцях, що піддаються опроміненню. Пластмасові дозиметри слід застосовувати лише в межах терміну дії їх калібрування. Показання дозиметрів необхідно знімати протягом короткого відрізка часу після закінчення опромінення.

100 Для додаткового контролю можуть бути використані біологічні індикатори.

101 Процедури валідації мають гарантувати, що врахований вплив різної щільності укладок.

102 Процедури поводження з матеріалами мають запобігати плутанині між опроміненими і неопроміненими матеріалами. На кожному пакованні також має бути чутливий до випромінювання колірний індикатор для того, щоб відрізнити опромінені паковання від неопромінених.

103 Загальна доза випромінювання має бути дана протягом визначеного короткого проміжку часу.

Стерилізація оксидом етилену

104 Цей метод може бути використаний тільки тоді, коли неможливе використання іншого способу. Під час валідації процесу має бути доведено, що відсутній ушкоджуючий вплив на продукцію, а передбачені для дегазації умови і час такі, що кількість залишкового газу і продуктів реакції буде знаходитися у встановлених межах, прийнятних для даного типу продукції або матеріалу.

105 Істотне значення має безпосередній контакт між газом і мікробними клітинами; необхідно вжити запобіжних заходів, які усувають можливість проникнення мікробів у матеріал, такий як кристали або сухий білок. Тип і кількість пакувальних матеріалів можуть істотно вплинути на процес.

106 Перед обробкою газом має бути забезпечена відповідність вологості і температури матеріалів вимогам процесу. Необхідний для цього час слід привести у відповідність із протилежною вимогою – звести до мінімуму час перед стерилізацією.

107 Кожний цикл стерилізації слід контролювати за допомогою відповідних біологічних індикаторів, необхідна кількість яких має бути рівномірно розподілена по всьому завантаженню. Отримана при цьому інформація має становити частину протоколу серії.

108 Для кожного циклу стерилізації мають бути складені протоколи з указівкою часу повного завершення циклу, тиску, температури і вологості в камері під час процесу, а також концентрації та загальної кількості використаного газу. Тиск і температуру слід реєструвати протягом усього циклу на діаграмі. Цей(і) протокол(и) повинен(нні) становити частину протоколу серії.

109 Завантаження після стерилізації слід зберігати під контролем в умовах вентиляції, щоб забезпечити зниження до визначеної межі вмісту залишкового газу і продуктів реакції. Цей процес має пройти валідацію.

Фільтрація лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакованні

110 Якщо можлива стерилізація в остаточному первинному пакованні *(final container)*, то одна фільтрація не може розглядатися як достатній спосіб. Беручи до уваги наявні в розпорядженні методи, слід надавати перевагу стерилізації парою. Якщо продукція не може бути простерилізована в остаточному первинному пакованні, то розчини або рідини можуть бути профільтровані через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм (або менше) чи через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми в попередньо простерилізовані контейнери (первинні паковання). Такі фільтри можуть вилучати більшість бактерій і пліснявих грибів, але не усі віруси або мікоплазми. Тому має бути розглянута можливість доповнення процесу фільтрації термічною обробкою певного ступеня.

111 Унаслідок того, що при стерилізуючій фільтрації порівняно з іншими процесами стерилізації існує потенційний додатковий ризик, безпосередньо перед фасуванням може бути доцільна друга фільтрація через додатковий стерилізуючий фільтр, який затримує мікроорганізми. Останню стерилізуючу фільтрацію необхідно здійснювати якнайближче до місця фасування.

112 Здатність фільтрів відокремлювати волокна має бути мінімальною.

113 Цілість стерилізуючого фільтра має бути перевірена перед застосуванням і підтверджена відразу ж після використання відповідним методом, таким як випробування на виникнення крапкових пухирців, дифузійного потоку або випробуванням під тиском. При валідації слід встановити час, необхідний для фільтрації відомого об’єму нерозфасованого розчину, і різницю в тиску по різні сторони фільтра; будь-які істотні відхилення від цих параметрів під час рутинного виробництва слід записувати і досліджувати. Результати таких перевірок мають бути внесені до протоколу серії. Цілість критичних газових і повітряних вентиляційних фільтрів потрібно підтверджувати після використання. Цілість інших фільтрів необхідно підтверджувати через відповідні проміжки часу.

114 Один і той же фільтр не слід використовувати протягом більш ніж одного робочого дня за винятком випадків, коли триваліше використання пройшло валідацію.

115 Фільтр не має впливати на продукцію через утримування її інгредієнтів або виділення в неї речовин.

Закінчення процесу виробництва стерильної продукції [1]

116 Частково закупорені флакони із ліофілізованою продукцією слід обробляти в умовах класу А протягом всього часу доки не буде повністю вставлено пробку.

117 Контейнери (первинні паковання) мають бути закупорені відповідними способами, які пройшли валідацію. Контейнери, що закриті запаюванням, наприклад, скляні або пластмасові ампули, у 100 % випадків необхідно випробовувати на цілість. Зразки інших первинних паковань слід перевіряти на цілість згідно з відповідними методиками.

118 Система закупорювання контейнеру у разі флаконів, що заповнюються в асептичних умовах, не є цілісною доти, доки алюмінієва кришечка не буде обтиснута на закупореному пробкою флаконі. Тобто, обтиснення кришечки необхідно здійснювати відразу, наскільки це можливо, після закупорювання пробкою.

119 Оскільки обладнання, що використовується для обтиснення кришечок на флаконах, може бути джерелом великої кількості невидимих часток, його слід розташовувати як окрему позицію, яку обладнано адекватною системою витяжної вентиляції.

120 Обтиснення кришечок на флаконах можна здійснювати в асептичних умовах із застосуванням простерилізованих кришечок або в умовах чистого приміщення поза асептичною зоною. Якщо прийнято останній підхід, флакони мають бути захищені шляхом перебування в умовах класу А, доки не покинуть асептичної зони, і надалі закупорені пробками флакони мають бути захищені шляхом подачі чистого повітря класу А, доки на них не будуть обтиснуті кришечки.

121 Флакони без пробок, або в яких пробки зміщені, слід видалити до обтиснення кришечок. Якщо при обтисненні кришечок необхідне втручання людини, слід використовувати відповідну технологію для запобігання безпосереднього контакту з флаконами та мінімізації мікробної контамінації.

122 Для забезпечення необхідних умов та зведення до мінімуму безпосереднього втручання людини в операцію обтиснення кришечок може бути доцільним використання бар’єрів, що обмежують доступ, та ізоляторів.

123 Контейнери (первинні паковання), закупорені під вакуумом, необхідно перевіряти на зберігання вакууму після відповідного, заздалегідь визначеного проміжку часу.

124 Заповнені контейнери (первинні паковання) з продукцією для парентерального введення необхідно контролювати поштучно на сторонні включення або інші дефекти. Якщо контроль проводиться візуально, то його слід здійснювати при відповідних і контрольованих умовах освітлення і фону. Оператори, які здійснюють контроль, мають регулярно проходити перевірку зору при необхідності в окулярах; при виконанні такого виду контролю слід надавати часті

[1] Положення про закупорювання флаконів з ліофілізованою продукцією введено в дію в ЄС з 01 березня 2009 р. з умовою їх впровадження до 01 березня 2010 р.

перерви. Якщо використовуються інші методи контролю, то процес має пройти валідацію, а експлуатаційні якості обладнання потрібно періодично перевіряти. Результати необхідно протоколювати.

Контроль якості

125 Випробування готової продукції на стерильність необхідно розглядати тільки як завершальний етап у серії контрольних заходів, що гарантують стерильність. Потрібно, щоб це випробування пройшло валідацію для кожної відповідної продукції.

126 У тих випадках, коли видача дозволу на випуск санкціонується за параметрами, особлива увага має бути приділена валідації та моніторингу всього виробничого процесу.

127 Зразки, відібрані для проведення випробування на стерильність, мають бути репрезентативні для всієї серії, але особливо необхідно відбирати зразки з тих частин серії, для яких передбачається найбільший ризик контамінації, наприклад:

a) для продукції, дозування якої здійснювалося в асептичних умовах, зразки мають включати контейнери (первинні паковання), у які відбувалося фасування спочатку і наприкінці виготовлення серії, а також після будь-якого значного втручання;

b) для продукції, що піддалася термічній стерилізації в остаточному первинному пакованні, має бути приділена увага відбору проб із потенційно найхолодніших частин завантаження.

Додаток 2
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО БІОЛОГІЧНИХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ТА БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Сфера застосування

Способи, що використовуються при виробництві біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів для людини (далі – «біологічні діючі речовини та біологічні лікарські препарати»), є критичним фактором, що визначає відповідний регуляторний контроль. Тому діючі речовини та лікарські препарати можуть бути визначені як біологічні, значною мірою виходячи із способу їх виробництва. Цей додаток є настановою щодо всього ряду діючих речовин та лікарських препаратів, визначених як біологічні.

Цей додаток розділений на дві основні частини:

a) частина А містить додаткові правила виробництва біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів, починаючи від контролю посівних культур і банків клітин до кінцевих операцій та проведення випробувань;

b) частина В містить додаткові правила для окремих видів біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів.

Цей додаток, поряд з деякими іншими додатками до цієї настанови з GMP, надає правила, що доповнюють частину 1 та частину 2 цієї настанови. Є два аспекти щодо сфери застосування цього додатка:

a) стадія виробництва – до того моменту, поки біологічні діючі речовини не є стерильними, основним нормативним документом для них є частина 2. Правила для подальших стадій виробництва біологічних лікарських препаратів містяться в частині 1;

b) вид продукції – цей додаток є настановою для всього ряду лікарських препаратів, визначених як біологічні.

Ці два аспекти представлено в таблиці 2.1. Слід зазначити, що ця таблиця є тільки ілюстративною і не призначена для опису точної сфери застосування даного додатка. Слід розуміти, що рівень вимог GMP підвищується по мірі просування від початкових до більш пізніх стадій виробництва біологічних діючих речовин (так само, як і у відповідній таблиці в частині 2), однак слід завжди дотримуватись принципів GMP. Поширення сфери застосування цього додатка на деякі ранні стадії виробництва не передбачає, що ці стадії будуть підлягати регулярним перевіркам з боку уповноважених органів.

Антибіотики не є біологічними лікарськими засобами, однак на біологічних стадіях їх виробництва можуть бути використані вимоги цього додатка. Настанова щодо лікарських засобів, отриманих з фракціонованої донорської крові або плазми, наведена у додатку 14, а щодо нетрансгенних лікарських засобів рослинного походження – у додатку 7.

У певних випадках щодо вихідних матеріалів слід застосовувати також

інші положення законодавства:

a) для тканин і клітин, що використовують для промислового виробництва препаратів (таких як лікарські засоби): стандарти якості та безпеки для збору, одержання, випробування, обробки, консервування, зберігання та дистрибуції донорських тканин та клітин[1], а також стосовно певних технічних вимог до збору, одержання та випробування донорських тканин та клітин[2]. Такі тканини і клітини стають біологічними діючими речовинами для деяких видів біологічних лікарських препаратів (наприклад, «інженерних»), до яких застосовують вимоги GMP та інші вимоги чинного законодавства щодо лікарських засобів;

b) для високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs), в яких кров або компоненти крові використовують як вихідні матеріали: стандарти якості та безпеки відносно збору, випробування, обробки, зберігання та дистрибуції донорської крові та компонентів крові[3], а також технічні вимоги до вибору донорів, збору й випробуванню крові та компонентів крові[4];

c) виробництво та контроль генетично модифікованих організмів мають відповідати чинним національним вимогам. Для ізольованого використання генетично модифікованих мікроорганізмів слід забезпечити і підтримувати відповідну ізоляцію та вжити інші захисні заходи щодо технічних засобів, де працюють з будь-якими генетично модифікованими мікроорганізмами[5]. Для забезпечення та підтримування відповідного рівня біологічної безпеки слід отримати відповідне рішення згідно з чинним законодавством України.

---

[1] В ЄС ці стандарти встановлено у Директиві 2004/23/ЕС [123]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[2] В ЄС ці вимоги встановлено у Директиві 2006/17/ЕС [127] щодо реалізації Директиви 2004/23/ЕС[123]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[3] В ЄС ці вимоги встановлено у Директиві 2002/98/ЕС [128]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[4] Див. Директиву 2001/83/ЕС та Директиву 2002/98/ЕС [128], що її доповнює. Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

5 Див. Директиву 2009/41/ЕС [126]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

Таблиця 2.1 – Ілюстративні вказівки щодо виробничої діяльності стосовно сфери застосування додатка 2

Тип та джерело матеріалу	Приклад продукції	Застосування правил цього додатка до етапів виробництва (виділено сірим кольором)			
1. Тваринного або рослинного походження: нетрансгенні	Гепарини, інсуліни, ферменти, білки, екстракти алергенів, ATMPs, імунні сироватки	Збір рослин, органів, тканин або рідин[1]	Різання, змішування та/або попередня обробка	Виділення та очищення	Виготовлення, наповнення
2. Віруси або бактерії / ферментація / культури клітин	Вірусні або бактеріальні вакцини, ферменти, білки	Створення та підтримування головного[2] та робочого банків клітин, головної та робочої посівної культури вірусів	Культура клітин та/або ферментація	Інактивація (якщо необхідно), виділення та очищення	Виготовлення, наповнення
3. Біотехнологія – ферментація / культури клітин	Рекомбінантні продукти, моноклональні антитіла, алергени, вакцини, продукція для генної терапії (вірусні та невірусні вектори, плазміди)	Створення та підтримування головного та робочого банків клітин, головної та робочої посівної культури	Культура клітин та/або ферментація	Виділення, очищення, модифікація	Виготовлення, наповнення
4. Тваринного походження: трансгенні	Рекомбінантні білки, високотехнологічні лікарські препарати	Головний та робочий трансгенний банк	Збір, різання, змішування та/або попередня обробка	Виділення, очищення та модифікація	Виготовлення, наповнення
5. Рослинного походження: трансгенні	Рекомбінантні білки, вакцини, алергени	Головний та робочий трансгенний банк	Вирощування, збір[3]	Попередня екстракція, виділення, очищення, модифікація	Виготовлення, наповнення
6. Донорського походження	Ферменти, отримані з сечі, гормони	Збір рідин[4]	Змішування та/або попередня обробка	Виділення та очищення	Виготовлення, наповнення
7. Донорського або тваринного походження	Продукція для генної терапії: генетично модифіковані клітини	Збір, одержання та випробування вихідних тканин / клітин[6]	Виробництво векторів[5], очищення клітин та обробка	Ex vivo генетична модифікація клітин поза організмом, створення головного та робочого банків клітин і запасу клітин	Виготовлення, наповнення
	Продукція для терапії соматичними клітинами	Збір, одержання та випробування вихідних тканин / клітин[6]	Створення головного та робочого банків клітин і запасу клітин	Виділення клітин, очищення культур, поєднання з позаклітинними компонентами	Виготовлення, поєднання, наповнення
	Препарати тканинної інженерії	Збір, одержання та випробування вихідних тканин / клітин[6]	Попередня обробка, виділення та очищення, створення головного та робочого банків клітин і запасу клітин	Виділення клітин, очищення культур, поєднання з позаклітинними компонентами	Виготовлення, поєднання, наповнення

П і д в и щ е н н я в и м о г G M P

[1] Див. розділ В1 щодо сфери застосування принципів GMP.
[2] Див. розділ «Система посівної культури та банку клітин» щодо сфери застосування GMP.
[3] Щодо вирощування, збору та первинної обробки у польових умовах слід застосовувати Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження», що гармонізована з відповідним документом EMEA/HPMC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin».
[4] Застосовуються принципи GMP; див. пояснювання у розділі «Сфера застосування».
[5] Якщо це вірусні вектори, основні контролі ті ж самі, що при виробництві вірусів (див. строку 2 у таблиці 2.1)
[6] В ЄС на цих стадіях донорські тканини та клітини мають відповідати вимогам Директиви 2004/23/ЕС (див. [123] у додатку «Бібліографія» та директив, що її впроваджують.

Принцип

Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів має визначені специфічні риси, які випливають із природи продукції та типу процесів. Характер виробництва, контролю і застосування біологічних лікарських препаратів потребує деяких особливих застережних заходів.

На відміну від звичайних лікарських препаратів, які виробляють із використанням хімічних і фізичних технологій із високим ступенем постійності, виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів пов'язано з біологічними процесами й матеріалами, такими як культивування клітин або екстракція речовин із живих організмів. Цим біологічним процесам властива варіабельність, тому діапазон і характер супутніх продуктів змінюється. Внаслідок цього, принципи управління ризиками для якості (QRM) є особливо важливими для такого класу матеріалів і мають бути використані для розробки стратегії контролю на всіх етапах виробництва, щоб мінімізувати варіабельність і зменшити можливість контамінації та перехресної контамінації.

Оскільки матеріали та умови обробки, використовувані при процесах культивування, призначені для створення умов для росту специфічних клітин і мікроорганізмів, це надає можливість для росту сторонніх контамінуючих мікроорганізмів. Крім того, багато продуктів мають обмежену здатність витримувати великий набір методів очищення, особливо тих методів, що призначені для інактивації вірусів чи видалення сторонньої вірусної контамінації. Ключовими факторами для мінімізації випадків такої контамінації є планування процесів, конструкція обладнання, технічних засобів, систем постачання, а також умови підготовки і додавання буферів і реагентів, відбір проб і навчання операторів.

У специфікаціях на продукцію (тих, що містяться у фармакопейних монографіях, реєстраційному досьє та досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань) має бути встановлено, чи можуть речовини на будь-якій стадії мати певний рівень мікробного навантаження, чи вони мають бути стерильними. Виробництво також має відповідати іншим характеристикам, викладеним у реєстраційному досьє та досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань (наприклад, число генерацій (подвоєнь, пасажів) між посівною культурою або банком клітин).

Для біологічних матеріалів, що не можуть бути стерилізовані (наприклад, шляхом фільтрації), обробку слід здійснювати в асептичних умовах, щоб звести до мінімуму внесення контамінантів. Якщо вони існують, з питань валідації специфічних методів виробництва (наприклад, видалення або інактивації вірусів) слід керуватися відповідними нормативними документами, зокрема, настановою CPMP/BWP/268/95 «Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses»[1]. Значно знизити ризик випадкової контамінації і перехрес-

[1] Рекомендується користуватися цією настановою, а також іншими відповідними нормативними документами (див. розділ „Нормативні посилання” та додаток „Бібліографія”) до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів.

ної контамінації може застосування відповідного контролю та моніторингу оточуючого середовища та використання (всюди, де це можливо) систем «очищення та стерилізації на місці» поряд з використанням закритих систем.

Контроль, як правило, пов'язаний із біологічними аналітичними методиками, які більш варіабельні, ніж фізико-хімічні визначення. Тому при виробництві біологічних діючих речовин і біологічних лікарських препаратів вкрай важливою є надійність процесу виробництва, а контроль в процесі виробництва набуває особливого значення.

Біологічні лікарські засоби, що містять донорські тканини або клітини, такі як певні високотехнологічні лікарські препарати (ATMPs), мають відповідати встановленим вимогам[1]. У разі донорських тканин і клітин збір та випробування слід проводити згідно з відповідною системою якості[2]. Крім того, у разі донорських тканин і клітин простежуваність застосовують від донора (за умови збереження конфіденційності донорів) через стадії, здійснювані в установі з взяття/обробки тканин, і потім відповідно до чинного законодавства про лікарські засоби до закладу, де препарат застосовують[3].

Біологічні діючі речовини та лікарські засоби мають відповідати останній версії нормативного документа «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products»[4].

ЧАСТИНА А. ЗАГАЛЬНІ ПРАВИЛА

Персонал

1. Персонал (включаючи співробітників, які проводять очищення, технічне обслуговування чи контроль якості), який працює в зонах, де виробляють біологічні діючі речовини та біологічні лікарські препарати й проводять їх випробування, повинен проходити навчання та періодичне повторне навчання, відповідно до специфіки виконуваної роботи та вироблюваної продукції, включаючи всі спеціальні застережні заходи для захисту продукції, персоналу та довкілля.

---

[1] В ЄС ці вимоги встановлено у Директиві 2004/23/ЕС (див. [123] у національному додатку „Бібліографія”) та Директиві 2006/17/ЕС [127]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[2] Див. Директиву 2006/86/ЕС [85] по реалізації Директиви 2004/23/ЕС [123]. Стандарти та вимоги до належної системи якості встановлені у додатках до Директиви 2006/86/ЕС. Рекомендується додатково користуватися положеннями Директиви 2006/86/ЕС до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів. На цей час у ЄС в процесі розробки знаходиться настанова з належної практики.

[3] Див. Директиву 2006/86/ЕС [85] по реалізації Директиви 2004/23/ЕС [123].

[4] Рекомендується користуватися чинною версією цієї настанови, якщо в Україні відсутній гармонізований з нею нормативний документ. На цей час чинним є документ EMA/410/01 Rev. 3 [97].

2. Для безпеки продукції має бути прийнятий до уваги стан здоров’я персоналу. Якщо необхідно, всі працівники, зайняті в технологічному процесі, технічному обслуговуванні, проведенні випробувань і догляді за тваринами (включаючи інспекції), мають бути вакциновані відповідними специфічними вакцинами та мають проходити регулярні медичні огляди.

3. Співробітники з будь-якими змінами у стані здоров’я, що можуть несприятливо вплинути на якість продукції, повинні припинити роботу у виробничій зоні. У виробництві БЦЖ-вакцини і туберкуліну можуть бути задіяні тільки ті співробітники, яких ретельно контролюють шляхом регулярних перевірок імунологічного статусу або рентгенографії грудної клітини. Моніторинг стану здоров'я персоналу має відповідати ризику; співробітники, які працюють з небезпечними організмами, мають звертатися за медичною допомогою.

4. Якщо необхідно мінімізувати можливість перехресної контамінації, слід обмежувати й контролювати пересування всього персоналу (у тому числі співробітників відділу контролю якості, технічного персоналу та прибиральників) на підставі принципів управління ризиками для якості. Як правило, персонал із зон, де на нього можливий вплив живих мікроорганізмів, генетично модифікованих організмів, токсинів або тварин, не повинен заходити в зони, де працюють з іншою продукцією, інактивованою продукцією або іншими організмами. Якщо ці переміщення неминучі, то мають бути вжиті заходи щодо контролю контамінації, засновані на принципах управління ризиками для якості.

Приміщення та обладнання

5. Як частина стратегії контролю, ступінь контролю навколишнього середовища щодо контамінації частками і мікроорганізмами у виробничих приміщеннях має відповідати діючій речовині, проміжній продукції або готовій продукції, а також етапу технологічного процесу з урахуванням можливого рівня контамінації вихідних матеріалів і ризику для готової продукції. Програму моніторингу навколишнього середовища слід доповнити методами щодо виявлення наявності специфічних мікроорганізмів (тобто, організм-господар, дріжджові гриби, плісеневі гриби, анаеробні мікроорганізми тощо), якщо це визначено процесом управління ризиками для якості.

6. Класифікація виробничих та складських приміщень, а також процесів і навколишнього середовища має бути призначена для запобігання контамінації продукції сторонніми речовинами. Запобігання забрудненню є більш прийнятним, ніж виявлення та видалення, хоча контамінація, ймовірно, буде виявлятися під час таких процесів, як ферментація і культивування клітин. Якщо процеси не є закритими, і внаслідок цього існує вплив на продукт з боку безпосереднього навколишнього середовища приміщення (наприклад, під час додавання добавок, середовищ, буферів, газів, маніпуляцій у процесі виробництва високотехнологічних лікарських препаратів), мають бути заходи контролю на місці, у тому числі засоби контролю систем постачання та навколишнього середовища, засновані на принципах управління ризиками для якості. При виборі послідовних класів чистоти навколишнього середовища та відповідних способів конт-

ролю такі принципи контролю ризиками для якості мають враховувати принципи і правила, викладені у відповідних пунктах додатка 1 до цієї настанови[1].

7. При роботі з живими клітинами, що є стійкими у виробничому середовищі, необхідно використовувати спеціально призначені виробничі зони. Спеціально призначені виробничі зони слід використовувати також для виробництва патогенних організмів (тобто, рівень біологічної безпеки 3 або 4).

8. Виробництво різної продукції з використанням тих самих технічних засобів може бути прийнятним за умови, що частиною ефективної стратегії контролю для запобігання перехресній контамінації є такі (або еквівалентні) умови та заходи:

a) знання основних характеристик всіх клітин, організмів і будь-яких сторонніх агентів (наприклад, патогенність, можливість виявлення, стійкість, чутливість до інактивації), оброблюваних в межах тих самих технічних засобів;

b) якщо виробництво здійснюється кількома невеликими серіями з різних вихідних матеріалів (наприклад, клітинні препарати), то при розробці стратегії контролю при прийнятті рішення щодо дозволу одночасного проведення робіт слід брати до уваги такі фактори, як стан здоров'я донорів та ризик повної втрати продукції від або для конкретних пацієнтів;

c) слід запобігати потраплянню живих організмів і спор з сторонніх зон або обладнання за допомогою виявлення всіх потенційних шляхів перехресної контамінації, використання компонентів одноразового застосування, а також інженерно-технічних заходів, таких як закриті системи;

d) слід здійснювати заходи контролю щодо видалення організмів і спор перед подальшим виробництвом іншої продукції; такі заходи контролю мають поширюватись на систему нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC). Має бути проведено валідацію методів очищення і знезараження щодо організмів і спор;

e) якщо мікроорганізми є стійкими в умовах виробничого середовища та існують відповідні методи, то під час виробництва й після завершення очищення та знезараження у суміжних зонах слід проводити специфічний стосовно вироблюваного мікроорганізму моніторинг навколишнього середовища. У зонах, де працюють із живими та/або спороутворюючими організмами, також слід приділити увагу ризикам, пов'язаним із використанням певного контрольного обладнання (наприклад, для контролю часток у повітрі);

f) продукцію, обладнання, допоміжне обладнання (наприклад, для калібрування та валідації) й одноразові матеріали слід переміщувати у межах таких зон та видаляти з них таким чином, щоб запобігти контамінації інших зон, іншої продукції та продукції на різних етапах виробництва (наприклад, необхідно запобігти контамінації інактивованої продукції або анатоксинів неінактивова-

[1] Хоча за назвою додаток 1 стосується виробництва стерильних лікарських засобів, це не означає, що необхідно виробляти стерильну продукцію на стадії, коли низький рівень забруднення є прийнятним та дозволеним. Його застосовують тому, що це єдиний нормативний документ з GMP стосовно класифікації всіх виробничих зон, включаючи нижчі за чистотою класи D та C.

ними продуктами).

g) виробництво за принципом проведення кампаній.

9. Необхідність спеціально призначених технічних засобів для заключних (другорядних) операцій[1] буде залежати від вищезазначених чинників, а також від додаткових факторів, таких як спеціальні умови для біологічного лікарського препарату і характеристики іншої продукції (у тому числі будь-якої небіологічної продукції), вироблюваної за допомогою тих самих технічних засобів. Для заключних операцій можуть знадобитися інші заходи контролю стосовно послідовності внесення добавок, швидкості перемішування, контролю часу і температури, обмеження впливу світла, а також процедур ізоляції та очищення у разі витоку.

10. Заходи та процедури, необхідні для ізоляції (тобто, безпеки для навколишнього середовища і оператора) не мають суперечити тим, що потрібні для якості продукції.

11. Устаткування для обробки повітря має бути спроектоване, сконструйоване та обслуговуватися таким чином, щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації між різними виробничими зонами; може бути необхідним спеціальне устаткування для зони. Рішення щодо використання систем постачання повітря без рециркуляції слід приймати з урахуванням принципів управління ризиками для якості.

12. Роботу зі стерильною продукцією необхідно проводити в зонах із підвищеним тиском, але в особливих зонах у точках локалізації патогенних мікроорганізмів має бути знижений тиск, що застосовується з метою ізоляції. Якщо для роботи в асептичних умовах із матеріалами, що становлять особливий ризик (наприклад, патогенні мікроорганізми), використовують зони зі зниженим тиском або безпечні бокси, то вони мають знаходитися усередині чистої зони відповідного класу з підвищеним тиском. Такі перепади тиску слід чітко визначити та постійно контролювати з відповідним облаштуванням аварійної сигналізації.

13. Обладнання, використовуване для роботи з живими організмами та клітинами (у тому числі для відбору проб), має бути сконструйоване таким чином, щоб запобігти будь-якій контамінації під час роботи.

14. Для запобігання витоку біологічних агентів в безпосереднє робоче навколишнє середовище слід належним чином проектувати та періодично перевіряти первинну ізоляцію[2].

15. Де це можливо, слід використовувати системи «очищення на місці» та «обробка парою на місці» («стерилізація на місці»). Клапани на судинах для ферментації мають бути такими, щоб їх можна було повністю стерилізувати парою.

16. Повітряні фільтри мають бути гідрофобними; планований термін їх використання із періодичною перевіркою цілості має бути валідованим з

[1] Виготовлення, наповнення, пакування.

[2] Щодо терміну «ізоляція» див. розділ «Терміни та визначення понять».

урахуванням відповідних принципів управління ризиками для якості.

17. Дренажні системи мають бути спроектовані таким чином, щоб стоки можна було ефективно нейтралізувати або знезаражувати для мінімізації ризику перехресної контамінації. Щоб звести до мінімуму ризик забруднення довкілля відповідно до ризику, пов'язаного з біологічною небезпекою відходів, слід дотримуватись встановлених регуляторних вимог.

18. Через варіабельність біологічних препаратів або процесів їх виробництва під час технологічного процесу може виникнути необхідність вимірювати або зважувати відповідну/критичну сировину (таку як поживні середовища та буфери). У таких випадках допускається зберігання невеликих запасів такої сировини у виробничій зоні протягом певного часу, визначеного з урахуванням тривалості виробництва серії або проведення кампанії.

Тварини

19. У виробництві ряду біологічних лікарських препаратів використовуються багато видів тварин. Їх можна розділити на 2 основні види за типом джерела:

a) живі тварини (з групи, стада, зграї) для виробництва: наприклад, вакцин проти поліомієліту (мавпи), імунних сироваток від зміїної отрути та правця (коні, вівці та кози), алергенів (кішки), вакцин проти сказу (кролі, миші та хом'яки), трансгенних препаратів (кози, велика рогата худоба).

b) тканини і клітини тварин, вилучені посмертно і отримані від таких установ як бойні: наприклад, ксеногенні клітини з тканин і клітин тварин, фідерні (поживні) клітини для підтримки росту при виробництві деяких високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs), продукти бойні для одержання ферментів, антикоагулянтів та гормонів (вівці та свині).

Крім того, тварини можуть бути також використані при контролі якості або при загальних кількісних визначеннях, наприклад, пірогенності, або при кількісних визначеннях специфічної ефективності; наприклад, при випробуваннях вакцини проти кашлюку використовують мишей, пірогенності – кролей, вакцини БЦЖ – мурчаків (морських свинок).

20. Окрім дотримання нормативних вимог щодо трансмісивної губчастої енцефалопатії (TSE) у рамках поточної програми охорони здоров'я слід проводити і протоколювати моніторинг щодо інших сторонніх агентів, що мають відношення до справи (зоонозних захворювань, захворювань використовуваних тварин). При створенні таких програм необхідно отримувати консультації фахівців. У випадках спостереження хвороб у тварин, які є джерелом / тварин-донорів слід провести дослідження стосовно їх придатності та придатності тварин, що були у контакті з ними, для подальшого використання (у виробництві, як джерел вихідних матеріалів і сировини, для контролю якості та випробувань безпеки); рішення необхідно задокументувати. Має бути процедура зворотного простежування, що надає інформацію про процес прийняття рішень стосовно періоду придатності біологічної діючої речовини або біологічного лікарського препарату, до складу яких були включені або для виробництва яких були вико-

ристані вихідні речовини або сировина тваринного походження. Такий процес прийняття рішень має включати повторне випробування архівних зразків з попередніх відборів матеріалів від тієї самої тварини-донора (якщо можливо), щоб встановити останню порцію з негативним результатом щодо наявності захворювання. При вилученні таких тварин з програми на певні періоди слід документувати і враховувати період виведення терапевтичних засобів, використовуваних для лікування тварин, які є джерелом / тварин-донорів.

21. Особливу увагу слід приділяти запобіганню та моніторингу інфекційних захворювань у тварин, які є джерелом / тварин-донорів. Заходи мають охоплювати джерела постачання, технічні засоби, пасовища, процедури біологічної безпеки, режими випробувань, контроль матеріалів підстилок та кормів. Особливе значення це має для тварин, вільних від специфічних патогенів, стосовно яких слід дотримуватись вимог загального тексту 5.2.2 Європейської Фармакопеї та/або Державної Фармакопеї України[N]. Слід встановити вимоги до утримання інших категорій тварин та моніторингу їх здоров’я (наприклад, здорові зграї або стада).

22. Для продукції, виготовленої із залученням трансгенних тварин, простежуваність має поширюватись до вихідних тварин, використаних для створення трансгенних тварин.

23. Необхідно дотримуватись встановлених вимог до помешкань для тварин, догляду за ними і карантину[1]. Помешкання для тварин, використовуваних у виробництві та контролі біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів, мають бути відокремлені від зон виробництва та контролю.

24. Слід визначити основні критерії для різних видів тварин, які необхідно контролювати і протоколювати. Вони можуть включати вік, вагу і стан здоров'я тварин.

25. Щоб запобігти будь-якому ризику плутанини і контролювати всі виявлені небезпеки має бути система ідентифікації стосовно тварин, біологічних агентів та проведених випробувань.

Документація

26. Щоб гарантувати відповідний рівень контролю (у тому числі мікробіологічної чистоти) вихідних матеріалів та сировини, для них може бути потрібною додаткова документація щодо джерела, походження, ланцюга дистрибуції, способу виробництва і застосовуваного контролю.

27. Для деяких видів продукції може знадобитися спеціальне визначення того, які матеріали являють собою серію, особливо у разі соматичних клітин, використовуваних для високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs). У

[1] Додаток 2 до цієї настанови не встановлює загальних вимог щодо помешкань для тварин, догляду і карантину. В ЄС такі загальні вимоги визначені в Директиві 86/609/ЕЕС, а також у Директиві 2003/65/ЕС (див. розділ «Нормативні посилання» цієї настанови). Рекомендується дотримуватись вимог, встановлених в зазначених директивах до прийняття в Україні відповідних нормативно-правових актів та нормативних документів.

випадку використання аутологічних клітин або клітин від донора, виготовлену продукцію слід розглядати як серію.

28. У разі використання клітин людини або донорських тканин має бути забезпечена повна простежуваність від вихідних матеріалів і сировини, у тому числі всіх речовин, що контактують з клітинами або тканинами, аж до підтвердження отримання продукції на місці її використання за умови збереження конфіденційності щодо особистих даних та інформації про стан здоров'я[1]. Протоколи відстеження[2] слід зберігати протягом 30 років після закінчення терміну придатності лікарського препарату. Особливу увагу необхідно приділити відстеженню лікарських препаратів для використання в особливих випадках, таких як клітини, отримані від донора. Якщо у процесі виробництва лікарських препаратів як вихідні матеріали або сировина використовуються компоненти донорської крові, слід дотримуватись чинних вимог[3] щодо простежуваності та повідомлення про серйозні побічні реакції та випадки. У разі високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs) вимоги щодо простежуваності для клітин людини, включаючи гемопоетичні стволові клітини, мають відповідати загальноприйнятим принципам[4]. Заходи, що забезпечують простежуваність, і термін зберігання мають бути включені в технічні угоди між сторонами, відповідальними за таку діяльність.

Технологічний процес

29. Враховуючи мінливість, властиву багатьом біологічним діючим речовинам і біологічним лікарським препаратам, під час проведення оглядів якості продукції на різних етапах життєвого циклу, таких як розробка процесу, слід здійснювати перегляд заходів щодо посилення надійності процесу і, тим самим, зменшення його варіабельності та підвищення відтворюваності.

30. Оскільки умови культивування, поживні середовища та реактиви призначені сприяти росту клітин або мікроорганізмів, що, як правило, є монокультурами (чистими культурами), у стратегії контролю особливу увагу слід приділити забезпеченню надійних заходів щодо попередження або мінімізації небажаного мікробного навантаження, а також пов'язаного з цим забруднення метаболітами та ендотоксинами. Для високотехнологічних лікарських препаратів

---

[1] Див. ст. 15 Постанови (ЄС) № 1394/2007 (див. [129] у додатку «Бібліографія»).

[2] Щодо детальної інформації стосовно простежуваності для досліджуваних високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs) див. документ ENTR/F/2/SFdn D (2009) 35810 «Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products» [130]. Рекомендується користуватися цим документом до прийняття в Україні гармонізованого з ним нормативного документа.

[3] В ЄС такі вимоги встановлено Директивою 2002/98/ЕС [128] та Директивою 2005/61/ЕС [131] щодо реалізації Директиви 2002/98/ЕС. Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[4] В ЄС такі принципи викладені у Директивах 2004/23/ЕС [123] та 2006/86/ЕС [85]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

(ATMPs) на основі клітин, які часто виробляють малими серіями, згідно з визначеними процедурами і вимогами слід контролювати ризик перехресної контамінації між препаратами з клітин окремих донорів з різним станом здоров'я.

Вихідні матеріали та сировина

31. Джерело, походження і придатність біологічних вихідних матеріалів та сировини (наприклад, кріопротекторів, фідерних клітин, реактивів, поживних середовищ, буферів, сироваток, ферментів, цитокінів, факторів росту) мають бути чітко визначені. Якщо необхідні випробування займають багато часу, то допускається почати обробку вихідних матеріалів до одержання результатів цих випробувань; із застосуванням принципів управління ризиками для якості слід ясно зрозуміти та оцінити ризик використання потенційно невідповідного матеріалу та його можливий вплив на інші серії. У таких випадках видача дозволу на випуск готової продукції залежить від задовільних результатів цих випробувань. Щодо ідентифікації всіх вихідних матеріалів слід дотримуватися вимог до певної стадії виробництва. Щодо біологічних лікарських препаратів додаткові правила можна знайти у частині 1 цієї настанови та у додатку 8 до неї, а щодо біологічних діючих речовин – у частині 2 цієї настанови.

32. Слід оцінити ризик контамінації вихідних матеріалів і сировини при їх проходженні по всьому ланцюгу постачання, особливу увагу приділяючи трансмісивній губчастій енцефалопатії (TSE). Слід також приділити увагу матеріалам, що безпосередньо контактують з технологічним обладнанням або продукцією (таким, як поживні середовища, використовувані в експериментах з наповненням середовищами, а також мастила, що можуть контактувати з продукцією).

33. З огляду на те, що ризики, пов'язані з контамінацією, і відповідні наслідки для готової продукції не залежать від стадії виробництва, розробка стратегії контролю для захисту продукції, приготування розчинів, буферів та інших добавок має базуватися на принципах та правилах, викладених у відповідних пунктах додатка 1 до цієї настанови. Контроль, здійснюваний щодо якості вихідних матеріалів та сировини, а також виробничого процесу в асептичних умовах набуває все більшого значення, особливо для клітинних препаратів, коли, як правило, неможлива стерилізація на заключній стадії і можливість видалення побічних продуктів мікробного походження обмежена. Якщо у реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань передбачений допустимий вид і рівень мікробного навантаження, наприклад, на стадії отримання діючої речовини, стратегія контролю має передбачати заходи, що будуть забезпечувати відповідність вимогам щодо заданих меж мікробного навантаження.

34. Якщо необхідна стерилізація вихідних матеріалів та сировини, її необхідно здійснювати, за можливістю, термічним способом. При необхідності для інактивації біологічних матеріалів також можуть застосовуватися й інші придатні способи (наприклад, опромінення та фільтрація).

35. Для зниження мікробного навантаження, обумовленого одержанням

живих тканин і клітин, може знадобитися використання інших заходів, таких як застосування антибіотиків на ранніх стадіях виробництва. Таких заходів слід уникати, але якщо це необхідно, їх використання слід обґрунтувати; антибіотики мають бути вилучені з виробничого процесу на стадії, зазначеній у реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань.

36. Якщо тканини або клітини людини використовують як вихідні матеріали для біологічних лікарських препаратів:

a) їх отримання, здача (донорами) та випробування мають відбуватися відповідно до чинного законодавства України[N1]. Необхідно, щоб такі джерела постачання мали відповідні дозволи від національного(их) компетентного(их) уповноваженого(их) органу (органів) згідно з чинним законодавством України[N], що має бути перевірено у рамках системи управління постачальниками матеріалів;

b) у разі імпорту клітин або тканин людини з інших країн, вони мають відповідати стандартам, що еквівалентні вимогам чинного законодавства України[N] щодо якості та безпеки[1]. Слід дотримуватись вимог чинного законодавства України[N] щодо простежуваності та повідомлення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти[2];

c) у деяких випадках етапи процесу з клітинами і тканинами, використовуваними як вихідні матеріали для біологічних лікарських препаратів, проводитимуться в установі з обробки тканин, наприклад, одержання ранніх ліній клітин або банків до створення головного банку клітин (МСВ). Для таких етапів процесу необхідна наявність відповідальної особи[1];

d) до того, як тканини і клітини будуть поставлені виробникові лікарського препарату, відповідальна особа установи з обробки тканин повинна дозволити їх випуск, після чого застосовують звичайний контроль вихідної сировини для лікарського препарату. Результати випробувань всіх тканин / клітин, що постачаються установою з обробки тканин, мають бути доступні виробникові лікарського препарату. Таку інформацію слід використовувати для відповідних рішень щодо розділення матеріалів та зберігання. Якщо виробництво має бути розпочато до отримання результатів випробувань від установи з обробки тканин, тканини і клітини можуть бути відправлені виробникові лікарського препарату за умови наявності контролю для запобігання перехресній контамінації з тканинами і клітинами, що вже були дозволені до випуску відповідальною особою установи з обробки тканин;

---

[1] В ЄС такі положення викладені у Директиві 2004/23/ЕС (див. [123] у національному додатку „Бібліографія”) та директивах щодо її реалізації. Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[2] В ЄС такі вимоги встановлені Директивою 2006/86/ЕС [85]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з її положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

e) транспортування тканин і клітин людини до виробничої дільниці слід контролювати згідно з укладеною письмовою угодою між відповідальними сторонами. На виробничій дільниці має бути документоване підтвердження відносно дотримування спеціальних умов зберігання і транспортування;

f) слід дотримуватись вимог щодо простежуваності, починаючи з установ з обробки тканин до реципієнта(ів) (включаючи матеріали, що контактують з клітинами або тканинами), а також у зворотному порядку;

g) має бути технічна угода між відповідальними сторонами (наприклад, виробником, установою з обробки тканин, спонсором, власником реєстраційного посвідчення), в якій визначено задачі кожної із сторін, в тому числі відповідальної особи та Уповноваженої особи.

37. Стосовно продуктів для генної терапії[1]:

a) для продуктів, що містять вірусні вектори, вихідними матеріалами є компоненти, з яких отримують вірусні вектори, тобто головна посівна культура вірусів або плазміди для трансфекції пакувальних клітин, а також головний банк клітин (МСВ) лінії пакувальних клітин;

b) для продуктів, що містять плазміди, невірусні вектори і генетично модифіковані мікроорганізми (крім вірусів та вірусних векторів), вихідними матеріалами є компоненти, використовувані для створення клітин-продуцентів, тобто, плазміда, бактерії-носії та головний банк рекомбінантних мікробних клітин;

c) для генетично модифікованих клітин вихідними матеріалами є компоненти, використовувані для отримання генетично модифікованих клітин, тобто, вихідні матеріали для виробництва вектора, а також препарати клітин людини або тварини;

d) починаючи від системи банків для виробництва векторів або плазмід, використовуваних для переносу генів, слід застосовувати принципи GMP.

38. Якщо в процесі виробництва як фідерні (поживні) клітини використовують клітини людини або тварин, має бути належний контроль щодо джерела постачання, проведення випробувань, транспортування та зберігання, у тому числі контроль за дотриманням вимог чинного законодавства України щодо якості та безпеки стосовно донорства, одержання, випробування, обробки, консервування, зберігання та дистрибуції тканин та клітин людини[N2].

Система посівних культур та банків клітин

39. Щоб запобігти небажаній зміні властивостей, яка може бути результа-

---

[1] Детальну інформацію див. у п. 3.2 частини IV додатка I до Директиви 2003/63/ЕС (див. [125] у національному додатку „Бібліографія”). Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з її положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

[2] В ЄС такі вимоги встановлено Директивою 2004/23/ЕС [123]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з її положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

том частих пересівань або багатократних відтворень, виготовлення біологічних лікарських речовин та біологічних лікарських препаратів, що одержують із мікробних культур, клітинних культур або розмноженням в ембріонах і тваринах, має ґрунтуватися на системі головної та робочої посівних культур вірусів та/або банків клітин. Така система може бути незастосовною до всіх видів високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs).

40. Кількість генерацій (подвоєнь, пасажів) між посівною культурою або банком клітин, діючою біологічною речовиною та готовою продукцією має бути постійною і відповідати специфікаціям, наведеним у реєстраційному досьє або досьє на досліджуваний лікарський засіб для клінічних випробувань.

41. В рамках управління життєвим циклом продукції, створення посівних культур та банків клітин (у тому числі головних і робочих), слід здійснювати за відповідних умов. Такі умови мають включати належним чином контрольоване навколишнє середовище для захисту посівної культури і банку клітин, а також персоналу, який з ними працює. Під час створення посівної культури і банку клітин, ніякі інші живі організми або інфіковані матеріали (наприклад, віруси, клітинні лінії або клітинні штами) не слід обробляти одночасно в тій самій зоні або тим самим особам. Стосовно стадій, що передують створенню головної посівної культури або головного банку клітин, коли можна застосовувати тільки принципи GMP, має бути доступною документація, що забезпечує простежуваність, в тому числі щодо питань, пов'язаних з використовуваними при розробці компонентами з огляду на їх потенційний вплив на безпеку продукції (наприклад, реагенти біологічного походження) від початкового одержання до генетичної розробки, якщо це застосовне. Щодо вакцин слід дотримуватись вимог чинної загальної монографії «Vaccines for human use» Європейської Фармакопеї або гармонізованої з нею монографії «Вакцини для застосування людиною» Державної Фармакопеї України[N].

42. Після створення головного та робочого банків клітин, а також головної та робочої посівних культур слід дотримуватись процедур карантину та видачі дозволу на випуск. Такі процедури мають включати адекватну характеристику і випробування на наявність контамінантів. Поточну придатність банків та посівних культур для використання слід у подальшому довести за допомогою постійності характеристик та якості послідовних серій продукції. Мають бути задокументовані докази стабільності та відновлення посівних культур і банків; протоколи слід зберігати таким чином, щоб можна було оцінити тенденції.

43. Посівні культури та банки клітин необхідно зберігати і використовувати таким чином, щоб звести до мінімуму ризик їх контамінації (наприклад, зберігати в герметичних контейнерах у паровій фазі рідкого азоту) або зміни. Заходи контролю при зберіганні різних посівних культур та/або клітин в тій самій зоні або обладнанні мають перешкоджати переплутуванню та запобігати перехресній контамінації з огляду на інфікуючу природу матеріалів.

44. Лікарські препарати на основі клітин часто виробляють з запасу клітин, отриманого шляхом обмеженої кількості пасажів. На відміну від дворівневої системи головного та робочого банків клітин кількість виробничих циклів із застосуванням запасу клітин обмежена кількістю отриманих після експансії аліквот та не поширюється на весь життєвий цикл препарату. Протокол валідації має поширюватись на зміну запасів клітин.

45. Контейнери для зберігання мають бути герметично закупорені та чітко марковані; їх слід зберігати при відповідній температурі. Необхідно вести документований облік запасу, що зберігається. Слід постійно протоколювати температуру зберігання, а при використанні рідкого азоту – контролювати його рівень. Відхилення від заданих меж, а також вжиті коригувальні й запобіжні дії необхідно протоколювати.

46. Бажано розділити запаси і зберігати поділені запаси у різних місцях таким чином, щоб звести до мінімуму ризик повної втрати. Контроль у таких місцях має гарантувати дотримання вимог, викладених у попередніх пунктах.

47. Умови зберігання та обробки запасів слід контролювати відповідно до таких самих процедур і параметрів. Не слід повертати у запас контейнери, що раз узяті із системи управління посівною культурою / банком клітин.

Принципи роботи

48. При управлінні змінами на періодичній основі слід враховувати ефекти, у тому числі сумарні ефекти змін (наприклад, внесених у процес), на якість, безпеку та ефективність готової продукції.

49. Мають бути визначені, валідовані та задокументовані критичні параметри операцій (процесу) або інші вихідні параметри, що впливають на якість продукції; слід показати, що їх підтримують в межах вимог.

50. Стратегія контролю щодо внесення предметів і матеріалів у виробничі зони має бути заснована на принципах управління ризиками для якості. При веденні процесів в асептичних умовах внесення термостійких предметів та матеріалів у чисту зону або чисту/ізольовану зону бажано здійснювати через двосторонній автоклав або піч. Термолабільні предмети та матеріали слід вносити через повітряний шлюз з блокуванням дверей, де вони мають пройти ефективні процедури санітарної обробки поверхні. Дозволяється стерилізація предметів та матеріалів в інших місцях за умови, що їх упаковка містить кількість шарів, яка відповідає числу стадій для вступу в чисту зону, і що їх вносять через шлюз з дотриманням відповідних заходів перестороги шляхом санітарної обробки поверхні.

51. Необхідно довести здатність поживних середовищ забезпечувати ріст, щоб продемонструвати їх придатність для передбачуваного застосування. Якщо можливо, середовища слід стерилізувати на місці. Всюди, де це можливо, слід застосовувати стерилізуючи фільтри, встановлені на лініях для рутинного додавання у ферментери газів, середовищ, кислот або лугів, речовин-піногасників тощо.

52. Додавання матеріалів або культур у ферментери або інші посудини, а також відбір проб необхідно здійснювати в ретельно контрольованих умовах,

щоб запобігти контамінації. Слід переконатися, що під час додавання або відбору проб посудини з'єднані правильно.

53. Може бути необхідним безперервний моніторинг деяких виробничих процесів (наприклад, ферментації); дані такого моніторингу мають становити частину протоколу серії. У разі безперервного культивування слід приділити особливу увагу вимогам контролю якості, що випливають з даного способу виробництва.

54. Центрифугування і змішування продукції може призводити до утворення аерозолів, тому необхідно проводити такі роботи в умовах ізоляції, щоб звести до мінімуму перехресну контамінацію.

55. Аварійні розливи, особливо живих організмів, слід ліквідовувати швидко та безпечно. Для кожного організму або групи організмів мають бути кваліфіковані заходи деконтамінації. Якщо використовують різні штами одного виду бактерій або дуже схожі віруси, валідацію процесу деконтамінації можна провести стосовно одного репрезентативного штаму за умови, що немає підстав вважати, що вони можуть суттєво відрізнятися за стійкістю до знезаражуючого(их) агента(ів).

56. Використовувані під час виробництва або контролю матеріали (у тому числі паперові документи) у разі їх очевидної контамінації, наприклад, в результаті розливів або утворення аерозолів, або у разі використання потенційно небезпечних організмів, мають пройти адекватну дезінфекцію, або інформацію слід передати іншими засобами.

57. Якщо інактивацію вірусів або процес видалення здійснюють під час виробництва, мають бути вжиті заходи, щоб уникнути ризику повторної контамінації обробленої продукції з боку ще необробленої продукції.

58. Для продуктів, що інактивують шляхом додавання реагентів (наприклад, мікроорганізми у ході виробництва вакцин), процес має забезпечувати повну інактивацію живих організмів. На додаток до ретельного змішування культури та інактивуючого реагенту слід приділити увагу обробці всіх поверхонь, що контактують з продукцією, яка містить живу культуру та, при необхідності, передати продукцію в іншу ємність.

59. Для хроматографії використовують різноманітні види обладнання. Слід застосовувати принципи управління ризиками для якості для розробки стратегії контролю матриць, приміщень та відповідного обладнання у разі виробництва за принципом кампаній, а також у разі єдиного навколишнього середовища для виробництва різних препаратів. Повторне використання тих самих матриць на різних стадіях технологічного процесу не припустиме. Мають бути встановлені критерії прийнятності, умови використання, методи регенерації, термін використання і методи санітарної обробки або стерилізації колонок.

60. Якщо використовують опромінені обладнання та матеріали, щодо подальших вказівок слід звернутися до додатка 12 до цієї настанови.

61. Якщо готові препарати або проміжна продукція представляють особливий ризик, має бути система гарантування цілості та закупорювання контейнерів після наповнення, а також процедури ліквідування будь-яких розливів або

висипання. Операції з наповнення та закупорювання необхідно здійснювати за процедурами, що забезпечують будь-які спеціально встановлені для продукції межі, наприклад, стосовно часу та/або температури.

62. Роботи із флаконами, що містять живі біологічні агенти, слід здійснювати таким чином, щоб запобігти контамінації іншої продукції або виходу живих агентів у робоче середовище чи довкілля. При управлінні такими ризиками слід враховувати життєздатність цих організмів та їх біологічну класифікацію.

63. Слід проявляти обережність у підготовці, друку, зберіганні та застосуванні етикеток на первинному та вторинному пакованні, включаючи будь-який спеціальний текст щодо препарату для конкретного пацієнта або зазначення щодо генно-інженерного походження вмісту. У разі високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs) для аутологічного використання на вторинному (зовнішньому) пакованні або, за його відсутності, на первинному пакованні має міститися інформація щодо ідентифікації пацієнта та зазначення «тільки для аутологічного використання»[1].

64. Слід підтвердити стійкість етикетки до ультра-низьких температур зберігання, якщо такі температури використовують.

65. Якщо інформація стосовно стану здоров'я донора (людини або тварини), що має значення для якості продукції, стає доступною тільки після постачання, це слід врахувати у процедурах відкликання.

Контроль якості

66. Контроль у процесі виробництва відіграє більш важливу роль у забезпеченні постійності якості біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів, ніж у виробництві традиційних препаратів. Щоб контролювати у процесі виробництва ті умови, що є важливими для якості готової продукції, слід здійснювати випробування на відповідних стадіях технологічного процесу.

67. Якщо проміжну продукцію можуть зберігати протягом тривалого часу (дні, тижні або довше), слід розглянути питання про включення до програми подальшого випробування стабільності тих серій готової продукції, що виготовлені з матеріалів з максимальним періодом утримування у процесі виробництва.

68. Певні види клітин (наприклад, аутологічні клітини, використовувані для високотехнологічних лікарських препаратів – ATMPs) можуть бути доступні в обмежених кількостях, тому, якщо це дозволено згідно з реєстраційним досьє, може бути розроблена і задокументована модифікована стратегія проведення випробувань та зберігання архівних зразків.

69. Для високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs) на основі клітин випробування на стерильність слід проводити із застосуванням вільних від антибіотиків культур клітин або банків клітин, щоб довести відсутність бактеріальної та грибкової контамінації, а також забезпечити можливість виявлення організмів, вибагливих до поживних середовищ (якщо необхідно).

[1] У ЄС така вимога встановлена у статті 11 Постанови (ЄС) № 1394/2007 (Див. [129] у національному додатку „Бібліографія”).

70. Стосовно біологічних лікарських препаратів з коротким терміном зберігання (що у контексті цього додатку означає період у 14 днів або менше), для яких необхідна сертифікація серії до завершення всіх випробувань з контролю якості готової продукції (наприклад, випробувань на стерильність), має бути відповідна стратегія контролю. Такі заходи з контролю мають ґрунтуватися на глибокому розумінні характеристик продукції та параметрів процесу і враховувати контроль та характеристики вихідних матеріалів і сировини. Дуже важливим є точний та докладний опис всієї процедури видачі дозволу на випуск, у тому числі стосовно відповідальності різних співробітників, що беруть участь в оцінці технологічного процесу та результатів аналітичних випробувань. Слід здійснювати безперервну оцінку ефективності системи управління якістю; відповідні протоколи необхідно зберігати таким чином, щоб можна було оцінити тенденції. Якщо випробування готової продукції неможливі внаслідок короткого терміну її зберігання, слід застосовувати альтернативні методи отримання еквівалентних даних, що дозволять провести попередню сертифікацію (наприклад, швидкі мікробіологічні методи). Процедура сертифікації серії та видачі дозволу на випуск може здійснюватися у два етапи (або більше):

a) оцінка призначеною(ими) особою(ами) протоколів виробництва серії, результатів моніторингу навколишнього середовища (за наявності), що мають охоплювати умови технологічного процесу, всіх відхилень від звичайних процедур та наявних результатів аналітичних випробувань для розгляду у рамках підготовки до попередньої сертифікації з боку Уповноваженої особи.

b) оцінка аналітичних випробувань готової продукції та наявність іншої інформації для остаточної сертифікації з боку Уповноваженої особи.

Має бути методика, де описані необхідні заходи (у тому числі, пов'язані з клінічним персоналом) у разі отримання результатів випробувань, що не відповідають вимогам специфікації. Такі випадки слід повністю розслідувати; мають бути вжиті та задокументовані відповідні коригувальні та запобіжні дії, щоб не допустити повторення таких випадків.

ЧАСТИНА B. СПЕЦИФІЧНІ ПРАВИЛА ЩОДО ОКРЕМИХ ВИДІВ ПРЕПАРАТІВ

B1. Препарати тваринного походження[1]

Ці правила поширюються на матеріали тваринного походження, що включають матеріали з таких установ як бойні. Оскільки ланцюги постачання можуть бути довгими та складними, слід застосовувати заснований на принципах управління ризиками для якості контроль, а також дотримуватись вимог монографій Європейської Фармакопеї або гармонізованих з ними монографій Державної Фармакопеї України[N], включаючи спеціальні

[1] Див. також вимоги чинної монографії «Heparin sodium» Європейської Фармакопеї або гармонізованої з нею монографії «Гепарин натрію» Державної Фармакопеї України[N].

випробування на певних стадіях процесу. Має бути документація, що підтверджує простежуваність[1] ланцюга постачання, визначає роль кожного учасника у ланцюгу постачання, а також, як правило, містить досить докладну і актуальну схему процесу постачання.

1. Мають бути програми моніторингу тих захворювань тварин, що впливають на здоров'я людини. При оцінці ризиків і пом'якшувальних обставин організації мають брати до уваги повідомлення із надійних джерел про поширеність захворювання у країні. До таких організацій належить Всесвітня організація з охорони здоров'я тварин (Міжнародне бюро з епізоотії – OIE[2]). Ці дані слід доповнювати інформацією з програми (програм) моніторингу та контролю здоров'я тварин на національному та регіональному (місцевому) рівнях; інформація останнього рівня має охоплювати джерела постачання (наприклад, ферма або пасовище), з яких отримують тварин, а також контрольні заходи під час транспортування до бойні.

2. Якщо джерелом одержання тваринних тканин є бойні, має бути показано, що вони працюють за стандартами, еквівалентними тим, що застосовують в ЄС. Слід взяти до уваги доповіді від таких організацій, як Продовольча та ветеринарна служба (Food and Veterinary Office)[3], що перевіряють дотримання вимог стосовно безпеки та якості харчових продуктів, ветеринарних і фітосанітарних норм законодавства в рамках ЄС і в третіх країнах, що експортують до ЄС.

3. Заходи контролю вихідних матеріалів або сировини у таких установах, як бойні мають включати відповідні елементи системи управління якістю для забезпечення задовільного рівня навчання операторів, відстеження матеріалів, контролю і стабільності. Ці заходи можуть бути викладені в інших документах, ніж настанова з GMP, але має бути показано, що вони забезпечують еквівалентний рівень контролю.

4. Впродовж усього ланцюга виробництва та постачання мають бути заходи контролю вихідних матеріалів або сировини, що запобігають втручанням, які можуть вплинути на якість матеріалів, або, принаймні, дозволяють виявити випадки такого втручання. Це поширюється на переміщення матеріалів між дільницями початкового збору, часткового та остаточного очищення, дільницями зберігання, центрами накопичення та розміщення й знаходження у брокерів. Докладну інформація про такі заходи слід документувати в рамках системи відстеження, а будь-які порушення необхідно протоколювати, розслідувати і вживати заходи.

5. Слід здійснювати регулярні аудити постачальника вихідних матеріалів або сировини, щоб перевірити відповідність контролю матеріалів на різних стадіях виробництва. Ретельність дослідження спірних питань має відповідати їх

---

[1] Див. розділ 5 частини 1 цієї настанови.
[2] htpp://www.oie.int/eng/en_index.htm
[3] htpp://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

значущості; вся документація має бути доступною. Також мають бути системи, що забезпечують здійснення ефективних коригувальних та запобіжних дій.

6. Клітини, тканини й органи, призначені для виготовлення ксеногенних лікарських препаратів для клітинної терапії слід отримувати тільки від тих тварин, яких розводять у неволі (у захищених установах) спеціально для таких цілей; ні за яких обставини не слід використовувати клітини, тканини й органи диких звірів або одержані на бойнях. Також не слід використовувати тканини тварин-засновників. Необхідно контролювати та документувати стан здоров'я тварин.

7. Щодо ксеногенних препаратів для клітинної терапії слід дотримуватись відповідних вимог стосовно одержання та випробування клітин тварин, наведених у настанові EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 «Guideline on xenogenic cell-based medicinal products» («Настанова щодо лікарських препаратів на основі ксеногенних клітин»)[1].

В2. Препарати алергенів

Матеріали можуть бути виготовлені шляхом екстракції з природних джерел або вироблені за технологією рекомбінантної ДНК.

1. Вихідні матеріали мають бути описані досить детально, щоб забезпечити постійність (стабільність) їх постачання, наприклад, загальна і наукова назва, походження, межі контамінації, метод збору. Матеріали тваринного походження слід отримувати від здорових джерел. Має бути належний контроль біологічної безпеки для груп (наприклад, кліщів, тварин), що використовують для екстрагування алергенів. Препарати алергенів слід зберігати при визначених умовах, щоб звести до мінімуму погіршення якості.

2. Стадії технологічного процесу, включаючи попередню обробку, екстракцію, фільтрацію, діаліз, концентрування або ліофілізацію, мають бути докладно описані та валідовані.

3. Для виробництва модифікованих екстрактів алергенів (наприклад, алергоїди, кон'югати) мають бути описані процеси модифікації. У ході виробничого процесу слід ідентифікувати та контролювати проміжну продукцію.

4. Суміші екстрактів алергенів мають бути виготовлені з окремих екстрактів, отриманих з одних вихідних матеріалів. Кожний окремий екстракт слід розглядати як одну діючу речовина.

В3. Імунні сироватки тваринного походження

1. Особливу увагу слід приділити контролю антигенів біологічного походження, щоб забезпечити їх якість, постійність та відсутність сторонніх агентів. Підготовку матеріалів, використовуваних для імунізації тварин-джерел (наприклад, антигени, носії гаптенів, ад'юванти, стабілізатори), а також зберігання та-

[1] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

ких матеріалів безпосередньо перед імунізацією слід здійснювати згідно з документованими методиками.

2. Терміни імунізації, випробування крові та збору крові мають відповідати графікам часу, затвердженим у досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань або реєстраційному досьє.

3. Виробничі умови для отримання фрагментів антитіл (наприклад, Fab або $F(ab')_2$) та будь-які подальші модифікації мають відповідати валідованим та затвердженим параметрам. Якщо такі ферменти складаються з декількох компонентів, має бути забезпечена їх постійність.

В4. Вакцини

1. Якщо використовують яйця, слід забезпечити задовільний стан здоров'я птахів у всіх стаях-джерелах, використовуваних для одержання яєць (незалежно від того, чи це вільні від специфічних патогенів стаї, чи здорові стаї).

2. Має бути валідована цілість контейнерів, використовуваних для зберігання проміжних продуктів, а також терміни утримування.

3. У зонах, де є живі біологічні агенти, не слід відкривати ємності, що містять інактивовані продукти, або відбирати з них проби.

4. Послідовність додавання активних інгредієнтів, ад'ювантів та допоміжних речовин в ході вироблення проміжної або готової продукції має відповідати специфікаціям.

5. Якщо у виробництві або при проведенні випробувань будуть використовувати організми з більш високим рівнем біологічної небезпеки (наприклад, пандемічні штами для вакцин), мають бути забезпечені відповідні заходи з ізоляції. Затвердження таких заходів слід отримати від відповідного(их) національного(их) уповноваженого(их) органу(ів); документи щодо затвердження мають будуть доступні для перевірки.

В5. Рекомбінанті препарати

1. Умови процесу під час росту клітин, експресії білку й очищення слід підтримувати в межах валідованих параметрів для забезпечення постійності продукції з визначеними межами домішок, рівень яких може бути знижений до прийнятного в рамках можливостей процесу. Залежно від виду клітин, використовуваних у виробництві, може знадобитися посилення заходів для забезпечення відсутності вірусів. Для виробництва, пов'язаного із декількома зборами клітин, період безперервного культивування має бути в заданих межах.

2. Процеси очищення для видалення небажаних білків клітини-господаря, нуклеїнових кислот, вуглеводів, вірусів та інших домішок слід здійснювати у рамках визначених валідованих меж.

В6. Препарати моноклональних антитіл

1. Моноклональні антитіла можуть бути виготовлені з мишачих гібридом, гібридом людини або за технологією рекомбінантної ДНК. Щоб гарантувати

безпеку і якість продукції мають бути відповідні заходи контролю стосовно різних джерел клітин (в тому числі фідерних клітин, якщо їх використовують) і матеріалів, використовуваних для створення гібридоми / клітинної лінії. Слід перевірити, що ці заходи здійснюють у затверджених межах. Особливу увагу слід приділити відсутності вірусів. Слід зазначити, що для доказу придатності можуть бути прийнятні дані стосовно продукції, отриманої на тій самій виробничій технологічній основі.

2. Слід перевіряти, що критерії, які підлягають моніторингу в кінці технологічного циклу, а також для завершених раніше циклів виробництва є у рамках затверджених меж.

3. Виробничі умови для одержання фрагментів антитіл (наприклад, Fab, $F(ab')_2$, scFv) і будь-які подальші модифікації (наприклад, введення радіоактивної мітки, кон'югація, хімічний зв'язок) мають відповідати затвердженим параметрам.

В7. Препарати, отримані за допомогою трансгенних тварин

Постійність вихідного матеріалу з трансгенних джерел, ймовірно, буде більш проблематичною, ніж це зазвичай буває стосовно нетрансгенних джерел для біотехнології. Отже, існують підвищені вимоги щодо доказу постійності продукції від серії до серії в усіх відношеннях.

1. Для виробництва біологічних лікарських препаратів можуть бути використані різні види тварин, які можуть бути джерелом рідин організму (наприклад, молока) з метою їх збору та очищення. Тварини мають бути чітко та однозначно ідентифіковані; мають бути заходи щодо зворотного простежування у разі втрати первинного маркеру.

2. Умови для утримування й догляду за тваринами мають бути визначені таким чином, щоб звести до мінімуму вплив на тварин патогенних агентів та збудників зоонозних інфекцій. Мають бути передбачені відповідні заходи щодо захисту довкілля. Слід розробити програму моніторингу здоров'я; всі результати необхідно документувати, а будь-який інцидент розслідувати та визначати його вплив на можливість подальшого використання тварини, а також на попередні серії продукції. Слід приділити увагу тому, щоб будь-які терапевтичні препарати, використовувані для лікування тварин, не контамінували продукцію.

3. Має бути задокументовано генеалогію від тварин-засновників до тварин, використовуваних у виробництві. Оскільки трансгенна лінія має бути виведена з однієї генетичної тварини-засновника, матеріали з різних трансгенних ліній не слід змішувати.

4. Умови, за яких збирають продукт, мають відповідати викладеним у реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань. Відповідно до затверджених процедур та допустимих меж слід дотримуватись графіку збору та умов, за яких тварини можуть бути вилучені з виробництва.

В8. Препарати, отримані з трансгенних рослин

Постійність вихідного матеріалу з трансгенних джерел, ймовірно, буде більш проблематичною, ніж це зазвичай буває стосовно нетрансгенних джерел для біотехнології. Отже, існують підвищені вимоги щодо доказу постійності продукції від серії до серії в усіх відношеннях.

1. Для запобігання контамінації головного та робочого трансгенних банків сторонніми матеріалами рослинного походження та відповідними сторонніми агентами можуть знадобитися додаткові заходи, окрім наведених в частині А цього додатка. Слід контролювати стабільність гена у межах визначеної кількості генерацій.

2. Рослини мають бути чітко та однозначно ідентифіковані; для забезпечення постійності між культурами слід через певні проміжки часу протягом періоду культивування перевіряти наявність ключових характеристик рослини, в тому числі стан здоров'я.

3. Всюди, де це можливо, слід передбачити заходи безпеки для захисту культур, щоб звести до мінімуму вплив контамінації з боку мікробіологічних агентів, а також перехресної контамінації зі сторонніми рослинами. Мають бути заходи щодо попередження контамінації такими матеріалами як пестициди і добрива. Слід розробити програму моніторингу здоров’я; всі результати необхідно документувати, а будь-який інцидент розслідувати та визначати його вплив на можливість подальшого використання культури у програмі виробництва.

4. Мають бути визначені умови, за яких рослини можуть бути вилучені з технологічного процесу. Для матеріалів слід встановити межі прийнятності (наприклад, стосовно білків хазяїна), від яких може залежати процес очищення. Слід переконатися, що результати знаходяться в рамках затверджених меж.

5. Від часу посадки, протягом вирощування до збору врожаю та тимчасового зберігання зібраних матеріалів слід документувати умови навколишнього середовища (температура, дощ), що можуть вплинути на показники якості і вихід рекомбінантного білка. При визначенні таких критеріїв слід враховувати принципи, викладені в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження»[N1].

В9. Препарати для генної терапії

Лікарський препарат для генної терапії – це препарат, одержаний за допомогою комплексу виробничих процесів, спрямованих на перенос (*in vivo* або *ex vivo*) призначеного для профілактики, діагностики або терапії гена (тобто, частини нуклеїнової кислоти) у клітини людини/тварини та його подальшу експресію *in vivo*. Перенос гена пов’язаний із системою експресії, що міститься у системі доставки та називається вектор, який може бути як вірусним, так і не

[1] Ця настанова є гармонізованою з документом EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin».

вірусного походження. Вектор може бути також включений до клітини людини або тварини[1].

Є декілька видів лікарських препаратів для генної терапії (препарати для генної терапії, що містять рекомбінантні послідовності нуклеїнових кислот(и) або генетично модифікований(і) організм(и) або вірус(и), а також лікарські препарати для генної терапії, що містять, генетично модифіковані клітини); на них усіх поширюються правила, викладені у цьому розділі. Щодо лікарських препаратів для генної терапії на основі клітин можуть бути застосовні деякі положення розділу В10 частини В цього додатка.

1. Оскільки клітини, які використовуються у виробництві препаратів для генної терапії, одержують або від людей (аутологічні або алогенні), або від тварин (ксеногенні), то існує потенційний ризик контамінації сторонніми агентами. Особливу увагу слід приділяти відокремленню аутологічних матеріалів, отриманих від інфікованих донорів. Надійність заходів контролю та випробувань для таких вихідних матеріалів, кріопротекторів, поживних середовищ, клітин і векторів має бути заснована на принципах управління ризиками для якості та відповідати реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань. Отримання клітинних ліній, використовуваних для виробництва вірусних векторів, а також заходи щодо їх контролю та випробування також мають бути засновані на принципах управління ризиками для якості. У відповідних випадках слід використовувати системи посівних культур вірусів або банків клітин.

2. Такі фактори, як характер генетичного матеріалу, вид вектора (вірусний або невірусний) і тип клітин обумовлюють ряд потенційних домішок, сторонніх агентів і можливість перехресного забруднення, що слід враховувати в рамках розробки загальної стратегії мінімізації ризиків. Цю стратегію необхідно використовувати як основу для розробки процесу, проектування виробничих і складських приміщень та обладнання, розробки процедур прибирання та знезараження, упаковки, маркування та дистрибуції.

3. При виробництві та випробуванні лікарських препаратів для генної терапії виникають певні питання щодо безпеки та якості готової продукції, а також питання щодо безпеки одержувачів і персоналу. Слід застосовувати підхід, пов’язаний з оцінкою ризиків щодо безпеки оператора, навколишнього середовища та пацієнта, а також здійснювати контроль з урахуванням класу біологічної небезпеки. Необхідно вживати заходи безпеки, встановлені законодавством на місцевому, а за необхідності й на міжнародному рівні.

4. На основі принципів управління ризиками для якості слід контролювати переміщення (потоки) персоналу (у тому числі працівників з контролю якості та технічного обслуговування) і матеріалів, у тому числі матеріалів, призначених для зберігання та проведення випробувань (наприклад, вихідних матеріа-

[1] Це визначення міститься у пункті 1 частини IV Додатка до Директиви 2003/63/ЕС (див. [125] у національному додатку „Бібліографія”).

лів, зразків проміжної й готової продукції та проб для моніторингу навколишнього середовища); якщо можливо, необхідно використовувати односпрямовані потоки. При цьому слід враховувати переміщення між зонами, де працюють з різними генетично модифікованими організмами, і зонами, де працюють з генетично не модифікованими організмами.

5. При проектуванні приміщень та обладнання слід взяти до уваги будь-які спеціальні методи очищення і знезараження, необхідні для всього ряду оброблюваних організмів. Якщо можливо, програми моніторингу навколишнього середовища мають бути доповнені за рахунок включення методів виявлення присутності конкретних організмів, які культивують.

6. Якщо використовують вектори з обмеженою здатністю до реплікації, мають бути заходи для попередження введення вірусів дикого типу, що може призвести до утворення здатних до реплікації рекомбінантних векторів.

7. Має бути план дій у разі аварійного вивільнення життєздатних організмів. Він має включати методи і процедури щодо ізоляції, захисту операторів, очищення, знезараження і безпечного поновлення використання. Має бути проведена оцінка впливу на безпосередньо оброблювану продукцію та будь-яку іншу продукцію у постраждалій зоні.

8. Технічні засоби для виробництва вірусних векторів мають бути відокремлені від інших зон за допомогою спеціальних заходів. Слід доказати ефективність заходів з відокремлення. Якщо можливо, слід використовувати закриті системи; необхідно запобігати вивільненню вірусного матеріалу при відборі проб, внесенні добавок та переміщенні матеріалів.

9. Не дозволяється одночасне виробництво в тій самій зоні різних вірусних векторів для препаратів для генної терапії. Одночасне виробництво невірусних векторів в тій самій зоні слід контролювати на основі принципів управління ризиками для якості. Слід доказати ефективність перехідних процедур між кампаніями.

10. Для забезпечення простежуваності продукції від вихідного матеріалу (плазміди, цільовий ген і регуляторні послідовності, банки клітин і запас вірусних або невірусних векторів) до готової продукції має бути в наявності досить детальний опис виробництва векторів і генетично модифікованих клітин.

11. Постачання препаратів, що містять генетично модифіковані організми (GMO) або складаються з них, слід здійснювати згідно з чинним законодавством.

12. У випадку переносу гена до клітин реципієнта, здійснюваного *ex vivo*, слід висувати такі вимоги:

a) цей процес слід здійснювати за допомогою спеціально призначених для такої діяльності технічних засобів за умови наявності відповідних заходів щодо ізоляції;

b) необхідні заходи (з урахуванням положень, викладених у п. 10 частини А цього додатка), щоб звести до мінімуму можливість перехресної контамінації та переплутування між клітинами різних пацієнтів; такі заходи мають включати використання валідованих процедур очищення. Одночасне використання різних

вірусних векторів має бути предметом контролю на основі принципів управління ризиками для якості. Деякі вірусні вектори (наприклад, ретровіруси або лентівіруси) не можуть бути використані у процесі виробництва генетично модифікованих клітин, доки не буде доказано, що вони позбавлені контамінуючого вектору, відповідного за здатність до реплікації;

c) слід дотримуватись вимог щодо відстежуваності. Має бути чітке визначення серії від джерела клітин до контейнера(ів) готової продукції;

d) необхідно чітко документувати та випробовувати фізико-хімічні властивості препаратів, для яких використовують небіологічні методи доставки генів.

B10. Препарати для терапії соматичними та ксеногенними клітинами, а також препарати тканинної інженерії

Під лікарськими препаратами для терапії соматичними клітинами розуміють використання у людини аутологічних (що походять від самого пацієнта), алогенних (що походять від іншої людини) або ксеногенних (що походять від тварин) соматичних живих клітин, біологічні характеристики яких було істотно змінено в результаті маніпуляції з ними для отримання терапевтичного, діагностичного або профілактичного ефекту через вплив на метаболічні, імунологічні та фармакологічні властивості. Така маніпуляція включає експансію або активацію аутологічних клітинних популяцій *ex vivo* (наприклад, адоптивна імунотерапія), застосування алогенних і ксеногенних клітин, пов'язаних з виробами медичного призначення для використання *ex vivo* або *in vivo* (наприклад, мікрокапсули, внутрішні матриці-скаффолди, що біорозкладаються або ні)[1].

Препарат тканинної інженерії – це препарат, який:

– містить інженерні клітини чи тканини або складається з них, а також

– має властивості, що дозволяють його застосовувати або вводити людині для регенерації чи відновлення або заміни тканини людини.

Препарат тканинної інженерії може містити клітини або тканини людського чи тваринного походження, або ті й інші. Клітини або тканини можуть бути життєздатними або нежиттєздатними. Такий препарат може також містити додаткові речовини, такі як клітинні продукти, біомолекули, біоматеріали, хімічні речовини, скаффолди або матриці[2].

Стосовно препаратів на основі генетично модифікованих клітин, що не є препаратами для генної інженерії, можна застосовувати деякі положення, викладені у розділі B9 частини B цього додатка.

1. При виробництві таких препаратів для постачання додаткових речовин (таких як клітинні препарати, біомолекули, біоматеріали, скаффолди, матриці) слід використовувати відповідним чином санкціоновані джерела (тобто, зареєстровані лікарські засоби або вироби медичного призначення із маркуванням CE).

---

[1] Це визначення міститься у пункті 2 частини IV додатка до Директиви 2003/63/ЕС (див. [125] у національному додатку „Бібліографія”).

[2] Це визначення міститься у пункті 2(1)(b) Постанови (ЄС) 1394/2007 [129].

2. Якщо вироби, у тому числі виготовлені за замовленням вироби, є складовою частиною препарату:

a) слід мати письмову угода між виробником лікарського препарату і виробником виробу медичного призначення, що має містити достатню інформацію стосовно виробу медичного призначення, щоб уникнути зміни його властивостей при виробництві високотехнологічного лікарського препарату (ATMP). Необхідно включити вимогу щодо контролю змін, пропонованих для виробу медичного призначення;

b) у технічній угоді має міститися вимога щодо обміну інформацією про відхилення у виробництві виробу медичного призначення.

3. Оскільки соматичні клітини одержують або від людей (аутологічні або алогенні), або від тварин (ксеногенні), існує потенційна небезпека контамінації сторонніми агентами. Особливу увагу слід приділяти відокремленню аутологічних матеріалів, отриманих від інфікованих донорів. Має бути забезпечена надійність заходів контролю та випробувань таких вихідних матеріалів.

4. Якщо стерилізацію готової продукції не можна здійснити з використанням стандартних методів, таких як фільтрація, етапи виробництва мають відбуватися в асептичних умовах.

5. Особливу увагу слід приділити спеціальним вимогам на будь-яких етапах кріоконсервації, наприклад, щодо швидкості зміни температури в процесі заморожування або відтавання. Тип камери зберігання, процес розміщення і відновлення мають звести до мінімуму ризик перехресної контамінації, сприяти збереженню якості продукції та полегшувати їх правильне відновлення. Мають бути документовані методики стосовно безпечної обробки і зберігання препаратів, що містять позитивні серологічні маркери.

6. Випробування на стерильність слід проводити з використанням культур клітин або банків клітин, що не містять антибіотиків, щоб надати доказ відсутності бактеріальної й грибкової контамінації, а також надати можливість виявлення організму, вибагливого до поживних середовищ.

7. У відповідних випадках мають бути програми моніторингу стабільності разом із контрольними та архівними зразками у достатній кількості, що дозволяє проведення подальшої експертизи.

Додаток 3
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО РАДІОАКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ)

Принцип

Виробництво радіофармацевтичних препаратів слід здійснювати відповідно до принципів належної виробничої практики лікарських засобів, наведених у частинах 1 та 2 цієї настанови. Цей додаток спеціально присвячений деяким правилам, що є специфічними для радіофармацевтичних препаратів.

Примітка i. Ця настанова не поширюється на приготування радіофармацевтичних препаратів в умовах спеціалізованих аптек (у лікувальних закладах або у певних аптеках) з використанням зареєстрованих відповідним чином генераторів та комплектів, якщо це не буде передбачено чинним законодавством України[N].

Примітка ii. Згідно з правилами протирадіаційного захисту має бути гарантовано, що будь-яка терапевтична експозиція належить до відповідальності медичних працівників. Під час застосування діагностичних та терапевтичних методів ядерної медицини необхідно забезпечити наявність фахівця з медичної фізики.

Примітка iii. Цей додаток також слід застосовувати до радіофармацевтичних препаратів, що використовуються у клінічних випробуваннях.

Примітка iv. Транспортування радіофармацевтичних препаратів регулюється Міжнародним агентством з атомної енергії (МАГАТЕ) та вимогами протирадіаційного захисту.

Примітка v. Визнано, що існують прийнятні методи, відмінні від викладених у цьому додатку, які можуть бути використані для досягнення принципів забезпечення якості. Інші методи мають бути валідованими та гарантувати рівень забезпечення якості, щонайменше еквівалентний встановленому цим додатком.

Вступ

1 Виробництво радіофармацевтичних препаратів і поводження з ними є потенційно небезпечними. Рівень ризику залежить, зокрема, від типів іонізуючого випромінювання, енергії випромінювання і періодів напіврозпаду радіоактивних ізотопів. Особливу увагу необхідно приділяти запобіганню перехресній контамінації, утриманню радіонуклідних контамінантів та знешкодженню відходів.

2 З огляду на короткий період напіврозпаду деякі радіофармацевтичні препарати можуть бути дозволені до випуску до завершення всіх випробувань з контролю якості. У такому випадку дуже важливе значення мають точний та детальний опис всієї процедури видачі дозволу на випуск, що охоплює розподіл відповідальності задіяного у процесі персоналу, та безперервне оцінювання ефективності системи забезпечення якості.

3 Ця настанова поширюється на процедури, застосовувані промисловими виробниками, ядерними центрами/інститутами та позитрон-емісійними центрами для виробництва та контролю якості таких видів препаратів:

– радіофармацевтичні препарати;

– радіофармацевтичні препарати, що випромінюють позитрони (Positron Emitting – PET);

– радіоактивні прекурсори для радіофармацевтичних препаратів;

– генератори радіонуклідів.

Таблиця 3.1

Тип виробництва	***Без дотримання вимог GMP****	***З дотриманням вимог частин 2 та 1 Настанови (наведені в порядку зростання очікувань щодо ступеня відповідності), включаючи додатки***			
Радіофармацевтичні препарати. Радіофармацевтичні препарати, що випромінюють позитрони (PET) Радіоактивні прекурсори	*Виробництво у реакторах / циклотронах*	*Хімічний синтез*	*Етапи очищення*	*Обробка, приготування та фасування*	*Асептичне виробництво або кінцева стерилізація*
Генератори радіонуклідів	*Виробництво у реакторах / циклотронах*	*Обробка*			
** Мішень та система передачі із циклотрону до устаткування для синтезу може розглядатися як перший етап виробництва діючої речовини.*					

4 Виробник готових радіофармацевтичних препаратів має описати та обгрунтувати етапи виробництва діючої речовини та готового лікарського засобу, а також яку частину настанови з належної виробничої практики (1 чи 2) слід застосовувати для конкретних процесів/етапів виробництва.

5 Приготування радіофармацевтичних препаратів потребує дотримання правил протирадіаційного захисту.

6 Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають відповідати вимогам щодо стерильності для парентеральних препаратів та, якщо необхідно, виготовлятися в асептичних умовах, передбачених для виробництва стерильних лікарських засобів згідно з додатком 1 до цієї настанови.

7 Специфікації та методики контролю якості для найбільш поширених радіофармацевтичних препаратів наведені у Європейській Фармакопеї[1] або у реєстраційному досьє.

Клінічні випробування

8 Радіофармацевтичні препарати, призначені для використання у клінічних випробуваннях як досліджувані лікарські засоби, слід виробляти з додатковим дотриманням принципів, наведених у додатку 13 до цієї настанови.

[1] Рекомендується користуватися Європейською Фармакопеєю до введення до Державної Фармакопеї України відповідних монографій.

Забезпечення якості

9 Забезпечення якості відіграє дуже значну роль у виробництві радіофармацевтичних препаратів у зв'язку з їх особливими характеристиками, малими обсягами виробництва, та, за деяких обставин, через необхідність їх застосування до закінчення всіх випробувань.

10 Як і для всіх лікарських засобів продукція має бути надійно захищена від контамінації та перехресної контамінації. Однак, навколишнє середовище та оператори також мають бути захищені від впливу радіації. Це означає, що роль ефективної системи забезпечення якості є вкрай важливою.

11 Дуже важливо, щоб дані, отримані як результат моніторингу приміщень та процесів, підлягали ретельному протоколюванню та оцінюванню; така оцінка має бути складовою частиною процесу видачі дозволу на випуск.

12 До виробництва радіофармацевтичних препаратів мають бути застосовані принципи кваліфікації та валідації; також для визначення обсягу робіт з кваліфікації/валідації слід застосовувати підхід щодо управління ризиками з приділенням особливої уваги поєднанню вимог належної виробничої практики та захисту від радіації.

Персонал

13 Всі виробничі операції має виконувати персонал, який додатково компетентний у питаннях захисту від радіації. Персонал, який задіяний у технологічному процесі, аналітичному контролі та видачі дозволу на випуск радіофармацевтичних препаратів повинен пройти відповідне навчання щодо специфічних аспектів системи управління якістю стосовно радіофармацевтичних препаратів. Уповноважена особа має нести повну відповідальність за видачу дозволу на випуск продукції.

14 Весь персонал (включаючи зайнятий очищенням та технічним обслуговуванням), який працює в зонах, де виробляють радіоактивну продукцію, повинен пройти додаткове навчання, спеціальне для цих видів процедур та продукції.

15 Якщо виробничі технічні засоби експлуатують разом з дослідними інститутами, наукові співробітники повинні отримати необхідні знання з питань GMP; при цьому функцією забезпечення якості у такому разі є огляд та затвердження дослідної діяльності для гарантування того, що така діяльність не становить будь-якої небезпеки для виробництва радіофармацевтичних препаратів.

Приміщення та обладнання

Загальні положення

16 Радіоактивну продукцію слід виробляти у контрольованих зонах (щодо навколишнього середовища та радіації). Всі етапи виробництва необхідно здійснювати за допомогою ізольованих технічних засобів, призначених тільки для радіофармацевтичних препаратів.

17 Мають бути встановлені та впроваджені заходи для запобігання перехресній контамінації від персоналу, матеріалів, радіонуклідів тощо. У всіх можливих випадках слід використовувати закрите або утримуюче продукцію обладнання. При використанні обладнання відкритого типу чи при відкриванні обладнання слід застосовувати застережні заходи для мінімізації ризику контамінації. Оцінювання ризику має продемонструвати, що очікуваний рівень чистоти навколишнього середовища відповідає продукції, що виробляється.

18 Доступ до виробничих зон має бути через кімнати переодягання; він має бути дозволений тільки для уповноваженого на це персоналу.

19 Робочі місця та оточуюче їх середовище слід піддавати моніторингу щодо рівня радіації, кількості часток та мікробіологічної чистоти, як встановлено в ході кваліфікації експлуатаційних властивостей (PQ).

20 Слід виконувати програми профілактичного технічного обслуговування, калібрування та кваліфікації для гарантування того, що всі технічні засоби та обладнання, використовувані у виробництві радіофармацевтичних препаратів, є придатними та кваліфікованими. Такі роботи має виконувати компетентний персонал; слід вести відповідні протоколи та журнали.

21 Мають бути вжиті запобіжні заходи для запобігання поширенню радіоактивної контамінації всередині технічних засобів. Слід мати в наявності відповідні контрольні засоби для визначення будь-якої радіоактивної контамінації як безпосередньо – з використанням радіаційних детекторів, так опосередковано – через рутинний відбір проб способом мазків.

22 Обладнання має бути сконструйоване таким чином, щоб поверхні, які контактують з продукцією, не вступали в хімічні реакції, не виділяли і не абсорбували речовини так, щоб це могло впливати на якість радіофармацевтичних препаратів.

23 Слід уникати рециркуляції повітря, що забирається з зон, де проводиться робота з радіоактивною продукцією, за винятком обґрунтованих випадків. Витяжні системи мають бути спроектовані таким чином, щоб звести до мінімуму контамінацію навколишнього середовища радіоактивними частками та газами; мають бути вжиті відповідні заходи для захисту контамінації контрольованих зон від контамінації частками та мікроорганізмами.

24 Щоб запобігти поширенню радіоактивних часток, може бути необхідним, щоб там, де знаходиться відкрита продукція, тиск повітря був нижчим порівняно з оточуючими зонами. При цьому все ж необхідно захищати продукцію від контамінації з навколишнього середовища. Цього можна досягнути, наприклад, застосуванням бар’єрної технології або повітряних шлюзів, що працюють за принципом депресії (падіння тиску).

Виготовлення стерильних радіофармацевтичних препаратів

25 Стерильні радіофармацевтичні препарати можуть бути поділені на такі, що виробляються в асептичних умовах, та ті, що піддають кінцевій стерилізації. Технічні засоби мають забезпечувати відповідний рівень чистоти навколишнього середовища, що є придатним для здійснюваних операцій. При вироб-

ництві стерильної продукції вимоги до чистоти робочої зони, де продукція або контейнери можуть зазнавати впливу оточуючого середовища, мають відповідати умовам, наведеним у додатку 1 до цієї настанови.

26 При виробництві радіофармацевтичних препаратів для визначення необхідної різниці тиску, напрямку потоку повітря та його якості може бути застосоване оцінювання ризиків.

27 У разі використання закритих та автоматизованих систем (хімічний синтез, очищення, стерилізуюча фільтрація на лінії) достатнім є забезпечення оточуючого середовища класу С (як правило, камера для роботи з високоактивними речовинами). Камери для роботи з високоактивними речовинами, коли вони закриті, мають забезпечувати високий рівень чистоти повітря з фільтрацією повітря, що надходить. Роботи в асептичних умовах слід виконувати у зоні класу А.

28 Перед початком виробництва монтаж простерилізованого обладнання та змінних блоків (трубопроводи, простерилізовані фільтри), а також подачу матеріалів (стерильних закритих та закупорених флаконів до закритих ліній подачі рідин) слід здійснювати в асептичних умовах.

Документація

29 Всі документи, що стосуються виробництва радіофармацевтичних препаратів, слід розробляти, переглядати, затверджувати та розповсюджувати відповідно до письмових методик.

30 Слід встановити та задокументувати специфікації для сировини, пакувальних матеріалів та матеріалів для маркування, критичної проміжної продукції та готових радіофармацевтичних препаратів. Також мають бути в наявності специфікації для будь-яких критичних матеріалів, що використовуються у процесі виробництва, таких як допоміжні засоби, ущільнювачі, стерильні фільтруючі комплекти, які можуть критично впливати на якість.

31 Мають бути встановлені критерії прийнятності для радіофармацевтичних препаратів, включаючи критерії для специфікації на момент випуску та для специфікації протягом терміну зберігання (приклади: хімічна ідентичність ізотопу, концентрація радіоактивного компонента, чистота, а також специфічна активність).

32 Протоколи експлуатації, очищення, санітарної обробки чи стерилізації та технічного обслуговування основного обладнання у доповнення до дати, часу та підписів осіб, що були задіяні у цій діяльності, якщо необхідно, мають містити найменування продукції та номер серії.

33 Протоколи слід зберігати протягом щонайменше 3 років, якщо інше не визначено чинним законодавством України[N].

Технологічний процес

34 Слід уникати одночасного виготовлення різних радіоактивних препаратів у тій самій робочій зоні (тобто, у камері для роботи з високоактивними

речовинами, камері з ламінарним потоком повітря), щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації радіоактивними речовинами або переплутування.

35 Особливу увагу слід приділяти валідації, включаючи валідацію комп'ютеризованих систем, яку слід проводити відповідно до додатка 11 цієї настанови. Нові процеси виробництва мають пройти перспективну валідацію.

36 Критичні параметри, як правило, мають бути ідентифіковані до або під час валідації; мають бути визначені діапазони параметрів, необхідні для забезпечення відтворюваності процесу.

37 Для препаратів, наповнення якими здійснюють в асептичних умовах, слід проводити випробування мембранних фільтрів на цілість, при цьому необхідно брати до уваги вимоги захисту від радіації та збереження стерильності фільтра.

38 З огляду на радіаційне випромінювання прийнятним є маркування первинних контейнерів до початку виробництва. Стерильні порожні закриті контейнери можуть бути марковані з нанесенням частини інформації до наповнення за умови, що ця процедура не становить ризику для стерильності контейнерів та не перешкоджає візуальному контролю наповнених флаконів.

Контроль якості

39 Деякі радіофармацевтичні препарати можуть бути розподілені та застосовані на основі оцінки документації серії до завершення всіх хімічних та мікробіологічних випробувань. Видача дозволу на випуск радіофармацевтичних препаратів може відбуватися у два або більше етапів – до і після завершення всіх аналітичних випробувань:

a) оцінка призначеною особою протоколів виробництва серії, в яких мають бути відображені умови виробництва та проведені аналітичні випробування, до видачі дозволу на транспортування радіофармацевтичного препарату в статусі карантину до клінічного закладу;

b) оцінка остаточних аналітичних даних із забезпеченням того, що всі відхилення від нормальних процедур задокументовані, обгрунтовані й належним чином дозволені до документованої сертифікації Уповноваженою особою. Якщо деяких результатів випробувань немає в наявності до використання препарату, Уповноважена особа повинна умовно сертифікувати препарат до його використання і остаточно сертифікувати препарат після отримання усіх результатів випробувань.

40 Більшість радіофармацевтичних препаратів призначені для використання протягом короткого часу, тому має бути чітко встановлений термін дії з урахуванням терміну зберігання радіоактивних ізотопів.

41 Радіофармацевтичні препарати, що містять радіонукліди з тривалим періодом напіврозпаду, мають бути випробувані для підтвердження їх відповідності критеріям прийнятності до видачі дозволу на випуск та сертифікації Уповноваженою особою.

42 Перед проведенням випробувань зразки можна зберігати, щоб забезпечити достатнє зниження радіоактивності. Всі випробування, включаючи випробування на стерильність, мають бути проведені якнайшвидше.

43 Мають бути письмові методики, де детально описано оцінювання виробничих та аналітичних даних, які слід розглянути до відвантаження серії.

44 Препарати, що не відповідають критеріям прийнятності, мають бути відхилені. Якщо матеріал переробляють, слід використовувати заздалегідь розроблені методики, а готова продукція перед видачею дозволу на випуск має відповідати критеріям прийнятності. Повернені препарати не можна переробляти; їх слід зберігати як радіоактивні відходи.

45 В методиці також мають бути описані заходи, які слід вжити Уповноваженій особі у разі отримання незадовільних результатів випробувань (невідповідності специфікації) після відвантаження продукції, але до закінчення терміну придатності. Такі випадки необхідно розслідувати; мають бути вжиті необхідні попереджувальні та коригувальні заходи для запобігання таким випадкам. Цей процес має бути задокументованим.

46 У разі необхідності має бути надана інформація відповідальним особам клінічного закладу. Для полегшення цього процесу необхідно впровадити систему простежуваності стосовно радіофармацевтичних препаратів.

47 Має бути система підтвердження якості вихідної сировини. Процедура затвердження постачальників має включати оцінку, яка дає відповідні гарантії того, що матеріал постійно відповідає специфікаціям. Вихідну сировину, пакувальні матеріали та критичні допоміжні речовини та матеріали слід закуповувати у затверджених постачальників.

Контрольні та архівні зразки

48 Для радіофармацевтичних препаратів слід зберігати достатню кількість зразків кожної серії виготовленої нерозфасованої продукції протягом щонайменше шести місяців після закінчення терміну придатності готового лікарського засобу, якщо інше не обгрунтовано через управління ризиками.

49 Зразки вихідної сировини, що не є розчинниками, газами або водою, використовуваної у виробничому процесі, слід зберігати щонайменше два роки після видачі дозволу на випуск препарату. Цей період може бути скорочений, якщо період стабільності матеріалів, наведений у відповідній специфікації, є коротшим.

50 Шляхом погодження з регуляторним органом можуть бути визначені інші умови щодо відбору проб та архівного зберігання вихідної сировини та продукції, що виробляється індивідуально або у малих кількостях, або якщо зберігання зразків може викликати особливі проблеми.

Дистрибуція

51 Для радіофармацевтичних препаратів допускається дистрибуція готової продукції в контрольованих умовах до отримання результатів всіх належних випробувань за умови, що така продукція не може бути використана закладом-одержувачем до отримання задовільних результатів випробувань та їх оцінки призначеною особою.

Додаток 6
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО МЕДИЧНИХ ГАЗІВ

Принцип

Гази, на які поширюється визначення терміна „лікарські засоби”, наведеного у розділі „Терміни та визначення понять”, (надалі – медичні гази) мають відповідати вимогам чинного законодавства України[N] до лікарських засобів, включаючи вимоги до їх виробництва. У цьому додатку розглянуто виробництво газів, що є діючими речовинами, а також виробництво медичних газів.

В кожному реєстраційному досьє має бути чітко визначене розмежування між виробництвом діючої речовини та виробництвом лікарського засобу. Як правило, етапи виготовлення та очищення газу відносять до сфери виробництва діючих речовин. Як лікарські засоби гази починають виробляти з етапу надходження з первинного контейнеру зберігання газу, призначеного для такого виробництва.

Виробництво газів як діючих речовин слід здійснювати відповідно до основних вимог, наведених в частині 2 цієї настанови, відповідних розділів цього додатка, а також інших додатків до цієї настанови, якщо вони мають відношення до справи.

Виробництво медичних газів слід здійснювати згідно з основними вимогами, наведеними у частині 1 цієї настанови, відповідними розділами цього додатка, а також іншими додатками до цієї настанови, якщо вони мають відношення до справи.

У виняткових випадках безперервних процесів виробництва, де немає можливості проміжного зберігання газів між виробництвом газу як діючої речовини та газу як лікарського засобу, увесь процес (починаючи з вихідної сировини для діючої речовини до готового лікарського засобу) має розглядатися як виробництво лікарських засобів. Це має бути чітко зазначено у реєстраційному досьє.

Цей додаток не поширюється на виробництво та обробку медичних газів у медичних закладах, якщо така діяльність не визначена як промислове приготування або виробництво. Однак відповідні розділи цього додатка можуть застосовуватись як основа для такої діяльності.

Виробництво газів як діючих речовин

Гази як діючі речовини можуть бути отримані шляхом хімічного синтезу або з природних джерел, за необхідності, із наступними етапами очищення (як, наприклад, за допомогою установок для розділення повітря).

1 Процеси виробництва газів як діючих речовин відповідно до цих двох методів мають відповідати основним вимогам, наведеним у частині 2 цієї настанови. Однак:

a) вимоги щодо вихідної сировини для діючих речовин (частина 2 розділ 7) не застосовують до виробництва газів як діючих речовин шляхом розділення повітря (проте виробник має гарантувати, що якість навколишнього повітря є відповідною для встановленого процесу, і що будь-які зміни якості навколишнього повітря не вплинуть на якість діючих речовин, що є газами);

b) вимоги щодо подальшого випробування стабільності (частина 2, п. 11.5), що здійснюється для підтвердження умов зберігання та дат закінчення терміну придатності / повторних випробувань (частина 2, п. 11.6), не застосовують, якщо первинні дані випробування стабільності замінено даними наукової літератури (див. настанову CPMP/QWP/1719/00)[1]; та

c) до діючих речовин, що є газами, не застосовують вимоги щодо контрольних / архівних зразків (частина 2, п. 11.7), якщо не визначено інше.

2 Виробництво газів як діючих речовин із використанням безперервного процесу (наприклад, розділення повітря) слід піддавати безперервному моніторингу стосовно якості. Результати такого моніторингу необхідно зберігати способом, що дозволяє здійснювати оцінку тенденцій.

3 Додатково:

a) переміщення та доставка діючих речовин, що є газами в нерозфасованому виді, мають відповідати тим самим вимогам, які наведені нижче для медичних газів (пп. 19-21 цього додатку);

b) наповнення балонів або пересувних кріогенних ємностей газами, що є діючими речовинами, має відповідати тим самим вимогам, які наведені для медичних газів (пп. 22-37 цього додатку), а також вимогам розділу 9 частини 2.

Виробництво медичних газів

Виробництво медичних газів, як правило, здійснюють в закритому обладнанні. Відповідно, контамінація продукції з навколишнього середовища є мінімальною. Однак може виникати ризик контамінації (або перехресної контамінації іншими газами), зокрема, у разі повторного використання контейнерів.

4 Вимоги, що висувають до балонів, також слід застосовувати до груп балонів (за винятком зберігання та транспортування під накриттям).

Персонал

5 Весь персонал, задіяний у виробництві та дистрибуції медичних газів, має пройти належне навчання з питань GMP, що є специфічними для цього виду продукції. Персонал має усвідомлювати критично важливі аспекти та потенційну небезпеку для пацієнтів через таку продукцію. У програми навчання слід залучати також водіїв транспортних засобів з цистернами.

6 Персонал підрядників, який може впливати на якість медичних газів (наприклад персонал, що здійснює технічне обслуговування балонів або клапанів), має пройти відповідне навчання.

---

[1] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

Приміщення та обладнання

Приміщення

7 Балони та пересувні кріогенні ємності слід перевіряти, готувати, наповнювати та зберігати у зонах, відокремлених від тих, де проводиться робота з немедичними газами; не допускається переміщення балонів / пересувних кріогенних ємностей між цими зонами. Проте може бути прийнятним проведення перевірки, підготування, наповнення та зберігання інших газів в тих самих зонах за умови їх відповідності специфікаціям на медичні гази, а також якщо виробничі операції здійснюють відповідно до вимог GMP.

8 Приміщення мають бути достатньої площі для операцій з виробництва, випробування та зберігання, щоб запобігти будь-якому ризику переплутування. Приміщення мають бути спроектовані таким чином, щоб забезпечувати:

a) окремі марковані зони для різних газів;

b) чітку ідентифікацію та відокремлення балонів / пересувних кріогенних ємностей на різних стадіях процесу (наприклад, «очікує перевірки», «очікує наповнення», «карантин», «сертифікований», «відбракований», «готовий до відправки»).

Метод, що використовується для досягнення такого багаторівневого відокремлення, буде залежати від природи, масштабу та складності операцій у цілому. Можна використовувати маркування зон з розміткою на підлозі, перегородки, бар’єри, знаки та етикетки або інші відповідні заходи.

9 Порожні балони / кріогенні ємності для використання вдома після сортування або технічного обслуговування та наповнені балони / кріогенні ємності для використання вдома слід зберігати під накриттям, захищеними від несприятливих погодних умов. Наповнені балони / пересувні кріогенні ємності слід зберігати таким чином, щоб гарантувати їх доставку у чистому стані, що відповідає тим умовам, в яких їх будуть використовувати.

10 Відповідно до реєстраційного досьє слід забезпечити спеціальні умови зберігання (наприклад, для газових сумішей, в яких відбувається розділення фаз при заморожуванні).

Обладнання

11 Обладнання має бути спроектоване таким чином, щоб гарантувати, що належним газом наповнюють належний контейнер. Як правило, не має бути перехресних з’єднань між трубопроводами, по яких проходять різні гази. Якщо такі з’єднання необхідні (наприклад, обладнання для наповнення сумішшю газів), за допомогою кваліфікації слід гарантувати відсутність ризику перехресної контамінації між різними газами. Крім того, колектори мають бути обладнані спеціальними засобами для з’єднання. Вимоги до цих засобів для з’єднання можуть міститися у національних або міжнародних стандартах. Використання засобів для з’єднання, що відповідають різним стандартам, на одній дільниці для наповнення має бути ретельно контрольованим, так як і використання адаптерів, необхідних у деяких випадках для приєднання до специфічних засобів для з’єднування системи наповнення.

12 Резервуари та цистерни мають бути призначені тільки для одного газу певної якості. Однак медичні гази можна зберігати або транспортувати в тих самих резервуарах, інших контейнерах, використовуваних для проміжного зберігання, або у тих самих цистернах, що використовуються для немедичних газів, за умови, що якість останніх щонайменше еквівалентна якості медичного газу, та забезпечується дотримання норм GMP. В таких випадках слід задіяти та задокументувати управління ризиками для якості.

13 Загальна система постачання газу до колекторів для медичного та немедичного газів є прийнятною лише тоді, коли існує валідований метод, що запобігає зворотному потоку з лінії газу немедичного призначення до лінії медичного газу.

14 Колектори для наповнення мають бути призначені тільки для одного медичного газу або для певної суміші медичних газів. У виняткових випадках наповнення газами для використання в інших медичних цілях із застосуванням колекторів, призначених для медичних газів, може бути прийнятним за умов обгрунтування та здійснення під контролем. У такому разі якість немедичного газу має бути щонайменше еквівалентна необхідній якості медичного газу, та має забезпечуватись виконання норм GMP. Наповнення слід здійснювати за принципом кампаній.

15 Операції з ремонту та технічного обслуговування обладнання (включаючи очистку та прочищення) не мають несприятливо впливати на якість медичних газів. Зокрема у методиках мають бути описані заходи, що необхідно вжити після операцій з ремонту та технічного обслуговування, пов’язаних з порушенням цілості системи. Спеціально має бути доказано, що обладнання вільне від будь-якої контамінації, яка може вплинути на якість готового препарату перед видачею дозволу на його використання. Слід зберігати протоколи.

16 У методиці мають бути описані заходи, що слід вжити при поверненні цистерни для роботи з медичними газами (після транспортування немедичного газу в умовах, наведених у п. 12 цього додатка, або після операції з технічного обслуговування). Така процедура має включати аналітичні випробування.

Документація

17 Дані, включені до протоколів щодо кожної серії балонів / пересувних кріогенних ємностей, мають забезпечувати можливість простеження кожного наповненого контейнера стосовно важливих аспектів відповідних операцій з наповнення. Як правило, має бути зафіксована така інформація:

a) найменування препарату;

b) номер серії;

c) дата й час операції з наповнення;

d) ідентифікація особи (осіб), яка(і) виконувала(ли) кожний важливий етап (наприклад, очищення ліній, отримання, підготування перед наповненням, наповнення тощо);

e) посилання на номер(и) серії (серій) газу (газів), використаного(их) для операції з наповнення, відповідно до п. 22 цього додатка, включаючи статус;

f) використане обладнання (наприклад, колектор для наповнення);

g) кількість балонів / пересувних кріогенних ємностей до наповнення, включаючи ідентифікаційні дані кожної ємності та місткість за водою;

h) операції, що виконані до наповнення (див. п. 30 цього додатка);

i) ключові параметри, необхідні для забезпечення належного наповнення за стандартних умов;

j) результати відповідних перевірок для гарантії того, що балони / пересувні кріогенні ємності були наповнені;

k) зразок етикетки серії;

l) специфікація готового препарату та результати випробувань з контролю якості (включаючи посилання на статус калібрування обладнання для випробувань);

m) кількість відбракованих балонів / пересувних кріогенних ємностей з зазначенням їх індивідуальних ідентифікаційних даних та причин відбракування;

n) детальні дані щодо будь-яких проблем та незвичних подій, а також підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від інструкцій з наповнення; та

o) підтвердження сертифікації Уповноваженою особою, дата і підпис.

18 Слід зберігати протоколи щодо кожної серії газу, призначеного до постачання у резервуари медичного закладу. Такі протоколи, як правило, мають включати наступну інформацію (пункти, що слід протоколювати, можуть сильно відрізнятися залежно від національного законодавства):

a) найменування препарату;

b) номер серії;

c) ідентифікаційна інформація щодо резервуару (цистерни), де знаходиться сертифікована серія;

d) дата й час операції з наповнення;

e) ідентифікація особи (осіб), яка(і) здійснила(и) наповнення резервуару (цистерни);

f) посилання на резервуар (цистерну), звідки проводилося наповнення, посилання на газ, що використовувався для наповнення;

g) відповідна детальна інформація стосовно операції з наповнення;

h) специфікація готового препарату та результати випробувань з контролю якості (включаючи посилання на статус калібрування обладнання для випробувань);

i) детальні дані щодо будь-яких проблем та незвичайних подій, а також підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від інструкцій з наповнення; та

j) підтвердження сертифікації Уповноваженою особою, дата і підпис.

Технологічний процес

Переміщення та поставка кріогенних та зріджених газів

19 Переміщення кріогенних або зріджених газів з місця первинного зберігання, включаючи контроль перед переміщенням, має відбуватися у відповідності з валідованими процедурами, розробленими для запобігання можливості контамінації. Трубопроводи, по яких переміщується газ, мають бути обладнані

незворотними клапанами або відповідними альтернативними пристроями. Гнучкі з'єднання, з'єднувальні шланги та засоби для з'єднування перед використанням мають бути промиті потоком відповідного газу.

20 Передаточні шланги, що використовуються для наповнення резервуарів та цистерн, мають бути обладнані засобами для з'єднування, специфічними для даної продукції. Використання адаптерів, що дозволяють приєднання резервуарів до цистерн, не призначених для тих самих газів, слід належним чином контролювати.

21 Поставлений газ може бути добавлений у резервуари, що містять той самий газ певної якості, за умови проведення випробування проби поставленого газу, щоб гарантувати його прийнятну якість. Ця проба може бути відібрана з газу, що має бути поставлений, або з резервуару-приймача після постачання.

Примітка. Див. спеціальні умови у п. 42 цього додатка стосовно наповнення резервуарів, що зберігаються у споживачів, у приміщеннях споживачів.

Наповнення та маркування балонів та пересувних кріогенних ємностей

22 Перед наповненням балонів та пересувних кріогенних ємностей серія (серії) газу (газів) мають бути визначені, проконтрольовані відповідно до специфікацій та затверджені до наповнення.

23 У разі безперервних процесів, визначення яких наведено у розділі «Принцип», мають бути у наявності відповідні точки контролю у процесі виробництва для забезпечення відповідності газу специфікаціям.

24 Балони, пересувні кріогенні ємності та клапани мають відповідати встановленим технічним специфікаціям та відповідним вимогам реєстраційного досьє. Вони мають бути призначені тільки для одного медичного газу або даної суміші медичних газів. Балони мають бути певного кольору згідно з відповідними стандартами. Для забезпечення адекватного захисту від контамінації бажано, щоб балони були обладнані клапанами утримання мінімального тиску з механізмами запобігання зворотному потоку.

25 Балони, пересувні кріогенні ємності та клапани слід перевіряти перед першим використанням у виробництві та обслуговувати належним чином. Якщо використовуються вироби медичного призначення із маркуванням CE, технічне обслуговування слід здійснювати згідно з інструкціями виробника.

26 Операції з перевірки та технічного обслуговування не мають негативно впливати на якість та безпеку лікарського засобу. Для випробувань балонів гідростатичним тиском слід використовувати воду, як мінімум, питної якості.

27 Для впевненості у відсутності контамінації водою або іншими забруднюючими речовинами до встановлення клапана балони мають підлягати внутрішньому візуальному огляду, що є складовою частиною перевірок та технічного обслуговування. Огляд балонів слід здійснювати у таких випадках:

• якщо вони нові та перший раз використовуються для медичних газів;

• після випробування гідростатичним тиском або проведення еквівалентного випробування із демонтажем клапана;

• кожного разу при заміні клапана.

Після встановлення клапан має знаходитись у закритому стані для запобігання будь-якій контамінації, що може потрапити в балон. У разі виникнення будь-яких сумнівів щодо внутрішнього стану балона, клапан має бути демонтований, а балон підданий внутрішньому огляду для забезпечення впевненості у відсутності контамінації.

28 Операції з технічного обслуговування та ремонту балонів, пересувних кріогенних ємностей та клапанів входять до сфери відповідальності виробника лікарського засобу. У разі виконання цих робіт за контрактом їх мають виконувати тільки затверджені виконавці; слід укласти контракти, що містять технічні угоди. Необхідно проводити аудит виконавців для гарантування додержання ними відповідних стандартів.

29 Має бути система для забезпечення простежуваності балонів, пересувних кріогенних ємностей та клапанів.

30 Перевірки, здійснювані перед наповнюванням, мають включати:

a) у разі балонів перевірка згідно з встановленою процедурою для гарантування наявності остаточного надлишкового тиску для кожного балона;

• якщо балон обладнано клапаном утримання мінімального тиску, то при відсутності сигналу, що свідчить про наявність остаточного надлишкового тиску, має бути проведена перевірка коректної роботи клапана; якщо клапан не функціонує належним чином, балон має бути відправлений на технічне обслуговування,

• якщо балон не обладнаний клапаном утримання мінімального тиску, і в балоні не виявлено остаточного надлишкового тиску, такий балон має бути відставлений для проведення додаткових заходів з метою перевірки відсутності контамінації водою чи іншими забруднюючими речовинами. Додаткові заходи можуть включати візуальний внутрішній огляд, що проводиться після очищення з використанням валідованого методу;

b) перевірка для гарантування того, що всі етикетки попередньої серії були видалені;

c) перевірка того, що всі пошкоджені етикетки щодо препарату були видалені та замінені;

d) зовнішній візуальний огляд кожного балона, пересувної кріогенної ємності та клапана на наявність вищерблень, зварювальних пропалень, відколів, інших пошкоджень та контамінації будь-якими маслами або мастилами; при необхідності має бути проведене очищення;

e) перевірка вихідного патрубка кожного балона або пересувної кріогенної ємності на відповідність типу засобу для з’єднання конкретному газу, що наповнюється;

f) перевірка дати наступного випробування клапана (для клапанів, що підлягають періодичному випробуванню);

g) перевірка балонів або пересувних кріогенних ємностей для гарантування того, що проведені всі випробування згідно з національними або міжна-

родними вимогами (наприклад, випробування гідростатичним тиском або еквівалентне випробування для балонів), та що ці випробування є чинними;

h) перевірка того, що кожний балон має колір відповідно до реєстраційного досьє (кольорове кодування згідно з відповідними національними / міжнародними стандартами).

31 Для операцій з наповнення має бути визначена серія.

32 З метою мінімізації ризику контамінації балони, що повертають для повторного наповнення, мають бути ретельно підготовлені згідно з процедурами, визначеними в реєстраційному досьє. Такі процедури, що мають включати операції з відкачування та/або прочищення, мають бути валідовані.

Примітка. Для стиснених газів слід досягати максимальної теоретичної домішки до 500 ppm (об/об) для тиску наповнення 200 бар при температурі 15 °С (та еквівалентне значення для інших тисків наповнення).

33 З метою мінімізації ризику контамінації пересувні кріогенні ємності, що повертають для повторного наповнення, мають бути ретельно підготовлені згідно з процедурами, визначеними у реєстраційному досьє. Зокрема, пересувні ємності, в яких відсутній остаточний тиск, мають бути підготовлені із використанням валідованого методу.

34 Слід проводити відповідні перевірки для гарантування того, що кожен балон / пересувна кріогенна ємність були правильно наповнені.

35 Кожен наповнений балон до встановлення пристрою контролю першого відкривання (див. п. 36 цього додатка) має бути випробуваний на наявність витікання з використанням відповідного методу. Метод випробування не має привносити будь-яку контамінацію на вихідний патрубок клапана; якщо необхідно, таке випробування слід здійснювати після відбору будь-яких проб для контролю якості.

36 Після наповнення клапани балонів мають бути закриті ковпачками з метою захисту вихідних патрубків від забруднення. На балони та пересувні кріогенні ємності мають бути встановлені пристрої контролю першого відкривання.

37 Кожен балон або пересувна кріогенна ємність мають бути промарковані за допомогою етикеток. Номер серії та термін придатності можуть бути вказані на окремій етикетці.

38 У разі виробництва медичних газів шляхом змішування двох або більше різних газів (на лінії перед наповненням або безпосередньо у балонах) процес змішування має бути валідованим для гарантії того, що гази належним чином змішані у кожному балоні та забезпечена однорідність суміші.

Контроль якості

39 Кожна серія медичного газу (балони, пересувні кріогенні ємності, резервуари у медичних закладах) має бути випробувана відповідно до вимог реєстраційного досьє та сертифікована.

40 Якщо інше не обумовлене вимогами реєстраційного досьє, план відбору проб та аналізи, що виконуються у разі балонів, мають відповідати наступним вимогам:

a) у разі наповнення тільки одного медичного газу у балони із використанням колектора, до якого одночасно приєднують декілька балонів, газ щонайменше з одного балона з кожного циклу наповнення має бути випробуваний щодо ідентифікації та кількісного визначення кожний раз, коли відбувається заміна групи балонів на колекторі;

b) у разі наповнення тільки одного медичного газу у балони, коли одночасно наповнюється лише один балон, газ щонайменше з одного балона для кожного безперервного циклу наповнень має бути випробуваний щодо ідентифікації та кількісного визначення. Прикладом безперервного циклу наповнень може бути виробництво протягом однієї робочої зміни, коли задіяні ті самі персонал, обладнання та серія газу, що наповнюється;

c) у разі виробництва медичного газу шляхом змішуванням двох або більше газів у балоні при наповненні з одного колектора газ з кожного балона має бути випробуваний щодо кількісного визначення та ідентифікації кожного компонента суміші газів. Щодо допоміжних речовин, у разі їх наявності, випробування на ідентичність може проводитись для одного балона з циклу наповнення на колекторі (або для кожного безперервного циклу наповнення у разі одночасного наповнення лише одного балона). У разі використання валідованих автоматизованих систем наповнення випробуванням може підлягати менша кількість балонів;

d) стосовно заздалегідь змішаних газів слід дотримуватись тих самих принципів, що й до наповнення тільки одного газу, якщо на лінії здійснюється безперервний контроль суміші газів для наповнення.

Стосовно заздалегідь змішаних газів слід додержуватися тих самих принципів, що й для медичних газів, змішування яких здійснюється в балонах, якщо на лінії відсутній безперервний контроль суміші газів для наповнення.

Слід проводити випробування на вміст води, якщо не встановлено інше.

Може бути доведена можливість використання інших процедур відбору проб та випробувань, які надають щонайменше еквівалентний рівень забезпечення якості.

41 Якщо в реєстраційному досьє не висунуто інших вимог, завершальні випробування щодо пересувних кріогенних ємностей мають включати випробування на ідентичність та кількісне визначення в кожній ємності. Випробування по серіях можна проводити тільки тоді, коли перед повторним наповненням була доказана відповідність критичних характеристик залишкового газу у кожній ємності.

42 Відбір проб після повторного наповнення на місці використання кріогенних ємностей, що зберігалися у споживачів (резервуари медичних закладів або кріогенні ємності для використання вдома), зі спеціально призначених цистерн не є необхідним за умови наявності сертифіката аналізу вмісту цистерни, що супроводжує поставку. Однак має бути доказано, що якість газу у ємностях залишається відповідною специфікації після послідовних повторних наповнень.

43 Контрольні та архівні зразки не є необхідними, якщо не визначено інше.

44 Подальше випробування стабільності не є необхідним, якщо первинні випробування стабільності замінено даними наукової літератури (див. настанову CPMP/QWP/1719/00) [1].

Транспортування упакованих газів

45 Наповнені газові балони та кріогенні ємності для використання вдома мають бути захищені під час транспортування таким чином, щоб, зокрема, вони доставлялися до споживачів у чистому стані, сумісному з тими умовами, в яких вони будуть використовуватися.

[1] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

Додаток 7
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Принцип

Контроль вихідної сировини, зберігання та обробка набувають особливого значення при виробництві лікарських засобів рослинного походження у зв'язку з їх непростим складом та змінним характером.

«Вихідною сировиною» при виробництві лікарського засобу рослинного походження[1] може бути лікарська рослина, рослинна субстанція (рослинна сировина)[2] або рослинний препарат[*]. Рослинна сировина має бути належної якості, а дані, що це підтверджують, мають бути надані виробнику рослинного препарату/лікарського засобу рослинного походження. Для забезпечення постійної якості рослинної сировини може знадобитися більш детальна інформація щодо виробництва сільськогосподарської продукції. Відбір насіння, умови культивування та збирання врожаю є важливими аспектами якості рослинної сировини та можуть впливати на постійність готового препарату. У Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження», гармонізованої з документом EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin», надані рекомендації щодо відповідної системи забезпечення якості з питань належної практики вирощування та збирання.

Цей додаток застосовний до вихідних матеріалів рослинного походження: лікарських рослин, рослинних субстанцій (рослинної сировини) або рослинних препаратів.

Примітка. В ЄС цей додаток вводять в дію з 01 вересня 2009 р.

---

[1] Якщо не зазначено інше, то в цьому додатку термін «лікарський засіб рослинного походження /рослинний препарат» включає «традиційний лікарський засіб рослинного походження / традиційний рослинний препарат».

[2] Терміни «herbal substance» («рослинна субстанція (рослинна сировина)») та «herbal preparation» («рослинний препарат»), що встановлені у Директиві 2004/24/ЕС, вважаються еквівалентними термінам Європейської Фармакопеї «herbal drug» та «herbal drug preparation» відповідно.

Таблиця 7.1 – Застосування правил належної практики виробництва до лікарських засобів рослинного походження [1]

Види робіт	Належна практика культивування та збирання (GACP)[2]	Частина II Настанови з GMP*	Частина I Настанови з GMP *
Культивування та збирання рослин, водоростей, грибів і лишайників, збирання ексудатів			
Різання та сушіння рослин, водоростей, грибів, лишайників і ексудатів**			
Віджимання з рослин і перегонка***			
Подрібнення, обробка ексудатів, екстрагування з рослин, фракціонування очищення, концентрування або ферментація рослинних субстанцій			
Подальша обробка для одержання лікарської форми, включаючи пакування як лікарського препарату			

Примітки:

* Класифікація матеріалу рослинного походження з точки зору GMP залежить від його використання, визначеного власником ліцензії на виробництво. Матеріал може бути класифіковано як діючу речовину, проміжну продукцію або готовий препарат. Забезпечення належної класифікації щодо GMP є обов'язком виробника лікарського препарату.

** Виробники мають гарантувати, що ці стадії здійснюються відповідно до реєстраційного досьє. Для таких початкових стадій, які здійснюють у полі (що обґрунтовано у реєстраційному досьє), застосовні стандарти належної практики культивування та збирання для вихідної сировини рослинного походження (GACP). GMP застосовується до подальших стадій різання та сушіння.

*** Що стосується віджимання з рослин та перегонки (якщо необхідно, щоб ці роботи становили невід'ємну частину збору врожаю з метою збереження якості продукції в рамках затверджених специфікацій), то є прийнятним їх проведення у полі за умови, що культивування здійснюється відповідно до GACP. Такі умови слід розглядати як виняток та обґрунтовувати у документах реєстраційного досьє. Для робіт, здійснюваних у полі, необхідно забезпечити відповідну документацію, контроль та валідацію згідно з принципами GMP. Регуляторні уповноважені органі можуть проводити інспектування таких робіт с метою оцінки відповідності GMP.

Приміщення та обладнання

Зони зберігання

1 Рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в окремих зонах. Зона зберігання має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист

[1] В цій таблиці наведена розширена детальна інформація стосовно розділу щодо лікарських засобів рослинного походження таблиці 1 у частині 2 цієї настанови з GMP.

[2] Відповідно до документа EMEA/HMPC/246816/2005 та гармонізованої з ним Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Див. розділ «Нормативні посилання».

від проникнення комах або тварин, особливо гризунів. Необхідно вжити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин та мікроорганізмів, що потрапили разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації. Слід використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та дозволеної (затвердженої) рослинної сировини.

2 Зона зберігання має бути добре вентильованою; контейнери слід розміщати таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря.

3 Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.

4 Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла; такі умови необхідно забезпечувати і контролювати.

Виробнича зона

5 Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час відбору проб, зважування, змішування та операцій з обробки рослинної сировини та рослинних препаратів, коли може утворюватися пил, необхідні особливі запобіжні заходи, наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо.

Обладнання

6 Обладнання, фільтрувальні матеріали тощо, які використовують у виробничому процесі, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом для запобігання будь-якому виділенню або небажаній абсорбції субстанції, що можуть вплинути на продукцію.

Документація

Специфікації на вихідні матеріали

7 Виробники лікарських засобів рослинного походження мають гарантувати, що вони використовують тільки такі вихідні матеріали рослинного походження, які вироблено відповідно до GMP і реєстраційного досьє. Слід мати в наявності вичерпну документацію стосовно аудитів постачальників вихідних матеріалів рослинного походження, проведених або самим виробником лікарського засобу рослинного походження, або за його дорученням. «Аудиторський слід» стосовно діючих речовин є основоположним для якості вихідних матеріалів. Виробник має гарантувати, що постачальники рослинної сировини/препарату працюють відповідно до належної практики вирощування і збирання.

8 Щоб задовольняти вимогам, встановленим у частині 1 (розділ 4) цієї настанови, специфікації на рослинну сировину/препарати мають містити:

– наукову назву рослини відповідно до бінарної системи (род, вид, підвид/різновид, а також автор (наприклад, Linnaeus); за необхідності також слід надати іншу інформацію, що має відношення до справи, таку як назва культурного сорту рослини та хемотип;

– докладні дані про походження рослини (країна або регіон зростання чи культивування, час збору, методики збору, ймовірно використовувані пестициди, можливе радіоактивне забруднення та ін.);

– відомості про те, яку(і) частину(и) рослини використовують;

– інформацію про спосіб сушіння, якщо використовують висушені рослини;

– опис рослинної сировини та її макро- і мікроскопічної експертизи;

– відомості про необхідні випробування на ідентичність, включаючи при необхідності тести ідентифікації для інгредієнтів з відомою терапевтичною активністю або маркерів. Якщо рослинну сировину можна фальсифікувати/підмінити, то необхідні специфічні диференціальні тести. Для ідентифікації у розпорядженні має бути стандартний автентичний зразок;

– вміст вологи у рослинній субстанції, що визначають відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N];

– методики кількісного визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю або, якщо необхідно, маркерів; методи, придатні для визначення можливої контамінації пестицидами та межі прийнятності відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N] або, при відсутності у фармакопеях, відповідний валідований метод, якщо не обґрунтовано інше;

– методики випробувань для визначення грибкової і/або мікробної контамінації, включаючи афлатоксини, інші мікотоксини та інвазію паразитами, а також прийнятні межі, якщо необхідно;

– методики випробувань на наявність токсичних металів, а також на ймовірні контамінанти і домішки;

– методики випробувань на наявність сторонніх матеріалів;

– будь-який інший додатковий тест відповідно до загальної статті Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N] щодо рослинних субстанцій або до окремої монографії на рослинну субстанцію, якщо необхідно.

Будь-яку проведену обробку для зниження грибкової/мікробної контамінації або іншої інвазії слід документувати. Необхідно мати в розпорядженні специфікації для таких процедур, які мають включати докладні відомості про процес і випробування, а також межі залишкової контамінації.

Технологічні інструкції

9 В технологічних інструкціях мають бути описані різні операції, здійснювані з рослинною сировиною, такі, як очищення, сушіння, здрібнювання і просіювання із зазначенням часу і температур сушіння, а також методів, що використовуються для контролю розмірів шматочків або часток.

10 Зокрема, мають бути письмові інструкції та протоколи, які гарантують, що кожний контейнер з рослинною сировиною перевірений з метою виявлення будь-якої фальсифікації/підміни або наявності сторонніх матеріалів, таких як

шматочки металу або скла, частини тварин або їх екскременти, камінці, пісок та ін., або потерухи та ознак гниття.

11 У технологічних інструкціях також має бути описано надійне просіювання або інші методи вилучення сторонніх матеріалів та відповідні методики очищення/відбору матеріалу рослинного походження перед його зберіганням як дозволеної рослинної сировини або перед початком виробництва.

12 Що стосується виробництва рослинних препаратів, то інструкції мають містити докладні відомості про розчинник, час і температуру екстрагування, інформацію про будь-які стадії концентрування і використовувані способи.

Контроль якості

Відбір проб

13 Беручи до уваги той факт, що лікарські рослини/рослинна сировина за природою є гетерогенними, відбір проб із них має здійснювати з особливою старанністю персонал, який володіє особливими навиками. Кожну серію слід ідентифікувати за документацією саме на цю серію.

14 Необхідно, щоб був стандартний зразок рослинного матеріалу, особливо в тих випадках, коли рослинна сировина не описана в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України чи іншій відповідній фармакопеї[N]. Якщо використовують порошок, то потрібні зразки не подрібненої рослинної сировини.

15 Персонал відділу контролю якості повинен мати навички і досвід специфічної експертизи рослинної сировини, рослинних препаратів та/або лікарських засобів рослинного походження для того, щоб уміти проводити випробування з ідентифікації і визначати фальсифікацію, наявність росту грибів, інвазії, неоднорідність поставленої сировини тощо.

16 Ідентичність і якість рослинної сировини, рослинних препаратів і лікарських засобів рослинного походження слід визначати згідно з відповідними настановами з якості та зі специфікаціями на лікарські засоби рослинного походження і на традиційні лікарські засоби рослинного походження[1], а також, якщо необхідно, відповідно до окремих монографій Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N].

[1] Див. настанови CPMP/QWP/2819/00 и CPMP/QWP/2820/00 в розділі «Нормативні посилання». Рекомендується додатково користуватися зазначеними настановами до прийняття в Україні гармонізованих с ними нормативних документів.

Додаток 8
(обов'язковий)

ВІДБІР ПРОБ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ТА ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

Принцип

Відбір проб є важливою операцією, при якій відбирається лише невелика частина серії. Обґрунтовані висновки щодо всієї серії не можуть ґрунтуватися на випробуваннях, проведених на нерепрезентативних пробах. Таким чином, правильний відбір проб є невід'ємною частиною системи забезпечення якості.

Примітка. Відбір проб розглядається в розділі 6 частини 1 цієї настанови (див. пп. 6.11-6.14). Цей додаток містить додаткові вимоги щодо відбору проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів.

Персонал

1 Персонал, який проводить відбір проб, повинен пройти початкове навчання та в подальшому регулярно навчатися дисциплінам, що мають відношення до правильного відбору проб. Таке навчання має включати:

– плани відбору проб;

– письмові методики з відбору проб;

– технічні прийоми та обладнання для відбору проб;

– ризик перехресної контамінації;

– застережні заходи щодо нестабільних і/або стерильних речовин;

– важливість візуального огляду зовнішнього вигляду матеріалів, тари й етикеток;

– важливість протоколювання будь-яких непередбачених або незвичайних обставин.

Вихідна сировина

2 Ідентичність усієї серії вихідної сировини, як правило, може бути гарантована лише тоді, коли окремі проби були відібрані з усіх ємностей, і випробування на ідентичність проведене для кожної проби. Допускається відбирати проби лише з частини ємностей, якщо розроблена методика, яка пройшла валідацію і гарантує, що жодна ємність із вихідною сировиною не була неправильно маркована.

3 При такій валідації слід враховувати принаймні наступні аспекти:

– характер і статус виробника і постачальника, а також їх розуміння вимог GMP у фармацевтичній промисловості;

– систему забезпечення якості виробника вихідної сировини;

– умови виробництва, при яких вихідну сировину виготовляють і контролюють;

– природу вихідної сировини і лікарських засобів, для виробництва яких її буде використано.

При такій системі методика, що пройшла валідацію і звільняє від проведення випробувань для ідентифікації вихідної сировини в кожній ємності, яка надходить, може бути прийнята для:

– вихідної сировини, що надходить від одного виробника або з одного заводу;

– вихідної сировини, що надходить безпосередньо від виробника або в ємності, запечатаній виробником, якщо є впевненість у її достовірності, та якщо проводяться регулярні аудити системи забезпечення якості виробника покупцем (виробником лікарського засобу) або офіційно акредитованим органом.

Така методика не може задовільно пройти валідацію і бути прийнята для:

– вихідної сировини, що постачається посередниками, такими як брокери, коли виробник невідомий або не піддається аудиту;

– вихідної сировини, що використовується для виготовлення парентеральних лікарських засобів.

4 Якість серії вихідної сировини може бути оцінена при відборі й випробуванні репрезентативної проби. З цією метою можуть бути використані проби, відібрані для ідентифікаційних випробувань. Кількість проб, відібраних для приготування репрезентативної проби, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб. Кількість окремих проб, що можуть бути змішані для формування складової проби, також має бути визначена з урахуванням природи матеріалу, відомостей про постачальника й однорідності складової проби.

Пакувальні матеріали

5 У плані відбору проб пакувальних матеріалів має бути враховане принаймні нижчезазначене: отримана кількість, необхідна якість, характер матеріалу (наприклад, первинний пакувальний матеріал і/або друкований пакувальний матеріал), способи виготовлення, а також відомості про систему забезпечення якості виробника пакувальних матеріалів, що грунтуються на результатах аудитів. Кількість проб, що відбирають, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб.

Додаток 9
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО РІДИН, КРЕМІВ ТА МАЗЕЙ

Принцип

При виробництві рідин, кремів, мазей та інших м'яких лікарських засобів[N] існує особливо великий ризик мікробної та іншої контамінації. Отже, необхідні особливі заходи для запобігання будь-якій контамінації.

М'які лікарські засоби мають специфічні реологічні властивості і у більшості випадків є гетерогенними дисперсними системами. Тому особливу увагу слід приділяти правильному веденню технологічного процесу, обладнанню, що застосовується, і температурним режимам зберігання продукції, щоб уникнути неоднорідності через нерівномірний розподіл компонентів, утворення газових емульсій, дестабілізації дисперсних систем[N].

Приміщення та обладнання

1 Для виготовлення і транспортування продукції з метою її захисту від контамінації рекомендується використання закритих систем. Виробничі зони, де продукція або відкриті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища, як правило, слід ефективно вентилювати відфільтрованим повітрям.

2 Ємності, контейнери, трубопроводи і насоси мають бути сконструйовані та встановлені таким чином, щоб їх легко було очищати і при необхідності піддавати санітарній обробці. Зокрема, у конструкції обладнання необхідно звести до мінімуму «мертві» зони або дільниці, у яких могли б накопичуватися залишки продукції, створюючи середовище для розмноження мікроорганізмів.

3 По можливості, слід уникати використання скляної апаратури. Частини обладнання, що контактують із продукцією, як правило, мають бути виготовлені з високоякісної неіржавіючої сталі.

Технологічний процес

4 Необхідно встановлювати і контролювати якість використовуваної води щодо хімічної і мікробіологічної чистоти. Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»[N]. При обслуговуванні систем водопостачання необхідно виявляти обережність для запобігання ризику розмноження мікроорганізмів. Після будь-якої хімічної санітарної обробки систем водопостачання потрібно проводити їх промивання згідно з методикою, що пройшла валідацію, яка забезпечує ефективне вилучення дезінфікуючого засобу.

5 Якість матеріалів, отриманих у ємностях ангро, необхідно перевіряти перед тим, як вони будуть уміщені в ємності для зберігання.

6 При транспортуванні матеріалів по трубопроводах необхідно забезпечити їх доставку точно за місцем призначення.

7 Матеріали (картон, дерев'яні стружки та ін.), від яких можливе відділення волокон або інших забруднювальних речовин, не мають знаходитися в зонах, де продукція або чисті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища.

8 Під час фасування необхідно забезпечити збереження однорідності сумішей, суспензій тощо. Процеси змішування і фасування мають пройти валідацію. Для гарантування збереження однорідності особлива ретельність необхідна на початку та у кінці процесу фасування, а також після перерв у роботі.

9 Якщо нерозфасовану продукцію негайно не фасують[N], а готову продукцію негайно не пакують, то слід встановити максимальні терміни й умови їх зберігання і суворо їх дотримуватись.

Додаток 10
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО ДОЗОВАНИХ АЕРОЗОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПІД ТИСКОМ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ

Принцип

Виробництво аерозольних препаратів під тиском із дозуючими клапанами, що призначені для інгаляцій, вимагає особливої уваги через специфічний характер цієї лікарської форми. Його необхідно здійснювати за умов, що зводять до мінімуму контамінацію мікроорганізмами і частками. Дуже важливо також забезпечити якість деталей клапана, для суспензій – однорідність, а у разі подвійного наповнення – точну масу кожної дози[N].

Загальні вимоги

1 Раніше існували[N] два поширених методи виробництва та наповнення, а саме:

a) система подвійного наповнення (наповнення під тиском). Діючу речовину суспендують у пропеленті з високою температурою кипіння, дозу суспензії подають у контейнер, вставляють та затискують клапан і через шток клапана вводять пропелент із низькою температурою кипіння для отримання готового препарату. При цьому підтримують достатньо низьку температуру суспензії діючої речовини в пропеленті для зниження втрат за рахунок випаровування;

b) процес однократного наповнення (холодне наповнення). Діючу речовину суспендують у суміші пропелентів і тримають суспензію під тиском або при низькій температурі, або одночасно під тиском і при низькій температурі. Потім дозують суспензію у контейнер в один прийом.

На сьогодні існують такі три поширені методи виробництва та наповнення, а саме:

c) модифіковане подвійне наповнення. Діючу речовину та при наявності допоміжну(і) речовину(и) суспендують або розчиняють у невеликій кількості підхожого розчинника (наприклад, етанол (96 %) або етанол безводний), дозу суспензії або розчину подають у контейнер, вставляють та затискують клапан і через шток клапана під тиском вводять пропелент із низькою температурою кипіння для отримання готового препарату;

d) однократне наповнення під тиском. Діючу речовину або суспензію чи розчин діючої речовини у невеликій кількості підхожого розчинника суспендують або змішують у реакторі-гомогенізаторі зі зрідженим під тиском пропелентом, що має низьку температуру кипіння, і тримають суспензію або розчин під тиском (у разі суспензії при пере-

мішуванні). У контейнер вставляють клапан та затискують його. Потім дозують суспензію або розчин під тиском через шток клапана у контейнер в один прийом;

е) подвійне наповнення під тиском. Діючу речовину або суспензію чи розчин діючої речовини у невеликій кількості підхожого розчинника суспендують або змішують у реакторі-гомогенізаторі з частиною зрідженого під тиском пропеленту, що має низьку температуру кипіння, і тримають суспензію або розчин під тиском (у разі суспензії при перемішуванні). У контейнер вставляють клапан та затискують його. Дозують суспензію або розчин під тиском через шток клапана у контейнер, а потім під тиском через шток клапана у контейнер дозують іншу частину пропеленту. [N]

Приміщення та обладнання

2 По можливості, виробництво і наповнення слід здійснювати в закритій системі.

3 Зона, у якій продукція або чисті компоненти можуть зазнавати впливу навколишнього середовища, має постачатися відфільтрованим повітрям і відповідати вимогам до навколишнього середовища принаймні класу D; входити в зону слід через повітряні шлюзи. При необхідності у відповідних зонах слід підтримувати та контролювати визначені температуру та/або відносну вологість повітря[N].

Технологічний процес і контроль якості

4 Дозуючі клапани для аерозолів мають складнішу конструкцію, ніж більшість предметів паковання, що використовують у фармацевтичному виробництві. Деякі деталі дозуючих клапанів можуть бути виготовлені з матеріалів, які стають джерелом речовин, що виділяються у препарат або екстрагуються їм у стресових умовах[N]. Все це має бути враховано у специфікаціях на дозуючі клапани, а також при відборі проб і випробуваннях. Особливе значення має проведення аудиту системи забезпечення якості виробника клапанів.

5 Всі рідини (наприклад, рідкі або зріджені під тиском газоподібні пропеленти) мають бути профільтровані для вилучення часток розміром більше 0,2 мкм. Якщо це можливо, бажана додаткова фільтрація безпосередньо перед наповненням.

6 Контейнери і клапани необхідно очищати за методикою, що пройшла валідацію, відповідає призначенню препарату і забезпечує відсутність будь-якої контамінації, такої як забруднення виробничими допоміжними матеріалами (наприклад, мастильними речовинами) або надмірна мікробіологічна контамінація. Після очищення клапани слід зберігати в чистих закритих ємностях; крім того, необхідно вжити застережних заходів, які запобігають контамінації під час подальшої роботи, наприклад, при відборі проб. Необхідно, щоб контейне-

ри надходили на лінію наповнення в чистому вигляді, або їх слід очищати на лінії безпосередньо перед наповненням.

7 Необхідно вжити заходів, що забезпечують однорідність суспензії в момент дозування протягом усього процесу наповнення.

8 Якщо використовується процес подвійного наповнення, то для досягнення правильного складу необхідно забезпечити, щоб обидві дози мали точну масу. Для цієї мети, як правило, бажано проводити 100 % контроль маси на кожному з етапів.

9 Контроль після наповнення має гарантувати відсутність витоків при закритому клапані. Будь-яке випробування на витік слід здійснювати таким чином, щоб уникнути мікробної контамінації або залишкової вологи.

10 Технологічний процес, а також якість дозуючих клапанів і насадок-інгаляторів мають забезпечувати відповідність дозованих препаратів для інгаляцій під тиском вимогам специфікацій на готову продукцію, які, в свою чергу, мають відповідати вимогам, встановленим у Державній Фармакопеї України та Настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2012 «Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів». N

Додаток 11
(обов'язковий)

КОМП'ЮТЕРИЗОВАНІ СИСТЕМИ

Принцип

Цей додаток поширюється на всі форми комп'ютеризованих систем, що використовують як частину діяльності, регульованої GMP. Комп'ютеризована система – це сукупність програмних та апаратних компонентів, які разом виконують відповідні функції.

Використання комп'ютеризованої системи має бути валідованим; IT-інфраструктура має бути кваліфікованою.

Якщо комп'ютеризована система замінює ручну операцію, це не має призводити до зниження якості продукції, контролю процесу або забезпечення якості. Не має підвищуватися ризик для процесу в цілому.

Загальні вимоги

1 Управління ризиком

Протягом життєвого циклу комп'ютеризованої системи слід застосовувати управління ризиками з урахуванням безпеки пацієнта, цілості даних та якості продукції. Як частина системи управління ризиком, рішення щодо масштабу валідації та контролю цілості даних слід засновувати на обґрунтованій та документованій оцінці ризиків щодо комп'ютеризованої системи.

2 Персонал

Має бути тісна співпраця між усіма задіяними робітниками, такими як оператор процесу, системний оператор, Уповноважені особи та IT-персонал. Весь персонал повинен мати відповідну кваліфікацію, рівень доступу та певну відповідальність для виконання покладених на них обов’язків.

3 Постачальники та постачальники послуг

3.1 Якщо задіяні треті сторони (наприклад, постачальники, постачальники послуг) для постачання, установки, формування, інтегрування, валідації, технічного обслуговування (наприклад, шляхом дистанційного доступу), модифікації або утримування комп'ютеризованої системи, або для відповідного обслуговування чи обробки даних, мають існувати офіційні угоди між виробником та третіми сторонами; в цих угодах мають бути чітко зазначені обов’язки третьої сторони. IT-відділи слід розглядати так само.

3.2 При виборі постачальника продукції або послуг ключовими факторами є компетентність та надійність постачальника. Необхідність аудиту має засновуватися на оцінці ризику.

3.3 Регламентовані користувачі мають оглядати документацію, що надається з комерційними продуктами, щоб перевірити дотримання вимог користувачів.

3.4 Інформація щодо системи якості та аудиту постачальників або розробників програмного забезпечення та імплементованих систем має бути доступною для інспекторів (за запитом).

Фаза проектування

4 Валідація

4.1 Документація та звіти про валідацію мають охоплювати всі відповідні етапи життєвого циклу. Виробники мають бути спроможними обгрунтувати свої стандарти, правила, критерії прийнятності, методики та протоколи на підставі оцінки ризиків.

4.2 Документація щодо валідації має містити протоколи контролю змін (якщо є) та звіти про будь-які відхилення, що спостерігалися під час процесу валідації.

4.3 Має бути актуалізований перелік (реєстр) всіх систем, що мають відношення до справи, та їх функціональності з огляду на GMP.

Для критичних систем має бути в наявності актуалізований опис системи із детальними даними про фізичне та логічне улаштування, передавання даних та підключення до інших систем або процесів, будь-які передумови комп’ютерного устаткування та програмного забезпечення, а також заходи захисту.

4.4 У специфікаціях вимог користувачів мають бути описані необхідні функції комп'ютеризованої системи; вони мають грунтуватися на документованій оцінці ризику та впливу на GMP. Необхідно, щоб вимоги користувачів були простежуваними протягом життєвого циклу.

4.5 Регламентований користувач має вжити всі раціональні заходи, щоб гарантувати, що система розроблена відповідно до певної системи управління якістю. Постачальник має бути оцінений належним чином.

4.6 Для валідації комп'ютеризованих систем, що зроблені на індивідуальне замовлення, має бути процес, який забезпечує офіційну оцінку та складання звіту про якість та критерії якості для всіх стадій життєвого циклу системи.

4.7 Мають бути продемонстровані докази відповідних методів тестування та плани тестувань. Докладно слід розглянути межі параметрів системи (процесу), межі даних та поводження з помилками. Для засобів автоматичного тестування та режимів тестування слід мати документовані оцінки їх адекватності.

4.8 Якщо дані переводять у інший формат даних або систему, валідація має включати перевірки того, що дані не змінюються під час процесу переміщення в кількісному вираженні та/або за смислом.

Фаза роботи

5 Дані

Щоб мінімізувати ризики, комп'ютеризовані системи, що здійснюють електронний обмін даними з іншими системами, мають містити відповідні вбудовані засоби перевірки для правильного та захищеного вводу та обробки даних.

6 Перевірки правильності

Для критичних даних, що вводять вручну, має бути додаткова перевірка правильності даних. Така перевірка може здійснюватися іншим оператором або за допомогою валідованих електронних засобів. Управління ризиками має охоплювати критичність та потенційні наслідки введення до системи помилкових або неправильних даних.

7 Зберігання даних

7.1 Дані необхідно захищати від ушкодження як фізичними, так і електронними засобами. Дані, що зберігаються, слід перевіряти на доступність, читабельність і правильність. Протягом періоду зберігання має бути забезпечений доступ до даних.

7.2 Необхідно здійснювати регулярне дублювання всіх відповідних даних. Слід перевіряти під час валідації та періодично контролювати неушкодженість та правильність дубльованих даних, а також можливість відновлення даних.

8. Друкування

8.1 Необхідно мати можливість отримання чітких друкованих копій даних, що зберігаються в електронному виді.

8.2 Для протоколів, що супроводжують дозвіл на випуск серії, має бути можливість створювати друковані версії, на яких буде указано, якщо будь-які дані було змінено після першого вводу.

9 Аудиторський слід

Засновуючись на оцінці ризиків, слід приділити увагу внесенню до системи засобу фіксування всіх змін та знищення даних, що стосуються GMP (система створення „аудиторського сліду”). Має бути задокументована причина для зміни або знищення даних, що стосуються GMP. Необхідно, щоб „аудиторські сліди” були доступні; їх необхідно переводити в зрозумілу форму та регулярно перевіряти.

10 Управління змінами та конфігурацією

Будь-які зміни до комп'ютеризованої системи, у тому числі до конфігурації системи, слід здійснювати тільки контрольованим способом відповідно до встановленої процедури.

11 Періодична оцінка

Комп'ютеризовані системи необхідно періодично оцінювати для підтвердження того, що вони залишаються у належному стані та відповідають GMP. Такі оцінки мають охоплювати, при необхідності, поточний набір виконуваних функцій, протоколи відхилень, незвичайні події, проблеми, історію модернізації, експлуатаційні характеристики, надійність, захищеність та звіти про валідаційний статус.

12 Захист

12.1 Має бути фізичний та/або логічний контроль для обмеження доступу до комп'ютеризованої системи уповноваженим на це особам. Відповідні способи попередження несанкціонованого входу до системи мають включати використання ключів, карток доступу, персональних кодів з паролями, контроль біометричних даних, обмеження доступу до комп'ютерного обладнання та зон зберігання даних.

12.2 Масштаб контролю захисту залежить від критичності комп'ютеризованої системи.

12.3 Слід протоколювати створення, зміну та анулювання повноважень для доступу.

12.4 Мають бути створені системи управління для даних та для документів, щоб реєструвати ідентичність вхідних даних оператора, зміну, підтвердження або видалення даних, включаючи дату та час.

13 Управління незвичайними подіями

Слід звітувати про всі незвичайні події (а не тільки про несправності системи та помилкові дані) та оцінювати їх. Необхідно встановити основну причину критичної незвичайної події та створити основу для коригувальних і попереджувальних дій.

14 Електронний підпис

Електронні протоколи можна підписувати електронним способом. Для електронних підписів властиво, що вони:

a) у межах компанії мають таку саму дію що і рукописний підпис,

b) постійно пов’язані з відповідним протоколом,

c) містять час та дату, коли поставлені.

15 Видача дозволу на випуск серії

Якщо для протоколювання сертифікації та видачі дозволів на випуск серій використовують комп'ютеризовану систему, система має давати можливість видавати дозволи на випуск серій лише Уповноваженим особам, а також має чітко ідентифікувати й записувати особу, яка видала дозволи на випуск або сертифікувала серії. Ці дії слід виконувати із використанням електронного підпису.

16 Безперервність робочого процесу

Щоб забезпечити придатність комп'ютеризованих систем супроводжувати критичні процеси, мають бути вжиті заходи перестороги для гарантування безперервного супроводження таких процесів у разі поломки системи (наприклад, ручна або альтернативна система). Час, необхідний для приведення в дію альтернативних заходів, має враховувати ризик та бути підхожим для конкретної системи та супроводжуваного робочого процесу. Такі заходи мають бути адекватно задокументовані та випробувані.

17 Ведення архіву

Дані можна зберігати в архівному стані. Такі дані слід перевіряти щодо доступності, читабельності та неушкодженості. Якщо в систему внесено відповідні зміни (наприклад, в комп'ютерне устаткування або програми), має бути забезпечена та випробувана можливість відновлення даних.

Додаток 12
(обов'язковий)

ЗАСТОСУВАННЯ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Примітка. Якщо при виробництві лікарських засобів використовують іонізуюче випромінювання, то рекомендується користуватися настановою CPMP «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»[1].

Вступ

Іонізуюче випромінювання може бути використане під час виробничого процесу для різних цілей, включаючи зниження мікробного навантаження і стерилізацію вихідної сировини, компонентів паковань або продукції, а також обробку препаратів крові.

Використовують два типи іонізуючого випромінювання: гамма-випромінювання з радіоактивного джерела і високоенергетичне електронне випромінювання (бета-випромінювання) за допомогою прискорювача.

При гамма-випромінюванні можуть бути використані два різних методи:

і) серійний метод – продукція розміщується в постійних місцях навколо джерела випромінювання і не може бути завантажена або вивантажена поки відкрите джерело іонізуючого випромінювання;

іі) безперервний метод – автоматична система транспортує продукцію в радіаційну камеру повз відкрите джерело іонізуючого випромінювання за визначеною траєкторією з відповідною швидкістю, а потім – з камери.

При електронному випромінюванні продукція переміщується через безперервний або пульсуючий пучок високоенергетичних електронів (бета-випромінювання), який проходить через траєкторію прямування продукції.

Відповідальність

1 Обробка випромінюванням може здійснюватися виробником лікарських засобів або оператором радіаційної установки за контрактом («виробником за контрактом»), кожен з яких повинен мати відповідну ліцензію на виробництво.

2 Виробник лікарських засобів відповідає за якість продукції, включаючи досягнення мети опромінення. Працюючий за контрактом оператор радіаційної установки відповідає за забезпечення того, що доза випромінювання, яку вимагає виробник, дана контейнеру, який опромінюється (тобто контейнеру, у якому продукція опромінюється, включаючи найвіддаленіший від джерела).

3 Необхідна доза, включаючи гранично допустиму, має бути зазначена в реєстраційному досьє на лікарський препарат.

---

[1] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»).

Вимірювання дози

4 Вимірювання дози – це визначення поглиненої дози випромінювання за допомогою дозиметрів. Розуміння і правильне застосування технічних прийомів є дуже важливими для валідації, підготовки та контролю процесу.

5 Калібрування кожної серії звичайних дозиметрів має відповідати національним або міжнародним стандартам. Період дії калібрування має бути встановлений, обґрунтований і ретельно витриманий.

6 Один і той же прилад слід, як правило, використовувати для одержання калібрувальної кривої звичайних дозиметрів і для вимірювання зміни поглиненої дози після опромінення. При використанні різних приладів має бути визначена абсолютна доза, поглинена кожним приладом.

7 Залежно від типу використовуваного дозиметра має бути зроблений належний розрахунок похибки з можливих причин, включаючи зміну вологості, зміну температури, час, який минув між опроміненням і вимірюванням, і потужність дози випромінювання.

8 Довжину хвилі приладу, що використовується для вимірювання зміни дози, поглиненої дозиметрами, та прилад, який використовується для вимірювання їх густини, необхідно регулярно перевіряти шляхом калібрування через певні проміжки часу, встановлені на підставі стабільності, призначення та способу застосування.

Валідація процесу

9 Валідація – це дія, яка доводить, що процес, тобто постачання дози, призначеної для поглинання продукцією, буде давати очікувані результати. Докладніше вимоги до валідації викладені в настанові «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»[*].

10 Валідація має включати складання карти дози, щоб установити розподіл поглиненої дози усередині контейнера, що опромінюється, у якому певним чином розміщена продукція.

11 Специфікація на процес опромінення має містити принаймні нижченаведене:

a) докладні відомості про паковання для продукції;

b) схему(ми) завантаження продукції усередині контейнера для опромінення. Якщо в контейнері, що опромінюється, знаходяться різні види продукції, особливу увагу необхідно приділяти тому, щоб щільна продукція одержала повну дозу і не екранувала іншу продукцію. Кожне розташування змішаної продукції має бути специфіковане і валідоване;

c) схему розміщення контейнерів, що опромінюються, навколо джерела (серійний метод) або приклад траєкторії руху крізь камеру (безперервний метод);

---

[*] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованою з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»).

d) верхню та нижню межі поглиненої дози випромінювання для продукції (і супутні методи рутинної дозиметрії);

e) верхню та нижню межі поглиненої дози випромінювання для контейнера, що опромінюється, і відповідні методи рутинної дозиметрії для контролю цієї поглиненої дози випромінювання;

f) інші параметри процесу, включаючи потужність дози випромінювання, максимальний час експозиції, кількість експозицій та ін.

Якщо опромінення проводять за контрактом, то в цьому контракті мають бути описані принаймні підпункти (d) і (e), що регламентують специфікацію на процес опромінення.

Підготовка установки

Загальні положення

12 Підготовка – це отриманий і документований доказ того, що радіаційна установка при роботі згідно зі специфікацією на процес постійно буде працювати в заздалегідь визначених межах. У контексті цього додатка заздалегідь установлені межі – це максимальна і мінімальна дози, призначені для поглинання контейнером, що опромінюється. Має бути виключена ймовірність того, що під час роботи установки без відома оператора контейнеру буде дана доза, яка виходить за ці межі.

13 Підготовка має містити нижчезазначені елементи:

a) планування;

b) складання карти дози;

c) документування;

d) вимоги до повторної підготовки.

Гамма-випромінювачі

Планування

14 Поглинена доза, отримана певною частиною контейнера, що опромінюється, в будь-якій певній точці навколо випромінювача залежить у першу чергу від таких чинників:

a) активності та геометрії джерела;

b) відстані від джерела до контейнера;

c) тривалості опромінення, контрольованої встановленим таймером або швидкістю конвеєра;

d) складу і щільності матеріалу (включаючи іншу продукцію), розміщеного між джерелом і певною частиною контейнера.

15 Загальна величина поглиненої дози залежить ще від траєкторії, за якою контейнери проходять через постійно діючий випромінювач, або від схеми завантаження при серійному опроміненні, а також від кількості циклів опромінення.

16 При незмінній траєкторії у разі використання постійно діючого випромінювача або при незмінному розміщенні завантаження у разі використання серійного випромінювача і при даній інтенсивності джерела та типі продукції

основним параметром установки, який зобов'язаний контролювати оператор, є швидкість конвеєра або час, установлений на таймері.

Складання карти дози

17 Для процедури складання карти дози радіаційна установка має бути заповнена контейнерами, що опромінюються, в які упакована модельна продукція або репрезентативна продукція однорідної щільності. Дозиметри мають бути розташовані як мінімум у трьох заповнених контейнерах для опромінення, які проходять через випромінювач, оточений такими ж контейнерами або модельною продукцією. Якщо продукція укладена нерівномірно, дозиметри мають бути розташовані в більшій кількості контейнерів.

18 Розміщення дозиметрів залежить від розміру контейнера, що опромінюється. Наприклад, для контейнерів розміром 1x1x0,5 м може підходити розміщення у вигляді тривимірної 20 см сітки по всьому об'єму контейнера, включаючи зовнішні поверхні. Якщо передбачаються місця мінімальної та максимальної дози, які стали відомі з попередніх характеристик експлуатаційних якостей випромінювача, декілька дозиметрів можуть бути вилучені з зон із середньою дозою для розміщення у вигляді 10 см сітки в зонах з екстремальними дозами.

19 У результаті цієї процедури мають бути визначені мінімальна і максимальна дози, поглинені продукцією та поверхнею контейнера при заданих параметрах установки, щільності продукції та схемі завантаження.

20 В ідеалі для складання карти дози слід використовувати еталонні дозиметри, оскільки вони більш точні. Також припустимим є використання звичайних дозиметрів, але рекомендується розміщати поруч із ними еталонні дозиметри в місцях, де передбачаються мінімальна і максимальна дози, і в звичайно контрольованому місці в кожному контейнері для опромінення. Одержані значення доз можуть мати випадкові коливання, які можна оцінити при зіставленні різних значень при повторних вимірюваннях.

21 Виміряна звичайним дозиметром мінімальна одержана доза необхідна для гарантії того, що всі опромінені контейнери одержали мінімальну необхідну дозу, має бути встановлена на основі знання похибки вимірювання використовуваних звичайних дозиметрів.

22 При складанні карти дози параметри випромінювача необхідно підтримувати постійними, контролювати і протоколювати. Ці протоколи разом із результатами дозиметрії та всіма іншими складеними протоколами необхідно зберігати.

Електронно-променеві випромінювачі

Планування

23 Поглинена доза, отримана певною частиною продукції, що опромінюється, залежить у першу чергу від таких чинників:

a) характеристик пучка, як-от: енергії електрона, середнього потоку пучка, ширини сканування та рівномірності сканування;

b) швидкості конвеєра;

c) складу і щільності продукції;

d) складу, щільності та товщини матеріалу між вихідним вікном і певною частиною продукції;

e) відстані між вихідним вікном і контейнером.

24 Основними параметрами, які повинен контролювати оператор, є характеристики пучка і швидкість конвеєра.

Складання карти дози

25 При складанні карти дози дозиметри необхідно розташовувати між прошарками однорідних абсорбуючих пластин, що моделюють продукцію, або між прошарками репрезентативної продукції однакової щільності так, щоб принаймні десять вимірювань були зроблені в максимальному радіусі дії електронів. Необхідно також дотримуватися вимог, викладених у пунктах 18-21 цього додатка.

26 Під час складання карти дози параметри випромінювача необхідно підтримувати постійними, контролювати і протоколювати. Ці протоколи разом із результатами дозиметрії та всіма іншими складеними протоколами слід зберігати.

Повторна підготовка

27 Підготовка має бути проведена повторно, якщо з'явилися зміни у процесі або характеристиках випромінювача, які можуть вплинути на розподіл дози в контейнері, що опромінюється (наприклад, заміна стержнів). Ступінь повторної підготовки залежить від ступеня змін у випромінювачі або в завантаженні. В разі появи сумнівів необхідна повторна підготовка.

Приміщення

28 Приміщення необхідно проектувати й експлуатувати таким чином, щоб опромінені контейнери були відділені від неопромінених для виключення перехресної контамінації. Якщо матеріали обробляють у закритих контейнерах для опромінення, то немає необхідності відокремлювати фармацевтичні та нефармацевтичні матеріали один від одного за умови, що в подальшому не виникне ризику їх контамінації.

Має бути виключена усяка можливість контамінації продукції радіонуклідами з джерела.

Обробка

29 Контейнери для опромінення необхідно завантажувати згідно із зазначеною схемою завантаження, встановленою при валідації.

30 Під час процесу дозу випромінювання для контейнерів, що опромінюються, необхідно контролювати з використанням дозиметричних методик, які пройшли валідацію. Співвідношення між цією дозою і дозою, поглиненою продукцією всередині контейнера, має бути встановлене під час процесу валідації та підготовки установки.

31 Для диференціації опромінених і неопромінених контейнерів необхідно використовувати радіаційні індикатори. Їх не слід використовувати як єдиний засіб диференціації або як показник задовільних результатів процесу.

32 Обробку змішаних завантажень у контейнерах у радіаційній камері слід проводити лише тоді, коли з досвіду підготовки установки або з інших джерел відомо, що доза випромінювання, отримана окремими контейнерами, залишається у встановлених межах.

33 Якщо необхідна доза випромінювання отримується більш ніж за одну експозицію або один прохід через радіаційну камеру, це має бути погоджено з власником реєстраційного посвідчення; крім того, ця доза має бути отримана протягом заздалегідь визначеного відрізка часу. Необхідно повідомити власника реєстраційного посвідчення про незаплановані перерви під час опромінення, якщо вони подовжують процес опромінення понад заздалегідь погоджений час.

34 Неопромінена продукція весь час має бути відділена від опроміненої продукції. Засоби досягнення цього включають використання радіаційних індикаторів (див. п. 31 цього додатка) і відповідне планування приміщень (див. п. 28 цього додатка).

Гамма-випромінювачі

35 При безперервному методі обробки дозиметри мають бути розташовані так, щоб принаймні два дозиметри одночасно були під впливом випромінювання протягом усього процесу.

36 При серійному методі принаймні два дозиметри мають піддаватися впливу іонізуючого випромінювання в місцях отримання мінімальної дози.

37 При безперервному методі обробки має бути позитивна індикація правильного положення джерела і взаємозв'язок між положенням джерела і рухом конвеєра. Швидкість конвеєра необхідно постійно контролювати і протоколювати.

38 При серійному методі обробки необхідно контролювати і протоколювати переміщення джерела і час експозиції для кожної серії.

39 Для отримання бажаної дози установка таймера і швидкість конвеєра мають бути відрегульовані відповідно до радіоактивного розпаду джерела і домішок у джерелі. Період дії заданих значень швидкості та часу слід протоколювати і ретельно їх дотримуватися.

Електронно-променеві випромінювачі

40 У кожний контейнер необхідно помістити дозиметр.

41 Необхідно постійно реєструвати середній потік пучка, енергію електронів, ширину сканування і швидкість конвеєра. Ці змінні величини, за винятком швидкості конвеєра, необхідно контролювати у встановлених межах, визначених під час підготовки, оскільки вони схильні до одночасної зміни.

Документація

42 Кількості отриманих, опромінених і відправлених контейнерів мають відповідати одна одній і даним відповідної документації. Про будь-яку розбіжність має бути повідомлено, а причини її мають бути з’ясовані.

43 Оператор радіаційної установки зобов'язаний засвідчувати в письмовому вигляді діапазон доз, отриманих кожним опроміненим контейнером у даній серії або поставці.

44 Протоколи ведення процесу і контролю для кожної опроміненої серії мають перевірятися, підписуватися призначеною відповідальною особою та зберігатися. Метод і місце зберігання мають бути погоджені між оператором радіаційної установки і власником реєстраційного посвідчення.

45 Документацію щодо валідації та підготовки радіаційної установки необхідно зберігати протягом одного року після закінчення терміну придатності або принаймні п'яти років після випуску останньої продукції, яка пройшла обробку на установці, залежно від того, який період триваліший.

Мікробіологічний контроль

46 Відповідальність за мікробіологічний контроль несе виробник лікарських засобів. Цей контроль може включати контроль навколишнього середовища в місці виробництва продукції та контроль продукції перед опроміненням, як встановлено в реєстраційному досьє.

Додаток 13
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Принцип

Досліджувані лікарські засоби мають бути виготовлені відповідно до принципів та детальних правил належної виробничої практики лікарських засобів, викладених в цій настанові. Також мають бути прийняті до уваги інші настанови, якщо вони мають відношення до справи та відповідають стадії розробки препарату. Методики мають бути гнучкими, щоб забезпечити можливість внесення змін у міру розширення знань щодо процесу, та відповідати стадії розробки препарату.

При клінічних випробуваннях для суб’єктів-учасників може бути присутнім додатковий ризик порівнювано з пацієнтами, які приймають препарати, що знаходяться на ринку. Застосування GMP до виробництва досліджуваних лікарських засобів необхідно, щоб гарантувати суб’єктам випробування відсутність ризику, а також щоб на результати клінічних досліджень не вплинули недостатні безпека, якість або ефективність, які є наслідком неналежного виробництва. Рівною мірою ці вимоги призначені, щоб забезпечити постійність від серії до серії того ж самого досліджуваного лікарського засобу, використовуваного в одному або в різних клінічних випробуваннях, а також щоб адекватно документувати та обґрунтовувати зміни у ході розробки досліджуваного лікарського засобу.

Виробництво досліджуваних лікарських засобів пов’язано з додатковою складністю порівняно з зареєстрованими лікарськими засобами через відсутність постійного порядку, через різні дизайни клінічних випробувань та, як наслідок, через різні дизайни паковань, необхідність рандомізації та сліпих випробувань, а також через великий ризик перехресної контамінації та переплутування препаратів. Більш того, знання щодо сили дії або токсичності препарату можуть бути неповними, може бути відсутня повна валідація процесу або можуть використовуватися зареєстровані лікарські засоби, що були перепаковані або деяким чином модифіковані. Через ці проблеми потрібен персонал із абсолютним розумінням застосування GMP щодо досліджуваних лікарських засобів, який пройшов відповідне навчання. Необхідна співпраця із спонсором клінічних випробувань, який несе найбільшу відповідальність щодо всіх аспектів клінічного випробування, у тому числі за якість досліджуваних лікарських засобів. Через підвищену складність виробничих операцій необхідна високоефективна система якості.

Цей додаток також містить правила щодо замовлення, відвантаження/транспортування та повернення клінічних постачань, які є взаємопов’язаними із правилами належної клінічної практики та доповнюють їх.

Примітки.

Недосліджуваний лікарський засіб[1]

Суб'єктам клінічних випробувань можуть бути надані препарати, що не є випробовуваним препаратом, плацебо або препаратом порівняння. Такі препарати можуть застосовуватися для супутньої терапії або для надання медичної допомоги з метою профілактики, діагностики або лікування, та/або через необхідність забезпечення адекватного медичного догляду, передбаченого для суб'єктів. Такі засоби можуть також застосовуватися відповідно до протоколу, щоб забезпечити фізіологічний відгук. Ці препарати не є досліджуваними лікарськими засобами; їх може постачати спонсор або дослідник. Спонсор повинен гарантувати, що вони відповідають повідомленню/запиту на дозвіл щодо проведення клінічного випробування та мають належну якість з огляду на цілі випробування; при цьому він має враховувати джерело препаратів, чи є вони зареєстрованими лікарськими засобами та чи були вони перепаковані. Для цього рекомендується консультація та участь Уповноваженої особи.

Ліцензування виробництва та підготовка до застосування

Як повне так і часткове виробництво досліджуваних лікарських засобів, а також різні процеси розділення, пакування або презентації є об'єктами ліцензування відповідно до чинного законодавства України[N]. Однак таке ліцензування не потрібне для підготовки до застосування перед використанням або пакуванням, якщо ці процеси здійснюють у лікарнях, поліклініках або клініках фармацевти або інші особи, які мають офіційні повноваження здійснювати такі процеси в Україні, а також якщо досліджувані лікарські засоби призначені для використання виключно в цих установах[2]. В сенсі цього положення під підготовкою до застосування слід розуміти простий процес, такий як:

• розчинення або диспергування досліджуваного лікарського засобу для введення препарату суб'єктові випробування; або

• розведення або змішування досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) с іншою речовиною (речовинами), що застосовують як носій з метою введення.

Змішування декількох інгредієнтів разом, включаючи діючу речовину, з метою отримання досліджуваного лікарського засобу не є підготовкою до застосування.

Досліджуваний лікарський засіб має існувати до того процесу, який визначають як підготовку до застосування.

Процес підготовки до застосування слід здійснювати наскільки можливо безпосередньо перед введенням.

Такий процес має бути визначений у заявці на проведення клінічних випробувань / досьє досліджуваного лікарського засобу та у протоколі клінічного випробування або відповідному документі, що наявний на клінічній базі.

Управління якістю

1 Система якості, організована, введена і здійснювана виробником або імпортером, має бути документована в письмових методиках, затверджених спонсором, і враховувати принципи та правила GMP, застосовні до досліджуваних лікарських засобів.

2 Специфікації на препарат і виробничі інструкції можуть бути змінені в процесі розробки, однак слід забезпечити повний контроль та простежуваність змін.

---

[1] Подальшу інформацію можна знайти у настанові Європейської Комісії «Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other Medicinal Products used in Clinical Trials». Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»).

[2] В ЄС ці умови встановлені у ст. 9(2) Директиви 2005/28/ЕС.

Персонал

3 Весь персонал, діяльність якого пов'язана з досліджуваними лікарськими засобами, повинен пройти відповідне навчання щодо вимог, специфічних для таких видів продукції.

Навіть у випадках, коли штат залучених робітників є нечисленним, для кожної серії мають бути окремі люди, які відповідають за виготовлення та за контроль якості.

4 Уповноважена особа має забезпечити наявність систем, які відповідають вимогам GMP; вона повинна мати глибокі знання щодо фармацевтичної розробки та процесів клінічних випробувань. Правила щодо Уповноваженої особи, пов'язані із сертифікацією досліджуваних лікарських засобів, наведені у пунктах 38-41 цього додатку.

Приміщення та обладнання

5 Токсичність, сила дії та алергізуюча дія досліджуваних лікарських засобів можуть бути не до кінця відомими; внаслідок цього підвищується необхідність зведення до мінімуму ризику перехресної контамінації. Конструкція обладнання та приміщень, методи інспектування/випробувань та прийнятні межі, що застосовують після очищення, мають враховувати характер таких ризиків. Якщо можливо, слід приділяти увагу виробництву за принципом кампаній. Слід враховувати розчинність препарату при вирішенні питання щодо вибору очищувального розчинника.

Документація

Специфікації та інструкції

6 Специфікації (на вихідну сировину, первинні пакувальні матеріали, проміжну, нерозфасовану і готову продукцію), виробничі рецептури, технологічні інструкції та інструкції з пакування мають бути настільки вичерпними, наскільки це дозволяє поточний рівень знання. Їх слід періодично оцінювати у ході розробки та при необхідності актуалізувати. У кожній новій версії мають бути враховані найостанніші дані, використовувана в даний час технологія, нормативні й фармакопейні вимоги; нова версія має також містити посилання на попередню версію, щоб забезпечити простежування. Будь-які зміни, що можуть мати будь-які наслідки для якості препарату, зокрема для стабільності та біоеквівалентності, слід вносити відповідно до письмової методики.

7 Слід протоколювати причини внесення змін; мають бути досліджені та задокументовані наслідки зміни щодо якості препарату та будь-яких поточних клінічних випробувань[1].

---

[1] Керівні вказівки щодо змін, які потребують подання запиту та подальше внесення поправок до представленого у компетентні уповноважені органи досьє на досліджуваний лікарський засіб, надані у настанові CHMP «Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials». Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»).

Замовлення

8 Замовлення має містити вимогу на виготовлення та/або пакування певної кількості одиниць продукції, та/або її транспортування. Лише спонсор або особа, яка діє від його імені, може зробити замовлення виробнику. Замовлення має бути викладене письмово (хоча може бути передане за допомогою електронних засобів) і досить точно, аби уникнути різночитання; замовлення має бути офіційно санкціоноване і в ньому мають бути посилання на досьє специфікацій на препарат та на відповідний протокол клінічного випробування.

Досьє специфікацій на препарат

9 Досьє специфікацій на препарат (див. розділ «Терміни та визначення понять» цієї настанови) необхідно постійно актуалізувати відповідно до ходу розробки препарату, забезпечуючи відповідну простежуваність попередніх версій. Досьє має містити такі документи (або посилання на них):

- Специфікації та аналітичні методики на вихідну сировину, пакувальні матеріали, проміжну, нерозфасовану та готову продукцію.
- Способи виробництва.
- Випробування в процесі виробництва та методи.
- Затверджена копія етикетки.
- Відповідні протоколи клінічних випробувань та коди рандомізації, якщо необхідно.
- Відповідні технічні угоди з замовниками, якщо необхідно.
- Дані зі стабільності.
- Умови зберігання та транспортування.

Наведений вище перелік не призначений встановлювати обмеження та не є вичерпним. Вміст може варіювати залежно від препарату та стадії розробки. Інформація має становити основу для оцінки придатності з метою сертифікації та видачі дозволу на випуск конкретної серії, що здійснює Уповноважена особа; таким чином, ця інформація має бути для неї доступною. Якщо різні стадії процесу виробництва здійснюють на різних дільницях, де відповідальність несуть різні Уповноважені особи, є прийнятним вести окремі досьє, в яких міститься обмежена інформація, що має відношення до діяльності на відповідних дільницях.

Виробнича рецептура і технологічні інструкції

10 Для кожної виробничої операції або поставки мають бути чіткі та достатні письмові інструкції та письмові протоколи. Якщо операція не є повторюваною, може не бути необхідності складати виробничу рецептуру та технологічні інструкції. Для підготовки остаточної версії документів, що будуть використовуватися при рутинному виробництві після одержання реєстраційного посвідчення, особливе значення мають протоколи.

11 Інформацію, що міститься у досьє специфікацій на препарат, слід використовувати для створення детальних письмових інструкцій щодо виготовлення, пакування, випробувань з контролю якості, умов зберігання та транспортування.

Інструкції з пакування

12 Досліджувані лікарські засоби, як правило, пакують індивідуальним способом для кожного суб'єкта, включеного в клінічне випробування. Кількість одиниць продукції, яка підлягає пакуванню, має бути визначена до початку операцій з пакування з урахуванням також кількості одиниць, необхідних для проведення контролю якості, і кількості архівних зразків, які слід зберігати. Необхідно скласти баланси, щоб гарантувати, що на кожній стадії процесу була нарахована правильна кількість кожного потрібного препарату.

Протоколи виробництва, випробування та пакування серії

13 Протоколи серії мають містити достатньо докладну інформацію для точного простежування послідовності операцій. Ці протоколи мають містити всі зауваження, які стосуються справи та обґрунтовують використані процедури або внесені зміни, які розширюють існуючі знання про препарат та дозволяють удосконалити виробничі операції.

14 Протоколи виробництва серії слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, при проведенні якого була використана ця серія[1].

Технологічний процес

Пакувальні матеріали

15 У специфікаціях та критеріях контролю якості мають бути передбачені заходи із попередження ненавмисного розкодування внаслідок різниці в зовнішньому вигляді різних серій пакувальних матеріалів.

Виробничі операції

16 На етапі розробки слід встановити критичні параметри та точки контролю в процесі виробництва, використовувані для контролю процесу. Тимчасові параметри технологічного процесу і точки контролю в процесі виробництва можна установити на підставі набутого досвіду, у тому числі отриманого з попередніх робіт з розробки. Ключовий персонал повинен приділяти особливу увагу укладанню необхідних інструкцій та їх постійній адаптації на підставі досвіду, придбаного при виготовленні. Встановлені та контрольовані параметри мають бути обгрунтованими з огляду на наявні на даний час знання.

17 Не очікується, що технологічні процеси для досліджуваних лікарських засобів будуть валідованими до такого ступеня, який необхідний для рутинного виробництва, але необхідно, щоб приміщення та обладнання пройшли кваліфі-

[1] Ці вимоги встановлено у ст. 9 Директиви 2003/94/ЕС.

кацію. У випадку стерильних препаратів валідацію процесів стерилізації слід здійснювати за тими самими стандартами, що й для зареєстрованих препаратів. Більш того, якщо необхідно, для гарантування безпеки препаратів, одержуваних за допомогою біотехнології, має бути доведено інактивацію/вилучення вірусів і/або інших домішок біологічного походження згідно з науковими принципами та методами, викладеними у відповідних настановах[1], що діють в цій галузі.

Принципи, застосовні до препарату порівняння

18 Якщо препарат модифікують, то слід мати в розпорядженні відомості (наприклад, про стабільність, порівняльну розчинність, біодоступність), які доводять, що такі зміни не вплинуть значною мірою на початкові характеристики якості препарату.

19 Дата закінчення терміну придатності препарату, зазначена на оригінальному пакованні, може не підходити для цього препарату, якщо він був перепакований в інший контейнер, який може не забезпечувати еквівалентного захисту або може бути несумісний с препаратом. Тому спонсор або особа, що діє від його імені, має визначити прийнятну дату, до якої слід використовувати препарат; при цьому слід взяти до уваги природу препарату, характеристики контейнера й умови, у яких буде зберігатися препарат. Цю дату слід обгрунтувати; вона має бути не пізнішою, ніж дата закінчення терміну придатності на початковому пакованні. Дата закінчення терміну придатності має узгоджуватися із тривалістю клінічного випробування.

Операції з кодування

21 Якщо препарати кодують, мають бути системи, що забезпечують досягнення та збереження кодування, але при необхідності дозволяють ідентифікувати закодовану («сліпу») продукцію, у тому числі номери серій препарату до операції з кодування. Слід забезпечити можливість швидкої ідентифікації препарату у випадках гострої необхідності.

Код рандомізації

22 Необхідно мати методики, у яких описані створення, захист, розподіл, обробка і зберігання будь-якого коду рандомізації, використаного для упакованих досліджуваних лікарських засобів, а також механізми розкодування. Слід зберігати відповідні протоколи.

Пакування

23 Під час пакування досліджуваних лікарських засобів може виникнути необхідність одночасно обробляти різні препарати на одній пакувальній лінії. Слід звести до мінімуму ризик переплутування препаратів шляхом виконання відповідних процедур та/або застосування спеціального обладнання та відповідного навчання персоналу.

---

[1] Див. розділ «Нормативні посилання» та національний додаток «Бібліографія».

24 Порівняно із зареєстрованими препаратами пакування та маркування досліджуваних лікарських засобів, можливо, є більш складними та із більшим нахилом до помилок (які також більш складно виявити), особливо коли використовуються «сліпі» препарати із подібним зовнішнім виглядом. Мають бути посилені запобіжні заходи щодо неправильного маркування, такі як складання балансу етикеток, очищення лінії, контроль в процесі виробництва, виконувані персоналом, який пройшов відповідну підготовку.

25 Паковання має забезпечити, щоб досліджуваний лікарський засіб залишався в належному стані під час транспортування та зберігання у проміжних пунктах призначення. Має бути помітним будь-яке втручання або відкриття вторинного паковання під час транспортування.

Маркування

26 У таблиці 13.1 сумарно представлено зміст наведених нижче пунктів 26-30. Маркування має бути таким, щоб забезпечити захист суб'єкта та простежуваність, а також давати змогу ідентифікувати препарат та випробування й сприяти правильному застосуванню досліджуваного лікарського засобу[1]. На етикетці має бути наступна інформація (якщо не обґрунтована її відсутність, наприклад, застосуванням централізованої електронної системи рандомізації):

a) назва (ім'я), адреса та номер телефону спонсора, контрактної дослідної установи або дослідника (основна контактна особа для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування);

b) лікарська форма, шлях введення, кількість дозованих одиниць та у разі відкритих випробувань назва/ідентифікатор, а також сила дії;

c) номер серії та/або код для ідентифікації вмісту та операції з пакування;

d) номер (код) випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, медичну установу, дослідника та спонсора, якщо все це не вказано в іншому місці;

e) ідентифікаційний номер/лікувальний номер суб'єкта клінічного випробування та при необхідності номер візиту;

f) ім'я дослідника (якщо не зазначено відповідно до пп. (a) або (d));

g) інструкції для застосування (може бути зроблене посилання на листок-вкладиш або інструкцію для медичного застосування[N], або інший пояснювальний документ, призначений для суб'єкта клінічного випробування або особи, що вводить препарат);

h) «Тільки для клінічних випробувань» або аналогічне формулювання;

i) умови зберігання;

j) період використання із зазначенням місяця та року і таким чином, щоб уникнути будь-якої невизначеності (може бути вказана дата, до якої необхідно використати препарат, термін придатності або дата повторного контролю);

k) «Зберігати у недоступному для дітей місці» за винятком випадків, коли препарат, використовуваний у клінічних випробуваннях, суб'єкти випробування не беруть додому.

[1] Ці вимоги встановлено у ст. 15 Директиви 2003/94/ЕС.

27 Адреса та номер телефону основної контактної особи для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування можуть не міститися на етикетці, якщо суб'єкту випробування надані листок-вкладиш або картка, де вказані ці дані, та інструкції тримати їх при собі увесь час.

28 Дані мають бути наведені на офіційній мові (мовах) країни, де буде застосовуватись досліджуваний лікарський засіб. Дані, наведені в п. 26 цього додатка, мають міститися як на первинному пакованні так і на вторинному пакованні (крім первинних паковань у випадках, описаних в пунктах 29 та 30 цього додатка). Вимоги щодо змісту етикеток на первинному пакованні та вторинному пакованні сумарно представлені у таблиці 13.1. Також може міститися інформація на інших мовах.

29 Якщо препарат підготовлений для суб'єкта випробування або особи, що вводить препарат, у первинному контейнері разом із вторинним пакованням, які слід залишати разом, та на вторинному пакованні містяться дані, наведені в п. 26 цього додатка, на етикетці первинного контейнера (або будь-якого закупореного дозуючого пристрою, що містить первинний контейнер) необхідно вказати таку інформацію:

a) назва (ім'я) спонсора, контрактної дослідної установи або дослідника;

b) лікарська форма, шлях введення (можна не вказувати для твердих лікарських форм для орального застосування), кількість дозованих одиниць та у разі відкритих випробувань назва/ідентифікатор, а також сила дії;

c) номер серії та/або код для ідентифікації вмісту та операції з пакування;

d) номер (код) випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, медичну установу, дослідника та спонсора, якщо все це не вказано в іншому місці;

e) ідентифікаційний номер/лікувальний номер суб'єкта клінічного випробування та при необхідності номер візиту.

30 Якщо первинним пакованням є блістер або воно має малий розмір, наприклад, ампули, на яких не можуть бути розміщені дані, наведені в п. 26 цього додатка, має бути передбачене вторинне паковання з етикеткою, що містить всі ці дані. Однак на первинному пакованні має бути зазначено:

a) назва (ім'я) спонсора, контрактної дослідної установи або дослідника;

b) шлях введення (можна не вказувати для твердих лікарських форм для орального застосування) та у разі відкритих випробувань назва/ідентифікатор, а також сила дії;

c) номер серії та/або код для ідентифікації вмісту та операції з пакування;

d) номер (код) випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, медичну установу, дослідника та спонсора, якщо все це не вказано в іншому місці;

e) ідентифікаційний номер/лікувальний номер суб'єкта клінічного випробування та при необхідності номер візиту.

31 Для пояснення певної інформації, зазначеної вище, можуть бути використані символи або піктограми. Може бути представлена додаткова інформація, застереження та/або інструкції щодо поводження з препаратом.

32 У випадку клінічних випробувань, коли[1]:

– немає необхідності в окремих процесах виробництва або пакування;

– при випробуванні використовуються лікарські засоби, зареєстровані, вироблені або імпортовані згідно з чинним законодавством;

– у випробуванні беруть участь пацієнти із тими захворюваннями, що відповідають показанням до застосування, зазначених в листку-вкладиші або інструкції для медичного застосування[N], що затверджено при реєстрації, –

на оригінальному контейнері таким чином, щоб не закрити оригінальну етикетку, додатково мають бути наведені такі дані:

і) назва (ім'я) спонсора, контрактної дослідної установи або дослідника;

іі) номер (код) випробування, що дозволяє ідентифікувати медичну установу, дослідника та суб'єкта випробування.

33 Якщо необхідно змінити дату використання, слід нанести додаткову етикетку на досліджуваний лікарський засіб. Ця додаткова етикетка має містити нову дату, до якої слід використати препарат, а також повторювати номер серії. Її можна наклеювати зверху на стару дату використання, але не на вихідний номер серії, що пов'язано з контролем якості. Цю операцію можна здійснювати на виробничій дільниці, яка відповідним чином ліцензована. Однак, якщо обґрунтовано, це може здійснюватися в дослідній установі фармацевтом клінічного випробування або під його наглядом, або іншим медичним робітником відповідно до вимог чинного законодавства. Якщо це неможливо, цю операцію може здійснювати монітор(и) клінічного випробування, який пройшов відповідне навчання. Операцію слід проводити відповідно до принципів GMP, згідно зі спеціальними та стандартними робочими методиками та, при необхідності, за контрактом; операцію має контролювати друга особа. Додаткове етикетування слід ретельно документувати як в документах клінічного випробування, так і в протоколах серії.

Контроль якості

34 Оскільки процеси можуть бути не стандартизованими або не повною мірою валідованими, випробування набувають більш великого значення в гарантуванні того, що кожна серія відповідає своїй специфікації.

35 Контроль якості необхідно здійснювати відповідно до досьє специфікацій на препарат та згідно з інформацією, наданою спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування[2]. Слід проводити та протоколювати перевірку ефективності кодування.

36 Зразки зберігають заради двох цілей; по-перше, для надання зразка для аналітичних випробувань та, по-друге, для збереження зразка готового препарату. Таким чином, зразки можна поділити на дві категорії:

---

[1] В ЄС ці умови встановлено у ст. 14 Директиви 2001/20/ЕС.

[2] В ЄС ці вимоги встановлено в ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС.

Контрольний зразок: зразок серії вихідної сировини, пакувального матеріалу, препарату у первинному пакованні або готового препарату, що зберігають для проведення аналізу у разі виникнення такої необхідності. Якщо дозволяє стабільність, необхідно зберігати контрольні зразки з критичних проміжних стадій (наприклад, такі, що потребують аналітичних випробувань та видачі дозволу на подальше використання) або зразки проміжної продукції, які транспортують поза сферу контролю виробника.

Архівний зразок: зразок упакованої одиниці з серії готового препарату для кожного пакувального циклу/періоду клінічних випробувань. Його зберігають з метою ідентифікації. Наприклад, якщо виникне потреба пред'явлення паковання, маркування, листка-вкладиша або інструкції для медичного застосування[N], номера серії, дати закінчення терміну придатності.

У багатьох випадках контрольні та архівні зразки будуть представлені однаково, тобто як повністю упаковані одиниці. За таких обставин контрольні та архівні зразки можна розглядати як взаємозамінні. Контрольні та архівні зразки досліджуваного лікарського засобу, у тому числі закодованого препарату, слід зберігати, як мінімум, два роки після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, при проведенні якого була використана ця серія, залежно від того, який період довший.

Слід приділити увагу зберіганню архівних зразків доти, доки не буде складений звіт про клінічні випробування, щоб забезпечити можливість підтвердження ідентичності препарату при розслідуванні у випадку суперечливих результатів випробувань.

37 Місце зберігання контрольних та архівних зразків має бути визначене у технічній угоді між спонсором та виробником(ами); має бути забезпечена можливість своєчасного доступу з боку компетентних уповноважених органів.

Контрольні зразки готового препарату слід зберігати в Україні або в третій країні, якщо є відповідні угоди між Україною та країною-експортером, щоб гарантувати, що виробник досліджуваного лікарського засобу дотримується норм належної виробничої практики, як мінімум, еквівалентних прийнятим в Україні. У виняткових випадках контрольні зразки готового препарату можуть зберігатися у виробника в іншій третій країні; у такому випадку це має бути обгрунтовано та задокументовано у технічній угоді між спонсором, імпортером в Україні та виробником з третьої країни.

Контрольний зразок має бути достатнього розміру, що дозволяє здійснити, як мінімум, у двох випадках повні аналітичні контрольні випробування серії відповідно до досьє на досліджуваний лікарський засіб, поданого для отримання дозволу на проведення клінічних випробувань.

Що стосується *архівних зразків*, то є прийнятним зберігати інформацію щодо остаточно упакованих одиниць у вигляді письмових або електронних протоколів, якщо такі протоколи містять достатню інформацію. В останньому випадку система має відповідати вимогам, викладеним у додатку 11 до цієї настанови.

Видача дозволу на випуск серій

38 Видача дозволу на випуск досліджуваних лікарських засобів (див. п. 43 цього додатка) не має відбуватися доти, доки Уповноважена особа не засвідчить належне проведення контролю якості, а також дотримання вимог належної виробничої практики, викладених в цій настанові, та вимог цього додатка[1] (див. п. 39 цього додатка). Уповноважена особа має враховувати фактори, наведені у п. 40 цього додатка.

39 Обов'язки Уповноваженої особи щодо досліджуваних лікарських засобів залежать від різних обставин, що можуть виникнути; вони зазначені нижче:

a) Препарат вироблено в Україні, але не зареєстровано в Україні: необхідно засвідчити, що досліджувані лікарські засоби вироблені та перевірені відповідно до вимог належної виробничої практики, викладених в цій настанові, досьє специфікацій на препарат та інформації, наданої спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування[2].

b) Препарат знаходиться на ринку України, поставляється ліцензованим виробником або дистриб'ютором та зареєстрований в Україні незалежно від того, де він виробляється: обов'язки описані вище, однак масштаб сертифікації може бути обмеженим підтвердженням того, що препарати відповідають повідомленню/запиту на дозвіл проведення клінічного випробування та будь-якої подальшої обробки з метою кодування, спеціального пакування або маркування для цього випробування. Досьє специфікацій на препарат також може бути обмеженим за обсягом (див. п. 9 цього додатка).

c) Препарат імпортовано безпосередньо з іншої країни: необхідно засвідчити, що досліджувані лікарські засоби вироблені та перевірені відповідно до вимог належної виробничої практики (як мінімум, еквівалентних викладеним в цій настанові), досьє специфікацій на препарат та інформації, наданої спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування[3]. Якщо досліджувані лікарські засоби імпортовані з іншої країни та є об'єктом угоди, прийнятої між Україною та цією країною, такої як угода про взаємне визнання (Mutual Recognition Agreement – MRA), будь-яка така угода передбачає застосування еквівалентних стандартів належної виробничої практики щодо цього препарату. При відсутності угоди про взаємне визнання Уповноважена особа за допомогою інформації щодо системи якості виробника має встановити, що застосовуються еквівалентні стандарти належної виробничої практики. Цю інформацію, як правило, одержують шляхом участі в аудиті систем якості виробників. І в першому, і в другому випадку Уповноважена особа може здійснювати сертифікацію на підставі документації, наданої виробником з іншої країни (див. п. 40 цього додатка).

---

[1] В ЄС вимоги до видачі дозволу на випуск досліджуваних лікарських засобів Уповноваженою особою викладені в ст. 13.3 Директиви 2001/20/ЕС.

[2] Див. ст. 13.3(a) Директиви 2001/20/ЕС.

[3] Див. ст. 13.3(b) Директиви 2001/20/ЕС.

d) У випадку імпортованих препаратів порівняння, коли неможливо отримати адекватну гарантію, щоб засвідчити, що кожна серія була вироблена відповідно до еквівалентних стандартів належної виробничої практики, Уповноважена особа має засвідчити, що кожна вироблена серія пройшла всі відповідні аналізи, випробування або перевірки, необхідні для підтвердження її якості відповідно до інформації, наданої спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування[1].

40 Оцінка кожної серії для сертифікації перед видачею дозволу на випуск має включати:

– протоколи серії, у тому числі протоколи контролю, протоколи контролю в процесі виробництва та протоколи дозволу на випуск, що свідчать про відповідність досьє специфікацій на препарат, замовленню, протоколу та коду рандомізації. Ці протоколи мають містити всі відхилення або заплановані зміни, а також будь-які подальші додаткові перевірки або випробування; вони мають бути повними та узгоджені персоналом, уповноваженим на це відповідно до системи якості;

– умови виробництва;

– валідаційний статус технічних засобів, процесів та методів;

– перевірка остаточного паковання;

– результати будь-яких аналізів або випробувань, проведених після імпортування, якщо необхідно;

– звіти про стабільність;

– джерело поставки та перевірка умов зберігання та транспортування;

– звіти про аудити системи якості виробника;

– документи, які підтверджують, що виробник має ліцензію на виробництво досліджуваних лікарських засобів або відповідні документи на експорт, видані відповідними уповноваженими органами у країні-експортері;

– при необхідності, регуляторні вимоги щодо реєстраційного посвідчення, застосування стандартів GMP та будь-які офіційні підтвердження виконання вимог GMP;

– всі інші фактори, які Уповноважена особа вважає значущими для якості серії.

Значущість вищенаведених факторів залежить від країни, з якої походить препарат, виробника, а також статусу препарату на ринку (чи є він зареєстрованим, чи зареєстрований він в Україні чи в інших країнах), а також від фази розробки. Спонсор має гарантувати, що всі фактори, прийняті до уваги Уповноваженою особою, яка сертифікує серію, відповідають інформації, наданої спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування. Див. також п. 44 цього додатка.

[1] Див. ст. 13.3(c) Директиви 2001/20/ЕС.

41 Якщо досліджувані лікарські засоби виробляють та пакують на різних дільницях, на яких несуть відповідальність різні Уповноважені особи, необхідно дотримуватись вимог чинного законодавства України[1].

42 Якщо згідно з чинним законодавством пакування та маркування здійснюється у дослідній установі фармацевтом клінічного випробування або під його наглядом, або іншим медичним працівником, Уповноважена особа не повинна сертифікувати цю діяльність. Однак спонсор несе відповідальність за гарантію того, що роботу адекватно документовано та здійснено відповідно до принципів GMP; з цього питання він має консультуватися з Уповноваженою особою.

Відвантаження/транспортування

43 Досліджувані лікарські засоби мають залишатися під контролем спонсора до завершення двоетапної процедури: сертифікація Уповноваженою особою та видача дозволу на випуск спонсором для використання у клінічному випробуванні після виконання вимог чинного законодавства[2]. Обидва етапи мають бути запротокольовані[3], а протоколи зберігатися у відповідних документах стосовно випробування, що знаходяться безпосередньо у спонсора або у особи, яка діє від його імені. Спонсор має гарантувати, що вся докладна інформація, яка викладена у заявці на проведення клінічного випробування та розглянута Уповноваженою особою, відповідає тій інформації, що остаточно затверджена компетентними уповноваженими органами. Має бути відповідна угода про дотримання цієї вимоги. На практиці це може бути найкращим чином досягнуто через процес контролю змін у досьє специфікацій на препарат та визначено у технічній угоді між Уповноваженою особою та спонсором.

44 Транспортування досліджуваних препаратів слід здійснювати відповідно до інструкцій, наданих у розпорядженні спонсором або особою, яка діє від його імені.

45 До поставки досліджуваних лікарських засобів на дослідну дільницю мають бути укладені угоди щодо розкодування для персоналу, що має відповідні обов’язки.

46 Слід зберігати докладний перелік поставок, що складений виробником або імпортером. Особливу увагу слід приділяти ідентифікації адресата (отримувача).

47 Передачу досліджуваних лікарських засобів з однієї дослідної дільниці на іншу слід проводити тільки у виняткових випадках. Такі передачі мають бути описані в стандартних робочих методиках. Необхідно перевірити історію препарату за той період, що він знаходився поза контролем виробника, напри-

---

[1] В ЄС цей порядок зазначений у додатку 16 до Настанови з GMP ЄС.

[2] В ЄС це регулюється Директивою 2001/20/ЕС (ст. 9).

[3] У доповненні 13.3 до цього додатку надано гармонізований формат для сертифікації серії, щоб полегшити обіг серед держав ЄС (цей формат на даний час не застосовний в Україні та наданий з інформаційною метою).

клад, за допомогою звітів моніторів клінічного випробування або протоколів реєстрації умов зберігання на попередній дослідній дільниці; така перевірка має бути частиною оцінки придатності препарату для передачі; до неї необхідно залучати Уповноважену особу. Препарат слід повернути виробнику або іншому ліцензованому виробнику для перемаркування, якщо необхідно, та для сертифікації Уповноваженою особою. Слід зберігати протоколи та забезпечувати повну простежуваність.

Рекламації

48 Висновки за результатами будь-якого дослідження, проведеного у зв'язку з рекламацією, що пов’язана з якістю препарату, мають бути обговорені між виробником або імпортером і спонсором (якщо це не та сама особа). До цього слід залучати Уповноважену особу та тих, хто відповідає за відповідне клінічне випробування, щоб оцінити будь-який потенційний вплив на випробування, розробку препарату та суб’єктів випробування.

Відкликання та повернення

Відкликання

49 Методики повернення досліджуваних лікарських засобів і документування цього повернення мають бути узгоджені спонсором разом із виробником або імпортером (якщо це не та сама особа). Дослідник і монітор мають розуміти свої обов’язки щодо процедури повернення.

50 Спонсор має забезпечити, щоб постачальник будь-якого препарату порівняння або інших ліків, використовуваних у клінічному випробуванні, мав систему для сповіщення спонсора про необхідність відкликання будь-якої поставки препарату.

Повернення

51 Досліджувані лікарські засоби слід повертати з дотриманням умов, встановлених спонсором і викладених у письмових методиках.

52 Повернені досліджувані лікарські засоби мають бути чітко ідентифіковані; їх слід зберігати у спеціально призначеній контрольованій зоні. Необхідно зберігати протоколи з описами повернених лікарських засобів.

Знищення

53 Спонсор є відповідальним за знищення невикористаних та/або повернених досліджуваних лікарських засобів. Таким чином, досліджувані лікарські засоби не можуть бути знищені без попередньої письмової санкції спонсора.

54 Для кожної дослідної дільниці та кожного періоду випробування спонсор або особа, що діє від його імені, має протоколювати, складати баланс та контролювати кількість препарату, що поставлена, використана та повернена. Знищення невикористаних досліджуваних лікарських засобів для даної дослідної дільниці або даного періоду випробування слід здійснювати тільки після то-

го, як будуть досліджені та задовільно пояснені будь-які розбіжності та буде складений баланс. Протоколювання операцій із знищення необхідно вести таким чином, щоб за всі операції можна було прозвітувати. Протоколи слід зберігати у спонсора.

55 Якщо має місце знищення препаратів, спонсору має бути надане датоване посвідчення або розписку про знищення. У цих документах слід чітко зазначити номери серій і/або номери пацієнтів (або забезпечити можливість їх простежуваності) і дійсну кількість знищених препаратів.

ДОПОВНЕННЯ

Таблиця 13.1 – Сумарна інформація про маркування (пп. 26-30)

(a) назва (ім'я), адреса та номер телефону спонсора, контрактної дослідної установи або дослідника (основна контактна особа для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування);
(b) лікарська форма, шлях введення, кількість дозованих одиниць та у разі відкритих випробувань назва/ідентифікатор, а також сила дії;
(c) номер серії та/або код для ідентифікації вмісту та операції з пакування;
(d) номер (код) випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, місце випробування, дослідника та спонсора, якщо все це не вказано в іншому місці;
(e) ідентифікаційний номер/лікувальний номер суб'єкта клінічного випробування та при необхідності номер візиту;
(f) ім'я дослідника (якщо не зазначено відповідно до пп. (a) або (d));
(g) інструкції для застосування (можна зроблене посилання на листок-вкладиш або інструкцію для медичного застосування[N], або інший пояснювальний документ, призначений для суб'єкта клінічного випробування або особи, що вводить препарат);
(h) «Тільки для клінічних випробувань» або аналогічне формулювання;
(i) умови зберігання;
(j) період використання із зазначенням місяця та року і таким чином, щоб уникнути будь-якої невизначеності (може бути вказана дата, до якої необхідно використати препарат, термін придатності або дата повторного контролю);
(k) «Зберігати у недоступному для дітей місці» за винятком випадків, коли препарат, використовуваний у клінічних випробуваннях, суб'єкти випробування не беруть додому.

ЗАГАЛЬНИЙ ВИПАДОК
Для первинного та вторинного паковання (п. 26)

Інформація, зазначена у пп. a[1]-k

ПЕРВИННИЙ КОНТЕЙНЕР
Якщо первинне та вторинне паковання зберігають разом (п. 29)[2]

a[3] b[4] c d e

ПЕРВИННЕ ПАКОВАННЯ
Блістери або паковання малого розміру (п. 30)[2]

a[3] b[4,5] c d e

Примітки.
[1] Адреса та номер телефону основної контактної особи для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування може не міститися на етикетці, якщо суб'єкту випробування надані листок-вкладиш або картка, де вказані ці дані, та інструкції тримати їх при собі увесь час (див. п. 27 цього додатка).
[2] Якщо на вторинному пакованні міститься інформація, наведена у п. 26 цього додатка.
[3] Не потрібно розміщувати адресу та номер телефону основної контактної особи для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування.
[4] Шлях введення можна не зазначати у випадку твердих лікарських форм для орального застосування.
[5] Можна не зазначати лікарську форму та кількість дозованих одиниць.

Таблиця 13.2 (довідкова[N]) – Інформація про видачу дозволу на випуск серії досліджуваного лікарського засобу в ЄС

Фактори, що мають бути враховані[(3)]	**Препарат, присутній на ринку ЄС**		**Препарат, імпортований з третіх країн**		
	Препарат, вироблений в ЄС, без торгової ліцензії	**Препарат, присутній на ринку ЄС, при наявності торгової ліцензії**	**Препарат при відсутності торгової ліцензії в ЄС**	**Препарат при наявності торгової ліцензії в ЄС**	**Препарат порівняння у випадку, коли не може бути отримана документація, яка підтверджує, що препарат вироблений відповідно до вимог, як мінімум еквівалентних викладеним у Директиві 2003/94/ЕС**
До обробки для клінічних випробувань					
a) Умови транспортування та зберігання.	Так				
b) Усі фактори, які мають відношення до справи та свідчать, що кожна серія була вироблена та дозволена до випуску відповідно до Директиви 2003/94/ЕС або норм GMP, як мінімум, еквівалентним, викладеним у Директиві 2003/94/ЕС.	Так –		(2) Так		
c) Документація, яка свідчить, що кожна серія була дозволена до випуску в ЄС відповідно до вимог GMP ЄС (див. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51), або документація, яка свідчить, що препарат присутній на ринку ЄС та постачається відповідно до статті 80(b) Директиви 2001/83/ЕС.		Так			
d) Документація, яка свідчить, що препарат наявний на місцевому ринку, а також документація, що підтверджує відповідність місцевим регуляторним вимогам щодо реєстрації та видачі дозволу на випуск для місцевого ринку.					Так
e) Результати всіх аналізів, випробувань та перевірок, здійснюваних для оцінки якості імпортованої серії відповідно до вимог торгової ліцензії (див. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51b) або досьє специфікацій на препарат, замовлення, статті 9.2 заяви до регуляторних уповноважених органів. Якщо ці аналізи та тести проведені поза ЄС, цьому слід представити обґрунтування, а Уповноважена особа має засвідчити, що вони були здійснені відповідно до норм GMP, як мінімум, еквівалентним, викладеним у Директиві 2003/94/ЕС.			– Так Так	Так – Так	– Так Так
Після обробки для клінічних випробувань					
f) На додаток до оцінки, здійснюваної перед обробкою для клінічних випробувань, всі додаткові фактори (1), які свідчать, що кожна серія була оброблена з метою кодування, упакована у спеціальне паковання для випробування, маркована та випробувана відповідно до Директиви 2003/94/ЕС або норм GMP, як мінімум еквівалентним, викладеним у Директиві 2003/94/ЕС.	Так –		(2) Так		

Примітки. (1) Ці фактори наведені у п. 40.
(2) Якщо наявна MRA (Угода про взаємне визнання (Mutual Recognition Agreement – MRA)) або інша угода та застосовуються еквівалентні норми GMP.
(3) У всіх випадках інформація, зазначена відповідно до статті 9(2) Директиви 2001/20/ЕС, має відповідати фактам, що дійсно враховуються Уповноваженою Особою, яка сертифікує серію перед видачею дозволу на випуск.

Доповнення 13.3
(довідкове[N])

[БЛАНК ВИРОБНИКА]

Зміст сертифікату серії
(відповідно до ст. 13.3 Директиви 2001/20/ЕС)

(1) Назва (назви) препарату(ів)/ідентифікатору(ів) препарату відповідно до заяви на проведення клінічного випробування, якщо це застосовне.

(2) Номер(и) EudraCT та номер коду протоколу спонсора, якщо є.

(3) Сила дії

Ідентичність (назва) та кількість в одиниці дози для всіх діючих речовин для кожного досліджуваного лікарського засобу (у тому числі плацебо). Спосіб надання такої інформації не має призводити до розкодування.

(4) Лікарська форма.

(5) Розмір паковання (вміст контейнера) та тип (наприклад, флакони, бутилі, блістери).

(6) Номер партії/серії.

(7) Дата закінчення терміну придатності / повторного контролю / використання.

(8) Назва та адреса виробника, де знаходиться Уповноважена особа, яка видає сертифікат.

(9) Номер ліцензії на виробництво для дільниці, зазначеної у п. (8).

(10) Коментарі/примітки.

(11) Будь-яка додаткова інформація, що на думку Уповноваженої особи стосується справи.

(12) Заява про сертифікацію.

(13) «Цим я засвідчую, що ця серія відповідає вимогам ст. 13.3 Директиви 2001/20/ЕС»

(14) Прізвище Уповноваженої особи, яка підписала сертифікат.

(15) Підпис.

(16) Дата підписання.

Пояснювальна записка.

Досліджувані лікарські засоби не можуть бути використані у клінічному випробуванні у країні, що є учасником Європейської Економічної Зони до завершення двоетапної процедури, зазначеної у п. 43 цього додатка. Перший етап – має бути завершена та задокументована відповідно до ст. 13.4 Директиви 2001/20/ЕС сертифікація кожної серії Уповноваженою особою виробника або імпортера щодо відповідності ст. 13.3(a), (b) або (c) Директиви 2001/20/ЕС. Відповідно до Директиви 2001/20/ЕС серію досліджуваного лікарського засобу, супроводжувану підписаним Уповноваженою особою сертифікатом серії, не слід піддавати подальшим перевіркам відповідно до положень ст. 13.3(a), (b) або (c) тієї ж Директиви при її переміщені серед держав ЄС. Для полегшення вільного переміщення досліджуваних лікарських засобів між державами ЄС зміст таких сертифікатів має відповідати наведеному вище гармонізованому формату. Цей формат також можна застосовувати для сертифікації серій, призначених для використання у державі ЄС, де знаходиться виробник або імпортер.

Додаток 14
(обов'язковий)

ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ОДЕРЖУВАНИХ З ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ АБО ПЛАЗМИ[1]

1. Загальні положення

1.1 Положення цього додатка застосовні до лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми, фракціонованої в Україні, або імпортованої до України. Додаток застосовують також до вихідної сировини для таких препаратів (наприклад, до донорської плазми). Ці вимоги застосовні також до стабільних дериватів з донорської крові або плазми (наприклад, альбуміну), які включають до виробів медичного призначення та лікарських препаратів[N].

1.2 У цьому додатку визначено спеціальні вимоги належної виробничої практики (GMP) щодо обробки, зберігання та транспортування донорської плазми, використовуваної для фракціонування та для виробництва лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми.

1.3 У цьому додатку визначено спеціальні положення у випадках, коли вихідна сировина є імпортованою з інших країн, а також у випадках програм фракціонування за контрактом для інших країн.

1.4 Цей додаток не застосовують до компонентів крові, призначених для трансфузії.

2. Принципи

2.1 Лікарські засоби, одержувані з донорської крові або плазми (а також їх діючі речовини, що використовуються як вихідна сировина) мають відповідати принципам і правилам належної виробничої практики (як встановлено у цій настанові), а також реєстраційному досьє. Вони розглядаються як біологічні лікарські засоби, а вихідна сировина містить біологічні речовини, такі як кліти-

---

[1] У передмові до додатка 14 Настанови з GMP ЄС зазначено:

Правові підстави для публікації деталізованої настанови: ст. 47 Директиви 2001/83/ЕС щодо кодексу Співтовариства стосовно лікарських засобів для людини та ст. 51 Директиви 2001/82/ЕС щодо кодексу Співтовариства стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії. У цьому документі надано настанову щодо інтерпретації принципів та правил належної виробничої практики лікарських засобів (GMP), встановлених у Директиві 2003/94/ЕС щодо лікарських засобів для людини та у Директиві 91/412/ЕЕС щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

Статус документа: перший перегляд.

Причини внесення змін: додаток було переглянуто з урахуванням Директиви 2002/98/ЕС та відповідних імплементованих директив, що встановлюють стандарти якості та безпеки стосовно взяття та випробування донорської крові та її компонентів для всіх цілей застосування, включаючи виробництво лікарських засобів.

Дата надання чинності: 30 листопада 2011 р.

ни або рідини (включаючи кров або плазму) людського походження. Внаслідок біологічної природи джерела сировини виникають певні характерні особливості. Наприклад, вихідну сировину можуть контамінувати інфікуючі агенти, що є збудниками захворювань, особливо віруси. Отже, якість та безпека таких препаратів залежить від контролю вихідної сировини та джерела її походження, а також від подальших виробничих процедур, включаючи випробування на інфекційні маркери, видалення та інактивацію вірусів.

2.2 Взагалі, діючі речовини, використовувані як вихідна сировина для лікарських препаратів, мають відповідати принципам та правилам належної виробничої практики (див. п. 2.1 додатка 14). Стосовно взяття та випробування вихідних матеріалів, одержуваних з донорської крові або плазми, необхідно дотримуватися встановлених чинних вимог. Взяття та випробування слід здійснювати згідно з належною системою якості, відповідними стандартами та специфікаціями щодо системи якості, а також правилами належної практики. Більш того, слід дотримуватись чинних вимог щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти.[1] Крім того, слід керуватися монографіями Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України[N].

2.3 Імпортована з інших країн вихідна сировина для виробництва одержуваних з донорської крові або плазми лікарських препаратів, якщо ці препарати призначені для застосування або дистрибуції в Україні, має відповідати стандартам, які еквівалентні стандартам і специфікаціям України щодо системи якості для установ із взяття/випробування крові, щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти, а також відповідати чинним технічним вимогам до крові та її компонентів.[2]

2.4 У випадку програм фракціонування за контрактом з іншою країною вихідна сировина, імпортована з інших країн, має відповідати чинним вимогам щодо якості та безпеки. Роботи, виконувані в Україні, мають повною мірою відповідати вимогам GMP. Слід приділити увагу стандартам та специфікаціям України щодо системи якості для установ із взяття/випробування крові, щодо

---

[1] В п. 2.2 Настанови з GMP ЄС зазначено: „Для вихідних матеріалів, одержуваних з донорської крові або плазми слід дотримуватися вимог щодо взяття та випробування, встановлених у Директиві 2002/98/ЕС. Взяття та випробування слід здійснювати згідно з належною системою якості, стандарти та специфікації щодо якої встановлено в додатку 2 до Директиви 2005/62/ЕС та роз'яснено у правилах належної практики, зазначених у ст. 2 (2) Директиви 2005/62/ЕС. Більш того, слід дотримуватись вимог Директиви 2005/61/ЕС щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти". Рекомендується враховувати положення зазначених директив та правил належної практики.

[2] В ЄС стандарти та специфікації щодо системи якості для установ із взяття/випробування крові регламентуються у Директиві 2005/62/ЕС (частина 6, ст. 2 (3)), щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти – у Директиві 2005/61/ЕС (частина 5, ст. 7); технічні вимоги до крові та компонентів крові встановлено у Директиві 2004/33/ЕС (частина 4, п. 2.3 додатка V). Рекомендується враховувати положення зазначених директив.

простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти, а також відповідним настановам ВООЗ, що наведені у доповненні до цього додатка.[1]

2.5 Чинні вимоги поширюються на всі стадії після взяття та випробування крові (наприклад, обробка (включаючи розділення), заморожування, зберігання та транспортування до виробника), а тому їх слід здійснювати відповідно до принципів та правил належної виробничої практики. Як правило, ця діяльність має відбуватися під відповідальністю Уповноваженої особи в установі, що має ліцензію на виробництво. Якщо специфічні етапи обробки, призначеної для фракціонування плазми, відбуваються в установі із взяття/випробування крові, може бути спеціально призначена Уповноважена особа, однак її присутність та відповідальність можуть не відповідати таким, що має Відповідальна особа. Для вирішення такої особливої ситуації та для забезпечення того, що належним чином виконуються встановлені чинним законодавством обов'язки Уповноваженої особи, відповідно до розділу 7 частини 1 цієї настанови підприємство з фракціонування/виробник має укласти контракт з установою із взяття/випробування крові, у якому визначити відповідні обов'язки та детальні вимоги для гарантування відповідності. Відповідальна особа установи із взяття/випробування крові та Уповноважена особа підприємства з фракціонування/виробничого підприємства мають брати участь в укладанні цього контракту. Для підтвердження того, що установа із взяття/випробування крові виконує умови контракту, Уповноважена особа має забезпечити проведення аудитів.

2.6 Спеціальні вимоги щодо документації та інші заходи стосовно вихідної сировини для лікарських препаратів, одержуваних з донорської плазми, викладено в основному досьє щодо плазми (PMF).

3. Управління якістю

3.1 Управління якістю має охоплювати всі стадії від відбору донорів до постачання готової продукції. Необхідно виконувати чинні вимоги щодо простежуваності на етапі, що передує постачанню плазми на підприємство з фракціонування та на сам етап постачання, а також щодо всіх стадій, пов'язаних із взяттям та випробуванням донорської крові або плазми, призначеної для виробництва лікарських препаратів.[2]

---

[1] В ЄС вихідна сировина, імпортована з інших країн, має відповідати вимогам щодо якості та безпеки, встановленим у Директиві 2002/98/ЕС, а також у Додатку V до Директиви 2004/33/ЕС. Вимоги до стандартів та специфікацій стосовно системи якості для установ із взяття/випробування крові встановлено у Директиві 2005/62/ЕС, а щодо простежуваності від донора до реципієнта і сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти – у Директиві 2005/61/ЕС. Рекомендується враховувати положення зазначених директив, а також користуватися відповідними настановами ВООЗ.

[2] В ЄС вимоги щодо простежуваності на етапі, що передує постачанню плазми на підприємство з фракціонування та на сам етап постачання містить Директива 2005/61/ЕС, а Директива 2005/62/ЕС висуває вимоги щодо всіх стадій, пов'язаних із взяттям та випробуванням донорської крові або плазми, призначеної для виробництва лікарських препаратів.

3.2 Проводити взяття крові або плазми, що використовується як сировина для виробництва лікарських препаратів, слід в установах із взяття/випробування крові і випробовувати в лабораторіях, які мають системи якості, що відповідають чинним вимогам, уповноважені відповідним компетентним органом виконавчої влади і підлягають регулярному інспектуванню, як встановлено чинним законодавством. Виробник має сповістити уповноважений компетентний орган виконавчої влади у разі наявності програм фракціонування за контрактом з іншою країною.[1]

3.3 Якщо плазму імпортують з інших країн, вона має постачатися тільки затвердженими постачальниками (наприклад, установами із взяття / випробування крові, включаючи зовнішні складські установи). Ці постачальники мають бути вказані у специфікаціях на вихідну сировину, встановлених підприємством з фракціонування/виробником, та затверджені уповноваженим компетентним органом виконавчої влади (наприклад, після інспектування), а також Уповноваженою особою підприємства з фракціонування в Україні. У п. 6.8 цього додатка описано сертифікацію та видачу дозволу на використання плазми (плазми для фракціонування) як вихідної сировини.

3.4 Підприємство з фракціонування/виробник готової продукції відповідно до письмових методик має проводити кваліфікацію постачальників, включаючи їх аудити. З урахуванням підходу, заснованого на оцінці ризиків, слід проводити регулярну рекваліфікацію постачальників.

3.5 Підприємство з фракціонування/виробник готової продукції має укласти письмові контракти з установами із взяття/випробування крові, що є постачальниками. У цьому контракті мають бути відображені, як мінімум, такі аспекти:

– визначення обов’язків та відповідної відповідальності;
– вимоги до системи якості та документації;
– критерії відбору донорів та випробування;
– вимоги щодо розділення крові на компоненти крові/плазму;
– заморожування плазми;
– зберігання та транспортування плазми;
– простежуваність та інформування після здавання/взяття крові (у тому числі про побічні ефекти).

У підприємства з фракціонування/виробника лікарського препарату мають бути в наявності результати випробувань усіх одиниць, поставлених установою із взяття/випробування крові. Крім того, будь-яка стадія, виконувана за субконтрактом, має бути визначена у письмовому контракті.

---

[1] В ЄС проводити взяття крові або плазми, що використовується як сировина для виробництва лікарських препаратів, слід в установах із взяття/випробування крові і випробовувати в лабораторіях, які мають системи якості, що відповідають Директиві 2005/62/ЕС, уповноважені національним компетентним органом і підлягають регулярному інспектуванню, як встановлено у Директиві 2002/98/ЕС. Як встановлено у Директиві 2001/83/ЕС, виробник має сповістити компетентний уповноважений орган ЄС у разі наявності програм фракціонування за контрактом з третьою країною.

3.6 Для планування, оцінки та документування всіх змін, що можуть вплинути на якість та безпеку продукції або простежуваність, має бути офіційна система контролю змін. Необхідно оцінювати потенційний вплив пропонованих змін. Слід визначати необхідність додаткових випробувань або валідації, особливо на стадіях інактивації та видалення вірусів.

3.7 Для мінімізації ризику, пов'язаного з інфікуючими агентами та новими інфікуючими агентами, має бути належна стратегія стосовно безпеки. Така стратегія має включати оцінку ризиків, щоб:

– визначити час утримування виробничого запасу (час внутрішнього карантину) перед обробкою плазми, тобто, щоб видалити одиниці, що спричиняють ризик[1];

– вирішити всі питання щодо зниження кількості вірусів та/або випробування на наявність інфікуючих агентів або їх замінників;

– визначити можливості зниження кількості вірусів, розмір пулу та інші відповідні питання виробничих процесів.

4. Простежуваність та заходи після взяття крові

4.1 Має бути система, що дає можливість простеження від донора та дози, взятої в установі із взяття/випробування крові, і далі до серії лікарського препарату, а також у зворотному напрямку.

4.2 Має бути визначена відповідальність за простежуваність продукції (відсутність будь-якого етапу не допускається):

– від донора та дози, взятої в установі із взяття/випробування крові, до підприємства з фракціонування (це є обов'язком Відповідальної особи в установі із взяття/випробування крові);

– від підприємства з фракціонування до виробника лікарського препарату та будь-якого субпідрядника, незалежно від того, є він виробником лікарського препарату або виробу медичного призначення (це є обов'язком Уповноваженої особи).

4.3 Дані, необхідні для повної простежуваності, слід зберігати не менше 30 років[2].

4.4 У контрактах (зазначених у п. 3.5 цього додатка) між установами із взяття/випробування крові (у тому числі випробувальними лабораторіями) та підприємством з фракціонування/виробником має бути гарантовано, що простежуваність та заходи після взяття крові охоплюють весь ланцюг від взяття плазми до всіх виробників, відповідальних за видачу дозволу на випуск готової продукції.

4.5 Установи із взяття/випробування крові мають сповіщати підприємство

---

[1] Одиниці зі зданою донорами плазмою на певний час (визначений чинним законодавством) до вирішення, що порція плазми від донора, що становить високий ризик, наприклад, внаслідок позитивного результату випробування, має бути вилучені з процесу обробки.

[2] В ЄС ця вимога встановлена у ст. 4 Директиви 2005/61/ЕС та ст. 14 Директиви 2002/98/ЕС. Ці директиви узгоджуються зі ст. 19 Директиви 2001/83/ЕС шляхом встановлення спеціальних правил для лікарських засобів, одержуваних з донорської крові або плазми.

з фракціонування/виробника про будь-який випадок, що може вплинути на якість або безпеку продукції, а також про іншу відповідну інформацію, отриману після затвердження донора або видачі дозволу на випуск плазми, наприклад, зворотну інформацію (інформацію, отриману після взяття крові)[1]. Якщо підприємство з фракціонування/виробник знаходиться у іншій країні, інформацію слід сповістити виробникові, відповідальному за видачу дозволу на випуск в Україні будь-якої продукції, виробленої з такої плазми. В обох випадках така інформація, якщо вона стосується якості та безпеки готової продукції, має бути доведена до відома уповноваженого компетентного органу виконавчої влади[2], під чиєю відповідальністю знаходиться підприємство з фракціонування / виробник.

4.6 Якщо результатом інспектування регуляторним органом установи із взяття/випробування крові є припинення дії ліцензії/сертифікату/дозволу, також застосовується процедура сповіщення, як описано у п. 4.5 цього додатка.

4.7 У стандартних робочих методиках має бути описано управління інформацією, отриманою після взяття крові; при цьому мають бути враховані зобов’язання перед уповноваженими компетентними органами виконавчої влади та процедури їх інформування. Необхідно передбачити заходи після взяття крові, як встановлено у чинній версії документа CPMP/BWP/269/95 «Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products»[3].

5. Приміщення та обладнання

5.1 Щоб звести до мінімуму мікробну контамінацію або внесення стороннього матеріалу до пулу плазми, відтаювання та об’єднання одиниць плазми слід здійснювати у зонах, що відповідають встановленим у додатку 1 до цієї настанови вимогам, як мінімум, до класу D. Слід використовувати відповідний одяг, включаючи маски для обличчя та рукавички. Всі інші маніпуляції з відкритими ємностями у ході виробничого процесу слід здійснювати в умовах, що задовольняють відповідні вимоги додатка 1 до цієї настанови.

5.2 Згідно з додатком 1 до цієї настанови слід регулярно здійснювати моніторинг навколишнього середовища, особливо під час «відкриття» контейнерів з плазмою, а також під час процесів відтаювання та об’єднання. Мають бути визначені критерії прийнятності.

5.3 При виготовленні лікарських препаратів, одержуваних з донорської плазми, використовують відповідні процедури інактивації або видалення вірусів; мають бути заходи для запобігання контамінації обробленої продукції необробленою. Для виробничих стадій, здійснюваних після обробки для інактива-

---

[1] Див. також випадки, наведені у Додатку II, частині А та у Додатку III, частині А Директиви 2005/61/ЕС. Мається на увазі інформація, що отримана після взяття крові у донора, якого спочатку було визнано негативним щодо вірусних маркерів, а потім визначено позитивним щодо будь-яких вірусних маркерів або інших факторів ризику, які можуть спричинити вірусну інфекцію.

[2] В ЄС ця вимога встановлена Директивою 2001/83/ЕС.

[3] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

ції вірусів, слід використовувати спеціально призначені окремі приміщення та обладнання.

5.4 Щоб не створювати ризику контамінації рутинного виробництва вірусами, використовуваними під час валідаційних досліджень, валідацію методів зниження кількості вірусів не слід здійснювати із використанням виробничих технічних засобів. Валідацію слід проводити відповідно до чинної версії документа CPMP/BWP/268/95 «Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses»[1].

6. Виробництво

Вихідна сировина

6.1 Вихідна сировина має відповідати вимогам всіх відповідних монографій Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України[N], а також задовольняти умовам, викладеним у відповідному реєстраційному досьє, у тому числі в основному досьє щодо плазми. Ці вимоги мають бути визначені у письмовому контракті (див. п. 3.5 цього додатка) між установою із взяття/випробування крові та підприємством з фракціонування/виробником; їх слід контролювати за допомогою системи якості.

6.2 Вихідна сировина для програм фракціонування за контрактом для іншої країни має відповідати вимогам, зазначеним у п. 2.4 цього додатка.

6.3 Залежно від типу взяття (тобто, взяття цільної крові або автоматичний аферез) можуть бути потрібні різні стадії обробки. Всі стадії обробки (наприклад, центрифугування та/або розділення, відбір проб, маркування, заморожування) мають бути визначені у письмових методиках.

6.4 Слід запобігати будь-якому переплутуванню одиниць та проб, особливо під час маркування, а також будь-якій контамінації, наприклад при відрізанні сегментів трубок / закупорюванні контейнерів.

6.5 Заморожування є критичною стадією для виділення протеїнів, які є лабільними у плазмі, наприклад, факторів згортання. Таким чином, заморожування слід здійснювати якомога скоріше після взяття за допомогою валідованих методів (див. монографію № 0853 Європейської Фармакопеї «Human Plasma for fractionation» та, при необхідності, монографію № 1646 «Human Plasma pooled and treated for virus inactivation»).

6.6 Зберігання та транспортування крові або плазми до підприємства з фракціонування має бути визначено та запротокольовано на будь-якому етапі транспортного ланцюга. Підприємство з фракціонування слід повідомляти про будь-яке відхилення від встановленої температури. Необхідно використовувати обладнання, що пройшло кваліфікацію, та процедури, що пройшли валідацію.

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

Сертифікація/видача дозволу на випуск плазми для фракціонування, використовуваної як вихідна сировина

6.7 Дозвіл на випуск плазми для фракціонування (тобто, зі статусу карантину) може відбуватися тільки через системи та процедури, що гарантують якість, необхідну для виробництва готової продукції. Плазма може бути поставлена підприємству з фракціонування/виробнику тільки після документального підтвердження Відповідальною особою (або, у випадку взяття крові/плазми у інших країнах, особою з еквівалентними обов'язками та кваліфікацією) того, що плазма для фракціонування відповідає вимогам та специфікаціям, визначеним у відповідних письмових контрактах, а також що всі стадії було проведено відповідно до правил належної практики та GMP.

6.8 При надходженні на підприємство з фракціонування всі одиниці з плазмою мають бути дозволені для фракціонування Уповноваженої особою. Уповноважена особа має підтвердити, що плазма відповідає всім вимогам всіх відповідних монографій, а також задовольняє умовам, викладеним у відповідному реєстраційному досьє, у тому числі в основному досьє щодо плазми, або, у випадку використання плазми для програм фракціонування за контрактом для іншої країни, всім вимогам, зазначеним у п. 2.4 цього додатка.

Обробка плазми для фракціонування

6.9 Стадії, застосовувані у процесі фракціонування, відрізняються залежно від продукції та виробника; як правило, вони включають різні процедури фракціонування/очищення, а деякі з них можуть сприяти інактивації та/або видаленню потенційної контамінації.

6.10 Слід визначити вимоги до процесів об'єднання, відбору проб пулів, фракціонування/очищення та інактивації/видалення вірусів та ретельно їх дотримуватись.

6.11 Методи, застосовувані у процесі інактивації вірусів, слід використовувати із суворим дотриманням валідованих процедур; вони мають відповідати методам, що були використані при валідаційних дослідженнях. Мають бути виконані докладні дослідження невдач у процедурах інактивації вірусу. Дотримання валідованого процесу виробництва є особливо важливим у процедурах зниження кількості вірусів, оскільки будь-які відхилення можуть становити ризик для безпеки готової продукції. Мають бути в наявності процедури, в яких врахований цей ризик.

6.12 Будь-яку повторну обробку або переробку можна здійснювати тільки після проведення заходів щодо управління ризиками для якості та з використанням виробничих стадій, визначених у відповідному реєстраційному досьє.

6.13 Має бути система для чіткого розподілу/розділення препаратів або проміжної продукції, що пройшли процес інактивації/видалення вірусів і тих, що не пройшли цей процес.

6.14 Залежно від результату ретельного процесу управління ризиками (з урахуванням можливих відмінностей у епідеміологічних даних) може бути дозволено виробництво за принципом «кампаній» у випадку, коли на тому самому підприємстві обробляють плазму/проміжну продукцію різного походження, за

умови чіткого розділення та наявності встановлених валідованих процедур очищення. Вимоги для таких заходів мають грунтуватися на рекомендаціях, викладених у документі EMEA/CPMP/BWP/125/04 «Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections»[1]. За допомогою процесу управління ризиками має бути вирішене питання, чи необхідно використовувати спеціальне обладнання в разі програм фракціонування за контрактом з третьою країною.

6.15 Для проміжної продукції, призначеної для зберігання, на підставі даних зі стабільності слід встановити термін зберігання.

6.16 Має бути визначено та запротокольовано зберігання та транспортування проміжної продукції та готових лікарських засобів на будь-якому етапі транспортного ланцюга. Слід застосовувати обладнання, що пройшло кваліфікацію, та валідовані процедури.

7. Контроль якості

7.1 Вимоги до випробування щодо вірусів або інших інфікуючих агентів слід встановлювати з урахуванням нових знань стосовно інфікуючих агентів та наявності належних валідованих методів випробування.

7.2 Перший однорідний пул плазми (наприклад, після відділення кріопреципітату від пулу плазми) слід випробовувати з використанням валідованих методів із належною чутливістю та специфічністю згідно з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї (наприклад, № 0853 «Human Plasma for fractionation»).

8. Видача дозволу на випуск проміжної та готової продукції

8.1 Має бути дозволений випуск лише серій, виготовлених із тих пулів плазми, які були випробувані й визнані негативними щодо маркерів вірусів/антитіл, а також визнані такими, що задовольняють вимогам відповідних монографій Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України[N] (включаючи будь-які спеціальні межі щодо вірусів) та затвердженим специфікаціям (наприклад, основному досьє щодо плазми).

8.2 Видачу дозволу на випуск проміжної продукції, призначеної для подальшої обробки на цьому ж підприємстві або для поставки на іншу дільницю, а також видачу дозволу на випуск готових препаратів має здійснювати Уповноважена особа із дотриманням умов затвердженого реєстраційного досьє.

8.3 Видачу дозволу на випуск проміжної або готової продукції, використовуваної для програм фракціонування за контрактом з іншою країною, має здійснювати Уповноважена особа на підставі стандартів, узгоджених із замовником, а також відповідно до норм GMP цієї настанови. Якщо такі препарати не призначені для ринків ЄС та України[N], можна не застосовувати вимоги відповідних монографій Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України[N].

---

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

9. Зберігання зразків пулів плазми

Один пул плазми може бути використаний для виробництва декількох серій та/або препаратів. Зразки кожного пулу плазми та відповідні протоколи слід зберігати не менше одного року після закінчення терміну придатності одержаного з цього пулу готового лікарського препарату із найбільшим терміном зберігання.

10. Видалення відходів

Необхідно мати письмові методики для безпечного й документованого зберігання та видалення відходів, одноразових та відбракованих речей (наприклад, контамінованих одиниць, одиниць від інфікованих донорів, а також крові, плазми, проміжної продукції або готових препаратів із терміном придатності, що закінчився).

Доповнення
(довідкове[N])

А) Держави ЄС мають впровадити такі директиви та настанови:

1 – щодо взяття та випробування крові та компонентів крові:

Таблиця 14.1

Директива/настанова	Назва	Сфера застосування
Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council	Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.	У ст. 2 визначені стандарти якості та безпеки щодо взяття та випробування донорської крові та компонентів крові незалежно від їх призначення, а також щодо їх обробки, зберігання та дистрибуції, якщо вони призначені для трансфузії.
Commission Directive 2004/33/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components.	Встановлені положення щодо інформування потенційних донорів та щодо інформації, необхідної від донорів (частини А та В додатка II), щодо критеріїв прийнятності донорів (додаток III), щодо умов зберігання, транспортування та дистрибуції крові та компонентів крові (додаток IV), а також щодо вимог до якості та безпеки крові та компонентів крові (додаток V).
Commission Directive 2005/61/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events.	Встановлено вимоги щодо простежуваності стосовно установ із взяття / випробування крові, донорів, крові і компонентів крові, а також стосовно пункту призначення кожної одиниці, незалежно від її призначення. Крім того, встановлено вимоги до звітності у випадку серйозних побічних ефектів та реакцій.
Commission Directive 2005/62/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments.	Визначено впровадження стандартів системи якості, а також специфікацій, що зазначені у ст. 47 Директиви 2001/83/EC.

2 – щодо взяття плазми та надання даних/інформації щодо плазми для фракціонування до регуляторного органу:

Таблиця 14.2

Директива/настанова	Назва	Сфера застосування
Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council	On the Community code relating to medicinal products for human use.	Ст. 2. Лікарські засоби для людини, призначені для розміщення на ринку держав ЄС (вироблені промисловим способом або виготовлені способом із залученням промислового процесу), у тому числі лікарські препарати, одержувані з донорської крові або плазми.
Commission Directive 2003/63/EC	Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use; Amending the Annex on documentation of medicinal products.	
Commission Directive 2003/94/EC	Laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.	Ст. 1. Принципи та правила належної виробничої практики стосовно лікарських засобів для людини та досліджуваних лікарських засобів для людини.
EU Guidelines on Good Manufacturing Practice		Надає інтерпретацію принципів та правил GMP.
EMEA/CHMP/BWP /3794/03 Rev. 1, 15. Nov. 2006	Guideline on the scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1.	
EMA/CHMP/BWP /548524/2008	Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections.	

В) Інші документи, що стосуються справи:

Таблиця 14.3

Документ	Назва	Сфера застосування
Recommendation № R (95) 15 (Council of Europe)	Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components.	
WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Annex 4 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, № 941)	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation.	Настанова щодо виробництва і контролю донорської плазми для фракціонування та регулювання в цій сфері.
WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Annex 4 in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series, № 961)	WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments.	

Слід користуватися чинними версіями зазначених документів[1].

[1] Рекомендується користуватися документами, зазначеними у цьому доповненні до додатка 14, до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних актів та настанов.

Додаток 15
(обов'язковий)

КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ

Кваліфікація і валідація

Принцип

1 У цьому додатку описані принципи кваліфікації та валідації, застосовні до виробництва лікарських засобів. Згідно з вимогами GMP виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних операцій, що проводяться ними. Значні зміни, що вносяться в технічні засоби, обладнання та процеси, які можуть вплинути на якість продукції, мають пройти валідацію. Для визначення галузі проведення й обсягу валідації слід використовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

Планування валідації

2 Усю діяльність щодо валідації слід планувати. Ключові елементи програми валідації слід чітко визначити та задокументувати в основному плані валідації *(validation master plan* – VMP*)* або відповідних документах.

3 Основний план валідації має бути узагальнюючим документом, лаконічним, точним і чітким.

4 Основний план валідації має містити щонайменше наступну інформацію:

a) політика валідації;

b) організаційна структура діяльності щодо валідації;

c) короткий опис технічних засобів, систем, обладнання та процесів, що підлягають валідації;

d) форма документації; форма, яку слід використовувати для протоколів і звітів;

e) планування та складання графіка;

f) контроль змін;

g) посилання на існуючі документи.

5 У разі великих проектів може виникнути необхідність складання окремих основних планів валідації.

Документація

6 Слід розробити письмовий протокол із вказівками, яким чином буде проведена кваліфікація і валідація. Такий протокол має бути перевірений і затверджений. У протоколі мають бути зазначені критичні етапи та критерії прийнятності.

7 Має бути підготовлений звіт із перехресними посиланнями на протокол кваліфікації і/або валідації, що узагальнює отримані результати та містить ко-

ментарі щодо будь-яких помічених відхилень і висновки, включаючи рекомендовані зміни, необхідні для виправлення недоліків. Будь-які зміни, внесені до плану, наведеному у протоколі, слід документувати з відповідним обгрунтуванням.

8 Після завершення кваліфікації із задовільними результатами слід оформити офіційний письмовий дозвіл для переходу до наступної стадії кваліфікації та валідації.

Кваліфікація

Кваліфікація проекту

9 Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем або обладнання може бути кваліфікація проекту *(Design Qualification* – DQ*)*.

10 Слід довести та задокументувати відповідність проекту вимогам GMP.

Кваліфікація монтажу

11 Кваліфікацію монтажу *(Installation Qualification* – IQ*)* слід проводити для нових або модифікованих технічних засобів, систем і обладнання.

12 Кваліфікація монтажу має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

a) перевірку монтажу обладнання, трубопроводів, допоміжних систем і приладів на відповідність діючим технічним кресленням і специфікаціям;

b) підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації і роботи, а також вимог до технічного обслуговування;

c) вимоги до калібрування;

d) верифікацію матеріалів, використаних в конструкціях.

Кваліфікація функціонування

13 Кваліфікація функціонування *(Operational Qualification* – OQ*)* має відбуватися після кваліфікації монтажу.

14 Кваліфікація функціонування повинна включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

a) випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання;

b) випробування, що включають умову чи ряд умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів, які іноді відносять до умов «найгіршого випадку».

15 Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню методик калібрування, проведення робіт та очищення, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування. Це дозволить офіційно «випустити» технічні засоби, системи й обладнання.

Кваліфікація експлуатаційних властивостей

16 Кваліфікація експлуатаційних властивостей *(Performance Qualification* – PQ*)* має відбуватися після успішного завершення кваліфікації монтажу та кваліфікації функціонування.

17 Кваліфікація експлуатаційних властивостей має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

a) випробування з використанням матеріалів, що застосовують у виробництві, замінників з аналогічними властивостями або моделюючого препарату, розроблені на підставі знань про процес, а також про технічні засоби, системи чи обладнання;

b) випробування, що включають умову або ряд умов, які охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів.

18 Хоча кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) описана як окремий вид діяльності, у деяких випадках доцільно проводити її разом із кваліфікацією функціонування (OQ).

Кваліфікація встановлених (використовуваних) технічних засобів, систем та обладнання

19 Необхідно мати дані, які обгрунтовують і підтверджують робочі параметри та межі для критичних змінних обладнання, що експлуатується. Крім того, слід задокументувати процедури з калібрування, очищення, профілактичного технічного обслуговування та експлуатації, навчання операторів, а також вести протоколи за цими видами діяльності.

Валідація процесу

Загальні положення

20 Вимоги та принципи, стисло викладені в цьому додатку, застосовні до виробництва лікарських форм. Вони поширюються на первинну валідацію нових процесів, подальшу валідацію змінених процесів і ревалідацію.

21 Валідація процесу, як правило, має бути завершена до дистрибуції та продажу лікарського препарату (перспективна валідація). У виняткових випадках, коли така валідація неможлива, може бути потрібно валідувати процеси під час серійного виробництва (супутня валідація). Процеси, які вже проводилися протягом деякого часу, також підлягають валідації (ретроспективна валідація).

22 Технічні засоби, системи й обладнання, що використовуються, мають бути кваліфіковані, а аналітичні методи випробувань – валідовані. Персонал, що бере участь у роботі з валідації, повинен бути відповідним чином навчений.

23 Слід проводити періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином.

Перспективна валідація

24 Перспективна валідація має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

a) короткий опис процесу;

b) коротке зведення критичних етапів процесу, що підлягають дослідженню;

c) перелік обладнання/технічних засобів, що використовуються (включаючи вимірювальне/контролююче/реєструюче обладнання), а також статус їх калібрування;

d) специфікації на готову продукцію при випуску;

e) перелік аналітичних методів, якщо необхідно;

f) пропоновані точки контролю в процесі виробництва та критерії прийнятності;

g) за необхідності додаткові випробування, які слід провести, разом із критеріями прийнятності й аналітичною валідацією;

h) план відбору проб;

i) методи реєстрації та оцінки результатів;

j) функції та обов'язки;

k) пропонований часовий графік.

25 За допомогою встановленого процесу (використовуючи компоненти, що відповідають специфікаціям) можна виготовити ряд серій готової продукції за рутинних умов. Теоретично кількість виконаних виробничих циклів і зроблених спостережень має бути достатньою, щоб дозволити встановити звичайну міру варіації і тенденції, а також забезпечити необхідну кількість даних для оцінки. Звичайно допускається, що для належної валідації процесу достатні три послідовні серії/цикли в межах остаточно узгоджених параметрів.

26 Серії, виготовлені для валідації процесу, мають бути такого ж розміру, що і серії, які плануються для промислового виробництва.

27 Якщо передбачається продаж чи постачання серій, виготовлених при валідації, то умови, за яких вони виготовлені, мають цілком відповідати реєстраційному досьє та вимогам належної виробничої практики, включаючи задовільний результат валідації.

Супутня валідація

28 У виняткових випадках допускається не завершувати програму валідації до початку серійного виробництва.

29 Рішення щодо проведення супутньої валідації має бути обгрунтоване, задокументоване та затверджене уповноваженим персоналом.

30 Вимоги до документації для супутньої валідації є такими ж, як і вимоги, встановлені для перспективної валідації.

Ретроспективна валідація

31 Ретроспективна валідація застосовна лише для добре відпрацьованих процесів і є неприйнятною, якщо недавно були внесені зміни до складу препарату, робочих методик або обладнання.

32 Валідація таких процесів має засновуватися на ретроспективних даних. Необхідним етапом є складання спеціального протоколу та звіту з результатів огляду даних із подальшою видачею висновку та рекомендацій.

33 Джерела даних для такої валідації мають включати (але не обмежуватися ними): протоколи обробки та пакування серії, діаграми контролю процесу, журнали технічного обслуговування, протоколи заміни персоналу, дослідження можливостей процесу, дані про готову продукцію, в тому числі таблиці, що відображають тенденції, а також результати вивчення стабільності при зберіганні.

34 Серії, обрані для ретроспективної валідації, мають бути репрезентативними для всіх серій, виготовлених протягом періоду, що перевіряється, включаючи всі серії, що не відповідають специфікаціям; їх кількість має бути достатньою для доказу постійності процесу. Щоб ретроспективно затвердити процес, можуть знадобитися додаткові випробування архівних зразків для отримання необхідної кількості або необхідного виду даних.

35 При ретроспективній валідації для оцінки постійності процесу, як правило, слід вивчити дані для 10-30 послідовних серій, проте за наявності відповідного обгрунтування кількість досліджуваних серій може бути зменшена.

Валідація очищення

36 Валідацію очищення слід проводити для того, щоб підтвердити ефективність процедури очищення. Обгрунтування вибраних меж для залишків препарату, що переносяться, миючих засобів, а також мікробної контамінації має логічно грунтуватися на властивостях матеріалів, що застосовуються. Межі мають бути такими, щоб їх можна було досягти і перевірити.

37 Для виявлення залишків або забруднювальних речовин слід використовувати валідовані аналітичні методи. Межа виявлення для кожного аналітичного методу має бути достатньою для того, щоб визначити встановлений допустимий рівень залишку або забруднювальної речовини.

38 Як правило, необхідно проводити валідацію лише процедур очищення поверхонь обладнання, що контактують з продукцією. Проте слід приділяти увагу і ділянкам, що не контактують із продукцією. Відрізки часу між використанням і очищенням, а також між очищенням і повторним використанням обладнання мають бути валідовані. Необхідно визначити час і способи очищення.

39 Для процедур очищення, пов'язаних із дуже схожими препаратами та процесами, вважається допустимим вибрати репрезентативний ряд схожих препаратів і процесів. У таких випадках можна провести одне валідаційне дослідження з використанням підходу «найгірший випадок», при якому враховані всі критичні питання.

40 Для доказу того, що спосіб валідований, як правило, слід тричі послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними.

41 Практика «випробовувати доти, доки не буде чисто» не вважається альтернативою валідації очищення.

42 Якщо речовини, що видаляються, є токсичними чи небезпечними, то як виняток замість них можна використати продукти, що моделюють фізико-хімічні властивості таких речовин.

Контроль змін

43 Необхідно мати письмові методики з описом дій, яких слід вжити, якщо передбачається зміна вихідної сировини, компонентів препарату, технологічного обладнання, навколишнього середовища (або дільниці), способу виробництва або методу випробування чи будь-яка інша зміна, яка може вплинути на якість продукції або відтворюваність процесу. Процедури контролю змін мають забезпечити отримання достатньої кількості даних для підтвердження того, що змінений процес дозволяє отримувати продукцію бажаної якості, яка відповідає затвердженим специфікаціям.

44 Усі зміни, які можуть вплинути на якість продукції чи відтворюваність процесу, необхідно вимагати офіційно; вони мають бути задокументовані та затверджені. Необхідно оцінити можливий вплив зміни технічних засобів, систем і обладнання на продукцію, у тому числі провести аналіз ризиків. Слід визначити необхідність і обсяг рекваліфікації і ревалідації.

Ревалідація

45 Слід проводити періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання та процесів, включаючи очищення, для підтвердження, що вони залишаються в тому стані, який був затверджений. Якщо у технічні засоби, системи, обладнання та процеси не було внесено значних змін, то для ревалідації необхідно провести перевірку, що доводить їх відповідність встановленим вимогам.

Додаток 16
(довідковий[N])

СЕРТИФІКАЦІЯ УПОВНОВАЖЕНОЮ ОСОБОЮ ТА ВИПУСК СЕРІЇ

1 Сфера застосування

1.1 У цьому додатку до настанови з належної виробничої практики лікарських засобів (далі – Настанова з GMP) наведені вказівки щодо сертифікації Уповноваженою особою *(Qualified Person* – Q. P.*)* і випуску в межах Європейського Співтовариства *(European Community* – ЕС*)* або Європейської економічної зони *(European Economic Area* – ЕЕА*)* серій лікарських препаратів, на які видана торгова ліцензія, або вироблених для експорту. Відповідні законодавчі вимоги викладені у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС або статті 55 Директиви 2001/82/ЕС.

1.2 Цей додаток, зокрема, поширюється на випадки, коли різні стадії технологічного процесу або випробування серії проведені на різних ділянках або різними виробниками, а також коли серію проміжної або нерозфасованої продукції розділяють на декілька серій готової продукції. Він також поширюється на випуск імпортованих в ЕС/ЕЕА серій незалежно від того, укладено угоду про взаємне визнання між ЄС і третьою країною чи ні. Ця настанова може бути також застосована до досліджуваних лікарських препаратів, на які поширюються інші законодавчі положення і спеціалізовані правила, наведені у додатку 13 до даної настанови з GMP.

1.3 Цей додаток, зрозуміло, не описує всі можливі заходи, прийняття яких допустиме з погляду законодавства. Воно не торкається і дозволу офіційним уповноваженим органом випуску серії, яке може бути специфічне для деяких препаратів крові і імунобіологічних препаратів відповідно до статті 11 (пункт 5.4) і статей 109[*] і 110 Директиви 2001/83/ЕС.

1.4 Основні умови для випуску серії препарату визначені в його торговій ліцензії. Жодне з положень даного додатку не скасовує ці умови.

2 Принцип

2.1 Кожна серія готової продукції перед випуском для продажу або поставки в ЕС/ЕЕА, або для експорту має бути сертифікована Уповноваженою особою на території ЕС/ЕЕА.

2.2 Мета такого регулювання випуску серії – гарантувати:

---

[*] З поправками, внесеними Директивою 2002/98/ЕС Європейського Парламенту і Ради ЄС від 27 січня 2003, що встановлює стандарти якості і безпеки при заборі, випробуванні, обробці, зберіганні і дистрибуції донорської крові і компонентів крові і доповнює Директиву 2001/83/ЕС (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).

• що серія була вироблена і перевірена згідно вимогам торгової ліцензії на даний препарат, принципам і правилам GMP ЄС або належної виробничої практики іншої країни, що визнані еквівалентними за угодою про взаємне визнання, і будь-яким іншим відповідним законодавчим вимогам перед її розміщенням на ринку, і

• що у разі потреби дослідити дефект або відкликати серію можуть бути легко ідентифіковані Уповноважена особа, що сертифікувала серію, і відповідні протоколи.

3 Вступ

3.1 Виробництво серії лікарських препаратів, включаючи випробування з контролю якості, здійснюють по стадіях, які можуть виконуватися на різних дільницях і різними виробниками. Кожна стадія має бути виконана відповідно до торгової ліцензії, що має відношення до справи, згідно з належною виробничою практикою і законодавством відповідної держави ЄС, що повинна враховувати Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском для продажу.

3.2 В умовах промислового виробництва, як правило, одна Уповноважена особа не має нагоди ретельно вивчити кожну стадію виробництва. Отже, Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, може частково довіряти повідомленням і рішенням інших осіб. Заздалегідь Уповноважена особа має упевнитися в обгрунтованості такого довір'я або виходячи з особистого досвіду, або на підставі підтвердження іншими Уповноваженими особами в рамках прийнятої нею системи якості.

3.3 Якщо деякі стадії виробництва здійснюють в третій країні, то все одно діє вимога, згідно з якою виробництво і випробування мають відповідати торговій ліцензії, виробник повинен мати ліцензію відповідно до законів заінтересованої країни, а при виробництві необхідно дотримуватись правил належної виробничої практики, щонайменше, еквівалентних таким в ЄС.

3.4 Деяким словам, що використовуються в цьому додатку, надані конкретні значення, наведені в глосарії.

4 Загальні положення

4.1 Різні стадії виробництва, ввезення, випробувань і зберігання однієї серії готової продукції перед її випуском можуть здійснюватися на різних дільницях. На кожній дільниці має бути одна або декілька ліцензій на виробництво; її повинна обслуговувати, як мінімум, одна Уповноважена особа. Проте належне виробництво конкретної серії продукції, незалежно від числа задіяних дільниць, має знаходитися під загальним контролем Уповноваженої особи, яка сертифікує цю серію готової продукції перед випуском.

4.2 Різні серії продукції можуть бути вироблені або імпортовані і випущені на різних дільницях, розташованих на території ЕС/ЕЕА. Наприклад, як в торговій ліцензії ЄС можуть бути вказані дільниці випуску серій в декількох державах ЄС, так і в національній ліцензії можуть бути вказані декілька діль-

ниць випуску серій. В такій ситуації власник торгової ліцензії і кожної дільниці, затвердженої для випуску серії препарату, має бути здатний ідентифікувати як дільницю, на якій випущена будь-яка конкретна серія, так і Уповноважену особу, відповідальну за сертифікацію цієї серії.

4.3 Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском, може при цьому спиратися на власне знання всіх застосовуваних технічних засобів і процедур, рівня кваліфікації осіб, що мають відношення до справи, а також системи якості, в рамках якої вони працюють. Уповноважена особа може також покладатися на підтвердження відповідності проміжних стадій виробництва, видане однією або декількома Уповноваженими особами в рамках прийнятої нею системи якості.

Таке підтвердження, що видається іншими Уповноваженими особами, має бути документовано з вказівкою, з яких питань видано підтвердження. Вживані для виконання цієї задачі систематичні заходи мають бути вказані в письмовій угоді.

4.4 Завжди, коли Уповноважена особа має намір покладатися на підтвердження, видане іншою Уповноваженою особою, потрібна вищезазначена угода. Необхідно, щоб ця угода в цілому відповідала розділу 7 настанови. Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, повинна гарантувати, що заходи, вказані в угоді, виконуються. Форма такої угоди має відповідати взаємостосункам сторін; наприклад, вона може бути стандартною робочою методикою компанії або офіційним контрактом між різними компаніями, навіть якщо вони входять до тієї самої групи.

4.5 Угода має містити зобов'язання сторони-постачальника нерозфасованої або проміжної продукції повідомляти одержувача (одержувачів) про будь-які відхилення, результати випробувань, що виходять за межі, вказані в специфікації, невідповідності GMP, розслідування, рекламації та інші питання, які повинна брати до уваги Уповноважена особа, відповідальна за сертифікацію серії готової продукції.

4.6 Якщо для реєстрації сертифікації і випуску використовується комп’ютеризована система, слід звернути особливу увагу на вказівки, наведені у додатку 11 до цієї настанови.

4.7 Сертифікацію серії готової продукції на відповідність умовам торгової ліцензії, проведену Уповноваженою особою в ЕС/ЕЕА, немає необхідності повторювати для тієї ж серії за умови, що вона залишиться в межах ЕС/ЕЕА.

4.8 Які б конкретні заходи не були проведені при сертифікації і випуску серій, завжди має бути можливість негайно ідентифікувати і відкликати всі препарати, які могли б представляти небезпеку внаслідок дефекту якості в серії.

5 Випробування серій і випуск препаратів, вироблених в ЕС/ЕЕА

5.1 ***Якщо все виробництво здійснюється на одній ліцензованій дільниці***

Якщо всі стадії технологічного процесу і контролю здійснюються на одній дільниці, то проведення певних перевірок і контрольних операцій може бу-

ти передано іншим особам, але особиста відповідальність за них, як правило, зберігається за Уповноваженою особою цієї дільниці, яка сертифікує серію готової продукції в рамках певної системи якості. Проте Уповноважена особа може брати до уваги також підтвердження відносно проміжних стадій, видане іншими Уповноваженими особами на дільниці, які несуть відповідальність за ці стадії.

5.2 ***Різні стадії виробництва здійснюються на різних дільницях тієї ж самої компанії***

Якщо різні стадії виробництва серії здійснюються на різних дільницях тієї самої компанії (незалежно від того, чи поширюється на них одна ліцензія на виробництво чи ні), Уповноважена особа повинна нести відповідальність за кожну стадію. Сертифікацію серії готової продукції має проводити Уповноважена особа власника торгової ліцензії, відповідальна за випуск серії на ринок, яка може нести персональну відповідальність за всі стадії або враховувати підтвердження відносно початкових стадій, видане Уповноваженими особами, відповідальними за ці стадії.

5.3 ***Деякі проміжні стадії виробництва здійснює за контрактом інша компанія***

Одна або декілька проміжних стадій технологічного процесу і контролю можуть бути передані за контрактом власнику ліцензії на виробництво в іншій компанії. Уповноважена особа замовника може враховувати підтвердження відповідної стадії, видане Уповноваженою особою виконавця, проте вона несе відповідальність за гарантію того, що дана робота проведена відповідно до умов письмової угоди. Серія готової продукції має бути сертифікована Уповноваженою особою власника ліцензії на виробництво, відповідальною за випуск серії на ринок.

5.4 ***Декілька серій готової продукції, що випускаються за однією торговою ліцензією, комплектуються з серії нерозфасованої продукції на різних дільницях. Це відбувається, наприклад, у разі національної торгової ліцензії, якщо всі дільниці з комплектації знаходяться на території однієї держави ЄС, або у разі торгової ліцензії ЄС, якщо дільниці знаходяться в декількох державах ЄС.***

5.4.1 Один з варіантів вибору для Уповноваженої особи власника торгової ліцензії, який виробляє серію нерозфасованої продукції – сертифікувати всі серії готової продукції перед випуском на ринок. При цьому вона може або нести персональну відповідальність за всі стадії виробництва, або враховувати підтвердження відносно стадії комплектації, видане Уповноваженими особами дільниць з комплектації.

5.4.2 Інший варіант вибору – сертифікація кожної серії готової продукції перед випуском на ринок має бути проведена Уповноваженою особою виробника, який виконував завершальну операцію комплектації. При цьому така

Уповноважена особа може або нести персональну відповідальність за всі стадії виробництва, або враховувати підтвердження відносно серії нерозфасованої продукції, видане Уповноваженою особою виробника серії нерозфасованої продукції.

5.4.3 В усіх випадках комплектації на різних дільницях за однією торговою ліцензією має бути одна особа, як правило, Уповноважена особа виробника серії нерозфасованої продукції, яка несе загальну відповідальність за всі випущені серії готової продукції, одержані з однієї серії нерозфасованої продукції. Така особа зобов'язана бути обізнаною щодо будь-яких проблем, пов'язаних з якістю всіх серій готової продукції, і координувати здійснення всіх необхідних заходів, що вживають у зв'язку з наявністю проблеми відносно серії нерозфасованої продукції.

Хоча номери серій нерозфасованої і готової продукції необов'язково мають співпадати, необхідно задокументувати зв'язок між двома номерами, щоб можна було забезпечити простежуваність при аудиті.

5.5 ***Декілька серій готової продукції, що випускаються за різними торговими ліцензіями, комплектуються з серії нерозфасованої продукції на різних дільницях. Це відбувається, наприклад, коли транснаціональна організація є власником національних торгових ліцензій на препарат в декількох державах ЄС або виробник препаратів-генериків придбає нерозфасовані препарати, комплектує і випускає їх в продаж за своєю власною торговою ліцензією.***

5.5.1 Уповноважена особа виробника, що здійснює комплектацію, яка сертифікує серію готової продукції, може або нести персональну відповідальність за всі стадії виробництва, або враховувати підтвердження відносно серії нерозфасованої продукції, видане Уповноваженою особою виробника нерозфасованої продукції.

5.5.2 Про будь-яку проблему, встановлену відносно будь-якої з серій готової продукції, причиною якої може бути серія нерозфасованої продукції, слід повідомляти Уповноважену особу, відповідальну за видачу підтвердження відносно серії нерозфасованої продукції, яка повинна потім вжити будь-які необхідні заходи відносно всіх серій готової продукції, вироблених з «сумнівної» серії нерозфасованої продукції. Такі заходи мають бути визначені в письмовій угоді.

5.6 ***Серія готової продукції придбана і випущена на ринок власником ліцензії на виробництво відповідно до його власної торгової ліцензії. Це відбувається, наприклад, якщо компанія, що постачає препарати-генерики, є власником торгової ліцензії на препарати, вироблені іншою компанією, закупляє готову продукцію, яка не була сертифікована за її торговою ліцензією, і випускає їх потім за власною ліцензією на виробництво відповідно до власної торгової ліцензії.***

У такій ситуації Уповноважена особа покупця повинна сертифікувати серію готової продукції перед випуском. При цьому вона може або нести персональну відповідальність за всі стадії виробництва, або враховувати підтвердження відносно серії, видане Уповноваженою особою виробника-продавця.

5.7 ***Лабораторія з контролю якості і виробнича дільниця ліцензовані відносно до різних ліцензій на виробництво.***

Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, може або нести персональну відповідальність за лабораторні випробування, або враховувати підтвердження відносно випробувань, видане іншою Уповноваженою особою. Інша лабораторія і інша Уповноважена особа необов'язково мають знаходитися в тій самій державі ЄС, що і власник ліцензії на виробництво, який випускає серію. За відсутності такого підтвердження Уповноважена особа зобов'язана чітко знати функції лабораторії та її методики, що мають відношення до готової продукції, яка сертифікується.

6 Випробування серій і випуск препаратів, імпортованих з третьої країни

6.1 ***Загальні положення***

6.1.1 Імпорт готової продукції має здійснюватися імпортером (див. визначення в глосарії до цього додатка).

6.1.2 Кожна серія імпортованої готової продукції підлягає сертифікації Уповноваженою особою імпортера перед випуском в продаж в ЕС/ЕЕА.

6.1.3 Якщо між ЄС і третьою країною відсутня угода про взаємне визнання (див. розділ 7 цього додатка), то зразки з кожної серії мають бути випробувані в ЕС/ЕЕА перед сертифікацією серії готової продукції Уповноваженою особою. Імпорт і випробування не обов'язково мають здійснюватися в тій самій державі ЄС.

6.1.4 Відповідні вказівки цього розділу слід застосовувати також при імпорті продукції, вироблюваної частинами.

6.2 ***Імпортується вся серія або перша частина серії лікарського препарату***

Серія або частина серії має бути сертифікована Уповноваженою особою імпортера перед випуском. Така Уповноважена особа може враховувати підтвердження відносно перевірки, відбору проб або випробувань імпортованої серії, яке видане Уповноваженою особою іншого власника ліцензії на виробництво (тобто, в ЕС/ЕЕА).

6.3 ***Частина серії готової продукції імпортується після того, як інша частина тієї самої серії була раніше імпортована на ту саму або на іншу дільницю***

6.3.1 Уповноважена особа імпортера, який одержує наступну частину серії, може враховувати випробування і сертифікацію Уповноваженою особою

першої частини серії. При цьому Уповноважена особа має гарантувати на підставі відповідних підтверджуючих даних, що обидві частини дійсно належать до тієї самої серії, що наступна частина транспортувалася за тих же умов, що і перша частина, і що випробувані зразки є репрезентативними для серії в цілому.

6.3.2 Умови параграфа 6.3.1 з найбільшою ймовірністю будуть виконані, якщо виробник з третьої країни і імпортер (імпортери) в ЕС/ЕЕА належать до тієї самої організації, яка функціонує відповідно до корпоративної системи забезпечення якості. Якщо Уповноважена особа не може гарантувати дотримання умов параграфа 6.3.1, то з кожною частиною серії слід поступати як з окремою серією.

6.3.3 Якщо різні частини серії випускаються за тією самою торговою ліцензією, то одна особа, як правило, Уповноважена особа імпортера першої частини серії, має нести загальну відповідальність за забезпечення ведення протоколів імпортування всіх частин серії і за дослідження дистрибуції всіх частин серії в ЕС/ЕЕА. Така особа повинна бути обізнана щодо всіх повідомлених проблем, пов'язаних з якістю будь-якої частини серії, і зобов'язана координувати будь-які необхідні дії, що стосуються таких проблем і їх рішення.

Це положення має бути гарантовано письмовою угодою між всіма імпортерами.

6.4 ***Місце відбору проб для випробувань в ЕС/ЕЕА***

6.4.1 Проби мають бути репрезентативні для серії і випробувані в ЕС/ЕЕА. Щоб проби були репрезентативні для серії, переважно відібрати декілька проб під час процесу, здійснюваного в третій країні. Наприклад, проби для випробувань на стерильність краще всього відбирати протягом всієї операції з наповнення. Проте для того, щоб проби були репрезентативні для серії після зберігання і транспортування, деякі з них слід відбирати також після отримання серії в ЕС/ЕЕА.

6.4.2 Якщо які-небудь проби відібрані в третій країні, то їх слід або перевозити за тих же умов, що і всю серію продукції, яку вони представляють, або, якщо їх пересилають окремо, необхідно довести, що проби все ще репрезентативні для серії, наприклад, за допомогою визначення умов зберігання і поставки і здійснення контролю за ними. Якщо Уповноважена особа має намір покладатися на результати випробувань проб, відібраних в третій країні, то це має бути технічно обгрунтовано.

7 Випробування серій і випуск препаратів, імпортованих з третьої країни, з якою ЄС має угоду про взаємне визнання

7.1 Якщо в угоді не вказано інакше, то угода про взаємне визнання не виключає вимоги про сертифікацію Уповноваженою особою в ЕС/ЕЕА серії продукції перед випуском для продажу або поставки в межах ЕС/ЕЕА. Проте згідно докладним положенням конкретної угоди Уповноважена особа імпортера може покластися на підтвердження виробника щодо того, що серія вироблена і випробувана відповідно до торгової ліцензії і GMP третьої країни і немає необ-

хідності повторювати випробування в повному обсязі. Уповноважена особа може сертифікувати серію для випуску, якщо вона задоволена таким підтвердженням і переконана в тому, що транспортування серії здійснювалося при дотриманні необхідних умов, а її отримання і зберігання імпортером в ЕС/ЕЕА відповідає положенням розділу 8.

7.2 Інші процедури, у тому числі процедури отримання і сертифікації частин серій в різні моменти часу та/або на різних дільницях, мають бути такими, як описано в розділі 6.

8 Звичайні обов'язки Уповноваженої особи

8.1 Перед сертифікацією серії до її випуску Уповноважена особа, керуючись наведеними вище положеннями, зобов'язана переконатися в дотриманні, як мінімум, таких вимог:

a) серія продукції і її виробництво відповідають положенням торгової ліцензії (включаючи ліцензію, що потрібна для імпорту, коли це необхідно);

b) виробництво здійснюється відповідно до належної виробничої практики або, у разі серії, імпортованої з третьої країни, – відповідно до норм належної виробничої практики, щонайменше, еквівалентних GMP ЄС;

c) основні процеси виробництва і випробувань валідовані; враховані реальні умови технологічного процесу і виробничі протоколи;

d) будь-які відхилення або заплановані зміни в технологічному процесі або контролі якості санкціоновані відповідальними особами відповідно до певної системи. Про будь-які зміни, що вимагають внесення зміни в торгову ліцензію або ліцензію на виробництво, повідомлений відповідний уповноважений орган і одержано його дозвіл на внесення такої зміни;

e) всі необхідні перевірки і випробування були виконані, включаючи будь-який додатковий відбір проб, інспекцію, випробування або перевірки, обумовлені відхиленнями або плановими змінами;

f) вся необхідна документація про виробництво і контроль якості складена і затверджена уповноваженим персоналом;

g) всі аудити проведені відповідно до вимог системи забезпечення якості;

h) крім того, Уповноважена особа має враховувати всі інші відомі їй чинники, що мають відношення до якості серії.

Уповноважена особа може мати додаткові обов'язки згідно національному законодавству або адміністративним процедурам.

8.2 Уповноважена особа, яка підтверджує відповідність проміжної стадії виробництва, як описано в параграфі 4.3, має такі ж вказані вище обов'язки щодо цієї стадії, якщо в угоді між Уповноваженими особами не встановлене інше.

8.3 Уповноважена особа зобов'язана актуалізувати свої знання і досвід з огляду на досягнення науково-технічного прогресу і враховувати зміни в управлінні якістю, що мають відношення до продукції, яку вона має сертифікувати.

8.4 Якщо Уповноваженій особі потрібно сертифікувати серію продукції, тип якої є для неї незнайомим (наприклад, в зв'язку з тим що виробник, на яко-

го працює Уповноважена особа, ввів новий асортимент продукції, або така особа стала працювати на іншого виробника), то вона повинна, перш за все, гарантувати, що володіє відповідними знаннями і досвідом, необхідними для виконання цього обов'язку.

Відповідно до національних вимог на Уповноважену особу може бути покладений обов'язок повідомляти уповноважені органи про таку зміну; це може потребувати оновлення ліцензії.

9 Глосарій

Певні слова і словосполучення в цьому додатку використовуються в певних значеннях, вказаних нижче. Також слід звертатися до глосарію в основній частині настанови.

Серія нерозфасованої продукції *(bulk production batch)*

Серія продукції, розмір якої вказаний в заявці на отримання торгової ліцензії, або яка готова до розфасовки в контейнери, або знаходиться в індивідуальних контейнерах і готова для комплектації остаточних паковань. (Серія нерозфасованої продукції може, наприклад, складатися з великої кількості препарату в рідкій формі, одиниць твердих лікарських форм, таких, як таблетки або капсули, або заповнених ампул).

Сертифікація серії готової продукції *(certification of the finished product batch)*

Посвідчення Уповноваженою особою в реєстрі або рівноцінному документі, як встановлено в статті 51 Директиви 2001/83/ЕС і статті 55 Директиви 2001/82/ЕС, перед випуском серії для продажу або дистрибуції.

Підтвердження *(confirmation)*

Заява, підписана на основі письмової домовленості з Уповноваженою особою, відповідальною за сертифікацію серії готової продукції перед випуском, про те, що процес було проведено згідно з GMP і відповідною торговою ліцензією. Слова «підтверджувати» («confirm») і «підтверджений» («confirmed») мають таке ж значення.

Серія готової продукції *(finished product batch)*

Визначення серії готової продукції (при контролі готової продукції) наведено в частині 1, модулі 3, пункті 3.2.2.5 Директиви 2001/83/ЕС* і в частині 2, розділі F 1 Директиви 2001/82/ЕС. В контексті цього додатку цей термін, зокрема, означає серію препарату в його остаточному пакованні для випуску в продаж.

Імпортер *(importer)*

Власник ліцензії на імпорт лікарських препаратів з третіх країн, що потрібна згідно статті 40.3 Директиви 2001/83/ЕС і статті 44.3 Директиви 2001/82/ЕС.

Угода про взаємне визнання *(mutual recognition agreement* – MRA*)*

---

* З поправками, внесеними Директивою 2003/63/ЕС від 25 червня 2003, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС щодо збірки правил Співтовариства стосовно лікарських засобів для людини (OJ L 159, 27.06.2003, p. 46).

«Відповідна угода» між ЄС і третьою країною-експортером, зазначена в статті 51(2) Директиви 2001/83/ЕС і статті 55(2) Директиви 2001/82/ЕС.

Уповноважена особа *(qualified person)*

Особа, зазначена в статті 48 Директиви 2001/83/ЕС і статті 52 Директиви 2001/82/ЕС.

Додаток 17
(обов'язковий)

ВИПУСК ЗА ПАРАМЕТРАМИ

1 Принцип

1.1 Визначення терміну «випуск за параметрами» *(«Parametric Release»)*, що використовується в цьому додатку, засноване на визначенні, запропонованому Європейською організацією з якості *(European Organization for Quality)*: «Система випуску, яка дає гарантію, що продукція має необхідну якість, на підставі інформації, отриманої під час виробничого процесу, а також на підставі відповідності певним вимогам GMP, що стосуються випуску за параметрами».

1.2 Випуск за параметрами має відповідати основним вимогам GMP, відповідним додаткам і викладеним нижче правилам.

2 Випуск за параметрами

2.1 Визнано, що всеосяжний комплекс випробувань і контрольних операцій, що проводяться в процесі виробництва, може забезпечити більшу гарантію відповідності готової продукції специфікації, ніж випробування готової продукції.

2.2 Випуск за параметрами може бути санкціонований щодо деяких спеціальних параметрів як альтернатива рутинному випробуванню готової продукції. Санкціонувати випуск за параметрами, відмовляти в ньому чи анулювати дозвіл повинні спільно особи, які відповідають за оцінку продукції, разом з інспекторами з GMP.

3 Випуск за параметрами для стерильної продукції

3.1 У цьому додатку розглядається лише та сторона випуску за параметрами, яка стосується рутинного випуску готової продукції без проведення випробування на стерильність. Виключення випробування на стерильність є обгрунтованим лише за наявності даних, які доводять, що досягнуті заздалегідь визначені валідовані умови стерилізації.

3.2 Випробування на стерильність дає можливість виявити лише значні порушення в системі гарантування стерильності, що обумовлено статистичними обмеженнями методу.

3.3 Випуск за параметрами може бути санкціонований, якщо дані, які доводять правильність обробки серії, самі по собі дають достатню гарантію того, що розроблений і валідований для забезпечення стерильності продукції процес справді був здійснений.

3.4 На сьогодні випуск за параметрами може бути затверджений лише для препаратів, що піддають кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакованні.

3.5 Для випуску за параметрами можуть бути розглянуті методи стерилізації, що передбачають відповідно до вимог Європейської Фармакопеї або Державної Фармакопеї України або іншої відповідної фармакопеї[N] використання пари, сухого жару та іонізуючого випромінювання.

3.6 Малоймовірно, щоб випуск за параметрами міг бути визнаний придатним для абсолютно нового препарату, оскільки частину критеріїв прийнятності мають складати задовільні результати випробувань на стерильність протягом певного періоду. Можливі випадки, коли дані випробування на стерильність, вже наявні для інших препаратів, можна вважати достатніми для нового препарату, в який внесена лише незначна зміна з точки зору гарантії стерильності.

3.7 Слід проаналізувати систему гарантування стерильності, зосередивши увагу на оцінці ризику випуску продукції, що не стерилізована.

3.8 Попередній досвід виробництва має свідчити про належне дотримання виробником вимог GMP.

3.9 При оцінці відповідності вимогам GMP слід брати до уваги попередній досвід виробництва препаратів, які виявилися не стерильними, а також результати випробувань на стерильність препарату, що розглядається, разом із даними про препарати, що обробляються відповідно до тієї ж або аналогічної системи гарантування стерильності.

3.10 На дільниці виробництва та стерилізації, як правило, мають бути кваліфікований інженер, який має досвід роботи, пов’язаної із забезпеченням стерильності, та кваліфікований мікробіолог.

3.11 Відповідна розробка препарату та первинна валідація мають гарантувати, що за будь-яких умов цілісність системи буде збережена.

3.12 Система контролю змін має передбачати їх аналіз персоналом із забезпечення стерильності.

3.13 Має бути система контролю мікробіологічної контамінації препарату перед стерилізацією.

3.14 Слід виключити можливість плутанини між продукцією, що зазнала стерилізації, та нестерилізованою продукцією. Така гарантія може бути забезпечена за допомогою фізичного розподілу або валідованих електронних систем.

3.15 Протоколи стерилізації слід перевіряти на відповідність специфікації за допомогою не менш ніж двох незалежних систем контролю. Такий контроль можуть здійснювати дві людини або можна також використовувати валідовану комп'ютерну систему із залученням однієї людини.

3.16 Перед випуском кожної серії препарату слід додатково підтвердити, що:

– виконані всі планові роботи з технічного обслуговування і рутинні перевірки використовуваного стерилізатора;

– усі роботи з ремонту та модифікації затверджені інженером із забезпечення стерильності та мікробіологом;

– уся апаратура була прокаліброваа;

– стерилізатор на поточний момент валідований щодо даного завантаження для обробки продукції.

3.17 Якщо виданий дозвіл на випуск за параметрами, рішення про випуск або відбракування серії мають грунтуватись на затверджених специфікаціях. Невідповідність специфікації для випуску за параметрами не можна визнати не дійсною при успішному випробуванні на стерильність.

Додаток 19
(обов'язковий)

КОНТРОЛЬНІ ТА АРХІВНІ ЗРАЗКИ

1 Сфера застосування

1.1 Цей додаток до настанови з належної виробничої практики лікарських засобів (цієї Настанови з GMP) надає керівні вказівки щодо відбору і зберігання контрольних зразків вихідної сировини, пакувальних матеріалів або готової продукції і архівних зразків готової продукції.

1.2 Спеціальні вимоги відносно досліджуваних лікарських засобів представлені в додатку 13 до цієї настанови.

1.3 Цей додаток також містить керівні вказівки щодо відбору архівних зразків лікарських засобів, що паралельно імпортують/постачають.

2 Принцип

2.1 Зразки зберігають з двома цілями; по-перше, щоб забезпечити зразок для аналітичних випробувань, і, по-друге, щоб забезпечити зразок повністю готової продукції. Зразки, таким чином, можуть бути поділені на дві категорії:

Контрольний зразок (Reference sample): зразок з серії вихідної сировини, пакувального матеріалу або готової продукції, який зберігають з метою аналізу при необхідності, що виникає протягом терміну зберігання серії, якої це стосується. Якщо дозволяє стабільність, слід зберігати контрольні зразки з критичних проміжних стадій (наприклад тих, що потребують аналітичних випробувань і видачі дозволу на випуск) або проміжних продуктів, які поставляють за межі контролю виробника.

Архівний зразок (Retention sample): зразок повністю упакованої одиниці з серії готової продукції. Його зберігають в цілях ідентифікації. Наприклад, протягом терміну зберігання серії, якої це стосується, може знадобитися показ зразка або паковання, маркування, листка-вкладиша (інструкції для медичного застосування[N]), номера серії, дати закінчення терміну придатності. Можуть бути виняткові обставини, коли ця вимога може бути дотримана без зберігання дублікатів зразків, наприклад, якщо невеликі серії упаковують для різних ринків або при виробництві дуже дорогих лікарських засобів.

Для готової продукції у багатьох випадках контрольні та архівні зразки будуть представлені однаково, тобто, як повністю упаковані одиниці. В таких випадках контрольні та архівні зразки слід розглядати як взаємозамінні.

2.2 У виробника, імпортера або на дільниці з видачі дозволу на випуск серії (як визначено в розділах 7 і 8 цього додатка) мають зберігатися контрольні та/або архівні зразки від кожної серії готової продукції, а у виробника – контрольні зразки від кожної серії вихідної сировини (окрім винятків – див. п. 3.2 цього додатка) та/або проміжної продукції. На кожній дільниці з пакування слід зберігати контрольні зразки від кожної серії первинних пакувальних матеріалів

і друкованих матеріалів. Може бути прийнятною наявність друкованих матеріалів як частини контрольних та/або архівних зразків готової продукції.

2.3 Контрольні та/або архівні зразки є частиною протоколу серії готової продукції або вихідної сировини і можуть бути оцінені у випадку, наприклад, рекламацій щодо якості лікарської форми, запитів щодо відповідності реєстраційному досьє, запитів з приводу маркування/паковання або звіту з фармаконадзору.

2.4 Слід зберігати протоколи простежуваності зразків; вони мають бути доступні для огляду компетентними уповноваженими органами.

3 Тривалість зберігання

3.1 Контрольні та архівні зразки від кожної серії готової продукції слід зберігати щонайменше один рік після закінчення терміну придатності. Контрольний зразок має бути упакований в його первинне паковання або в паковання з того ж матеріалу, що і первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

3.2 За винятком випадків, коли чинним законодавством України передбачений більш тривалий термін, зразки вихідної сировини (окрім розчинників, газів або води, використовуваних у виробничому процесі) слід зберігати щонайменше два роки після випуску препарату. Цей період може бути скорочений, якщо термін стабільності матеріалу (речовини), як вказано у відповідній специфікації, менший. Пакувальні матеріали слід зберігати протягом терміну зберігання готової продукції, якої це стосується.

4 Кількість контрольних та архівних зразків

4.1 Контрольний зразок має бути достатнього розміру, який дозволяє проведення щонайменше двох повних аналітичних досліджень серії відповідно до документів реєстраційного досьє, оцінених і затверджених відповідним компетентним органом/органами. Якщо необхідний такий аналіз, то кожний раз при проведенні аналітичних випробувань слід використовувати нерозкриті паковання. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обгрунтовано і узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

4.2 Необхідно виконувати чинні вимоги щодо кількості контрольних зразків і, при необхідності, архівних зразків.

4.3 Контрольні зразки мають бути репрезентативними для серії вихідної сировини, проміжної продукції або готової продукції, з якої вони відібрані. Також можуть бути відібрані інші зразки для контролю самих напружених етапів процесу (наприклад, початку або кінця процесу). Якщо серію пакують за допомогою двох або більше окремих операцій з пакування, щонайменше, по одному архівному зразку має бути відібрано на кожній окремій пакувальній операції. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обгрунтовано і узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

4.4 Необхідно забезпечити, щоб всі необхідні аналітичні матеріали і обладнання були в наявності (або були легко доступні) для проведення всіх наве-

дених в специфікації випробувань ще один рік після закінчення терміну придатності останньої виробленої серії.

5 Умови зберігання

5.1 Зберігати контрольні зразки готової продукції і діючих речовин слід відповідно до чинної версії настанови «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (Додаток 1 «Декларування умов зберігання»).

5.2 Умови зберігання мають відповідати реєстраційному досьє (наприклад, зберігання при низькій температурі, якщо необхідно).

6 Письмові угоди

6.1 Якщо власник реєстраційного посвідчення не є одночасно юридичною особою, що представляє дільницю (дільниці), відповідальну(і) за випуск серії в Україні, обов'язок по відбору і зберіганню контрольних/архівних зразків має бути визначений в письмовій угоді між двома сторонами відповідно до розділу 7 частини 1 цієї настанови з належної виробничої практики. Це також стосується випадків, коли будь-яка діяльність з виробництва або випуску серії проводиться не на тій дільниці, що несе загальну відповідальність за серію на ринку України; в письмовій угоді мають бути визначені домовленості між кожною з дільниць щодо відбору і зберігання контрольних та архівних зразків.

6.2 Уповноважена особа, яка сертифікує серію для продажу, повинна гарантувати, що всі відповідні контрольні та архівні зразки доступні протягом відповідного часу. При необхідності всі угоди відносно такого доступу мають бути визначені в письмовій угоді.

6.3 Якщо більше однієї дільниці бере участь у виробництві готової продукції, наявність письмових угод є ключовою умовою для управління відбором і розташуванням контрольних та архівних зразків.

7 Контрольні зразки – загальні положення

7.1 Контрольні зразки існують в цілях аналізу, отже, вони мають бути легко доступні для лабораторії з валідованою методологією. Для вихідної сировини, що використовується для вироблених в Україні лікарських засобів, таким місцем зберігання зразків є початкова дільниця виробництва готової продукції. Для готових препаратів, вироблених в Україні, це є початкова дільниця виробництва.

7.2 Для готової продукції, виробленої в інших країнах:

7.2.1 Якщо є діюча угода про взаємне визнання (MRA), контрольні зразки можуть бути відібрані і зберігатися на дільниці виробника. Це має бути визначено в письмовій угоді (як вказано вище в розділі 6 цього додатка) між імпортером/дільницею з випуску серії і виробником, розташованим поза Україною.

7.2.2 Якщо не існує діючої угоди про взаємне визнання (MRA), контрольні зразки готових лікарських засобів слід відбирати і зберігати у уповноваженого виробника, розташованого в Україні. Ці зразки слід відбирати відповідно до

письмової угоди (угод) між всіма сторонами, що мають відношення до справи. Ці зразки слід, переважно, зберігати в тому місці, де здійснюють випробування імпортованої продукції.

7.2.3 Контрольні зразки вихідної сировини і пакувальних матеріалів слід зберігати на тій ділянці, на якій вони використовуються при виробництві лікарського препарату.

8 Архівні зразки – загальні положення

8.1 Архівні зразки мають представляти серію готових лікарських засобів в тому вигляді, в якому вони постачаються дистриб'юторами в Україну і можуть знадобитися для аналізу з метою підтвердження не-техничних характеристик для відповідності реєстраційному досьє або законодавчим положенням України. Отже, архівні зразки у будь-якому випадку мають знаходитися в Україні. Їх бажано зберігати на дільниці, де знаходиться Уповноважена особа, що сертифікує серію готової продукції.

8.2 Відповідно до п. 8.1 (див. вище), якщо є діюча угода про взаємне визнання (MRA) і контрольні зразки зберігаються у виробника, що знаходиться в країні поза Україною (див. п. 7.2.2 вище), окремі архівні зразки мають зберігатися в Україні згідно з чинним законодавством[N].

8.3 Архівні зразки слід зберігати в приміщеннях ліцензованого виробника з метою забезпечення швидкого доступу компетентного уповноваженого органу.

8.4 Якщо більш однієї виробничої дільниці в Україні беруть участь у виробництві/імпорті/пакуванні/випробуванні/видачі дозволу на випуск серії відповідного препарату, відповідальність за відбір і зберігання архівних зразків має бути визначена в письмовій(их) угоді(ах) між всіма сторонами, що беруть у цьому участь.

9 Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/постачають

9.1 Якщо вторинне паковання не розкривають, необхідно зберігати тільки пакувальний матеріал, оскільки ризику переплутування продукції не існує, або він незначний.

9.2 Якщо вторинне паковання розкривають, наприклад, для заміни картонної пачки або листка-вкладиша (інструкції для медичного застосування[N]), один контрольний зразок, що містить препарат, має бути відібраний після операції з пакування, оскільки існує ризик переплутування продукції під час процесу комплектування. Важливо мати нагоду швидко встановити, хто відповідальний у разі переплутування (початковий виробник або пакувальник препаратів, що паралельно імпортують), що може вплинути на масштаб відкликання продукції у такому випадку.

10 Контрольні та архівні зразки у разі припинення роботи виробника

10.1 Якщо виробник припиняє роботу, а ліцензія на виробництво припиняє дію, анулюється або припиняє існування, можливо, що на ринку залишаться багато серій лікарських засобів, виготовлених цим виробником, з терміном придатності, який ще не минув. Для тих серій, що залишаються на ринку, виробник повинен скласти детальні угоди для передачі контрольних та архівних зразків (а також відповідної документації з GMP) на уповноважену дільницю зі зберігання. Виробник має задовольнити компетентний уповноважений орган стосовно того, що угоди щодо зберігання є задовільними, а зразки, за необхідності, можуть бути легко доступні і проаналізовані.

10.2 Якщо виробника немає на місці для складання необхідних угод, це може бути делеговано іншому виробнику. Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за таке делегування і за надання всієї необхідної інформації до компетентного уповноваженого органу. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен консультуватися з компетентним уповноваженим органом України, на ринку якій знаходиться серія з неминулим терміном придатності, щодо придатності пропонованих угод відносно зберігання контрольних та архівних зразків.

10.3 Ці вимоги застосовні також у разі припинення роботи виробника, що знаходиться поза Україною. В таких випадках імпортер несе особливу відповідальність за забезпечення того, що задовільні угоди мають місце і що проведені консультації з компетентним(и) уповноваженим(и) органом/органами.

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ*

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами, прийнятими гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичної промисловості України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться, позначено іншим шрифтом та літерою N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів», а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення»;

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Познаки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін та доповнень» і «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів»; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GMP ЄС;

– усі терміни та визначення понять (крім термінів, наведених в додатку 16 та документах частини III Настанови з GMP ЄС) приведено за абеткою у розділі «Терміни та визначення понять»; спочатку за абеткою наведені терміни, що містяться у глосаріях до частини I та деяких додатків Настанови з GMP ЄС, а також деякі терміни з інших документів; при цьому, за необхідністю, у примітках до окремих термінів зазначено додаток, якого стосується цей термін; потім окремо за абеткою наведені терміни, що містяться у глосарії до частини II Настанови з GMP ЄС. У п. 1 розділу «Терміни та визначення понять» спочатку за абеткою наведені терміни українською мовою, а за ними два терміна «ex vivo» та «in vivo» латиною;

– у цій настанові по всьому тексту (крім передмови до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», інформаційних матеріалів у додатку 13 і додатка 16) замінили деякі слова і вирази, наприклад, «Member States» («країни-учасниці»), «EC/EEA» («Європейське Співтовариство / Європейська економічна зона»), «EEA», «EC» або «EU» («Європейський Союз») замінили на «Україна»; «Marketing Authorisa-

* Див. також розділ «Національний вступ».

tion» («торгова ліцензія») – на «реєстраційне досьє» або «реєстраційне посвідчення» залежно від контексту, «Clinical Trial Authorisation» («досьє клінічних випробувань») – на «досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань» і т. ін.;

– у цій настанові поряд з посиланнями на європейські документи, документи ICH і стандарти EN/ISO або замість них наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні. Наприклад, замість посилань на Настанову ICH Q10 наведені посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011, замість «Європейська Фармакопея» зазначено «Європейська Фармакопея або Державна Фармакопея України, або інша відповідна фармакопея». Це обумовлено тим, що Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю, а встановлені в ній додаткові національні вимоги жорсткіші. Під словами «інша відповідна фармакопея» мається на увазі фармакопея держави ЄС або Фармакопея США;

– оскільки слово «контейнер» в Настанові з GMP ЄС залежно від контексту має різні значення (первинне паковання, тара, ємність, що контактує з медичним газом, і т. ін.), то при необхідності після слова «контейнер» в дужках давали відповідне пояснення або слово «контейнер» замінювали на інший відповідний термін. Наприклад, в п. 5.32 частини 1 вказано: «... матеріали точно зважені чи відміряні в чисті і належним чином марковані контейнери (тару)»; в п. 9.20-9.22, п. 9.31, п. 11.52 частини 2: «контейнери (паковання)»;

– при посиланні на який-небудь пункт та/або розділ цієї настанови зазначали номер правила і додатково номер частини або додатка. Наприклад, в п. 5.29 Настанови з GMP ЄС вказано: («see Chapter 5, item 13»); в цій настанові зазначено: «(див. п. 5.13 частини 1 цієї настанови)».

Повний перелік редакційних змін і доповнень з обгрунтуванням, при необхідності, наведено нижче.

<u>Розділ «Терміни і визначення понять»</u>:

– при визначенні терміна «якість» в виносці додатково наведено визначення цього терміна з документа ICH Q6A;

- при визначенні терміна «виробник» замість посилання на статтю 40 Директиви 2001/83/ЕС наведено відповідне положення цієї статті;

- додатково зазначено, що термін «активний фармацевтичний інгредієнт» є синонімом терміна «діюча речовина» *(«active substance»)*;

- у визначенні терміна «радіоактивний лікарський засіб; радіофармацевтичний препарат» *(«radiopharmaceutical»)* вилучено посилання на статтю 1(6) Директиви 2001/83/ЕС;

- у визначенні терміна «приготування» *(«preparation»)*, що стосується додатка 3 до цієї настанови, замість слів «згідно з національною ліцензією» зазначено «згідно з чинним законодавством України»;

- у визначенні терміна «Уповноважена особа» *(«Qualified person – QP»)*, зазначеного у додатку 3 до цієї настанови, замість посилання на Директиви

2001/83/ЕС та 2001/82/ЕС, а також додаток 16 тома 4 Eudralex наведено посилання на розділ 2 частини 1 цієї настанови та додаток 16 до неї;

- у визначенні терміна «медичний газ», що стосується додатка 6, при згадці терміна «лікарський засіб» замість посилання на Директиву 2001/83/ЕС наведено посилання на визначення терміна «лікарський засіб» у розділі «Терміни та визначення понять», оскільки визначення в обох документах ідентичні;

- щодо терміна «кріогенна посудина» *(«cryogenic vessel»)* додатково зроблено примітку, де зазначено, що визначення 1 наведено у розділі „Glossary" Настанови з GMP ЄС, а визначення 2 – у додатку 6 до цієї настанови;

- у визначенні терміна «пересувна кріогенна ємність» *(«mobile cryogenic vessel»)*, що стосується додатка 6, слова «в цьому додатку» замінено на слова «у додатку 6», оскільки термін з додатку 6 було винесено у розділ «Терміни та визначення понять» цієї настанови;

- щодо терміна «колектор» *(«manifold»)* додатково зроблено примітку, де зазначено, що визначення 1 наведено у розділі „Glossary" Настанови з GMP ЄС, а визначення 2 – у додатку 6 до цієї настанови;

- у визначенні терміна «лікарські препарати, одержувані із донорської крові або плазми» *(«medicinal product derived from human blood or plasma»)* замість посилання на Директиву 89/381/ЕС наведено визначення із статті 1(10) Директиви 2001/83/ЕС;

- у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведені: визначення терміна «матеріали» (*«materials»*), що застосовується в частині 1 цієї настанови та додатках до неї; терміна «досьє виробничої дільниці» (*«site master file»*), що застосовується в розділі 4 частини 1 цієї настанови, а його визначення наведено в документі PIC/S та Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011; терміни «лікарські засоби рослинного походження» (*«herbal medicinal product»*), «рослинні субстанції; рослинна сировина» (*«herbal substances»*) і «рослинні препарати» (*«herbal preparations»*) і їх визначення, наведені в настановах CPMP, EMEA і HMPC; термін «маркери» (*«markers»*) і його визначення, наведене в документі ВООЗ і настановах EMEA і CPMP; терміни «межа, що вимагає вживання заходів» (*«action limit»*), «попереджувальна межа» *(«alert limit»)*, «фасування поживних середовищ» (*«media fill»*), «ступінь гарантування стерильності; ступінь надійності стерилізації» (*«sterility assurance level – SAL»*) і їх визначення, наведені в документі PIC/S;

- у зв'язку з переглядом додатка 7 і введенням нових термінів було виключено термін «рослинна сировина / рослинні ліки» (*«crude plant / vegetable drug»*), який був наведений в глосарії до Настанови з GMP ЄС;

- поряд з терміном «методики» *(«procedures»)* додатково наведено термін-синонім «стандартні робочі методики (СРМ або SOPs» *(«standard operational procedures – SOPs»)*; цей термін широко застосовується на підприємствах-виробниках лікарських засобів в Україні; крім того, цей термін застосовується в розділі 4 частини 1 цієї настанови та в додатках 13, 14 та 20 Настанови з GMP ЄС;

- при визначенні терміна «стерильність» *(sterility)* додатково наведено національну частину: «Стерильність – це відсутність живих організмів. Умови

випробування на стерильність наведені в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України або іншій відповідній фармакопеї[N]»; посилання на Державну Фармакопею України та Європейську Фармакопею наведені в розділі «Нормативні посилання»;

- при визначенні терміна «виробник/імпортер досліджуваного лікарського засобу *(manufacturer/ importer of investigational medicinal product)*» посилання на статтю 13.1 Директиви 2001/20/ЕС замінено посиланням на чинне законодавство України. У посиланні щодо терміна зазначено: «У додатку 13 до Настанови з GMP ЄС термін „виробник/імпортер досліджуваного лікарського засобу" має таке визначення: „Будь-яка особа, зайнята у діяльності, для якої потрібна ліцензія, зазначена у статті 13.1 Директиви 2001/20/ЕС"»;

- у зв'язку з переглядом розділу 1 частини 1 цієї настанови до розділу «Терміни та визначення понять» було додатково введено такі терміни та їх визначення: «фармацевтична система якості» (*pharmaceutical quality system – PQS)* [119] та «управління ризиками для якості» *(quality risk management)* [118];

- у зв'язку з переглядом розділу 7 частини 1 цієї настанови до розділу «Терміни та визначення понять» було додатково введено термін «зовнішні (аутсорсингові) роботи» (*outsourced activities*) та його визначення [119];

- у зв'язку з переглядом додатка 2 до розділу «Терміни та визначення понять» було введено нові терміни та їх визначення, наведені у розділі «Glossary to Annex 2» [117]. Терміни та їх визначення, що стосуються попередньої версії додатка 2 та входять до розділу «Glossary» Настанови з GMP ЄС, залишені. Визначення деяких нових термінів потребували таких змін:

• стосовно визначення термінів «active substance» («діюча речовина») та «excipient» («допоміжна речовина») у розділі «Glossary to Annex 2» [117] зазначено, що слід дивитися відповідно статтю 1(3a) та 1(3b) Директиви 2001/83/ЕС. Але такі статті відсутні, а в статті 1(3) наведено визначення терміна «substance» («речовина»), що стосується речовин різного походження, у тому числі й біологічного. В зв'язку з вищезазначеним до п. 1 розділу «Терміни та визначення понять» додатково були введені такі терміни та їх визначення: «речовина» *(substance)* [124], «діюча речовина» *(active substance)* [117] та «допоміжна речовина» *(excipient)* з настанови CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) [122]. У визначенні терміна «діюча речовина» зазначено, що воно „поєднує визначення терміна «речовина» та визначення терміна «активний фармацевтичний інгредієнт»". У примітці до визначення терміна «допоміжна речовина» указано, що „допоміжні речовини можуть бути різного походження; див. термін «речовина», наведений у п. 1 цього розділу". У примітках до всіх трьох термінів зазначено, що термін «речовина» та його визначення наведені у ст. 1(3) Директиви 2001/83/ЕС;

• у визначенні терміна «відповідальна особа» (*Responsible Person*) замість посилання на статтю 17 Директиви 2004/23/ЕС навели визначення з цієї статті, в якому слова «відповідна держава ЄС» замінили на «Україна», «відповідно до цієї Директиви та чинного законодавства держави ЄС» – на «відповідно до вимог GMP/GDP та чинного законодавства України», посилання на статті Дирек-

тиви 2004/23/ЕС винесли в примітку, а замість них дали посилання на чинне законодавство України;

• у визначенні терміна «генетично модифікований організм – ГМО» *(genetically modified organism – GMO)* винесли в примітку посилання на статтю 2(2) Директиви 2001/18/ЕС, а навели визначення з цієї статті;

• у визначенні терміна «біологічний лікарський засіб» (*biological medicinal product*) замість помилкового посилання в оригінальному документі [117] на частину I додатка I до Директиви 2001/83/ЕС в примітці навели посилання на додаток I до Директиви 2003/63/ЕС (третій абзац пункту 3.2.1.1(b) частини I), звідкіля й навели визначення цього терміну. З визначення вилучили посилання на нормативні акти ЄС, а замість них навели відповідний текст з цих нормативних актів;

• у визначенні терміна «вихідні матеріали» (*starting materials*) замість помилкового посилання в оригінальному документі [117] на частину I додатка I до Директиви 2001/83/ЕС в примітці навели посилання на додаток I до Директиви 2003/63/ЕС (1-й та 2-й абзаци пункту 3.2.1.1(b) частини I), звідкіля й навели визначення цього терміну;

• у визначенні терміна «сировина» (*raw materials*) замість помилкового посилання в оригінальному документі [117] на частину I додатка I до Директиви 2001/83/ЕС в примітці навели посилання на додаток I до Директиви 2003/63/ЕС (четвертий абзац пункту 3.2.1.1(b) частини I), звідкіля й навели визначення цього терміну.

<u>Частина 1</u>:

– оскільки частина 1 Настанови з GMP ЄС не має назви, частині 1 цієї настанови надано назву: «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів»;

- у розділі 1 термін «Marketing Authorisation» («торгова ліцензія») замінено на слова «реєстраційне досьє» або «реєстраційне посвідчення» відповідно до контексту, а термін «Clinical Trial Authorisation» («досьє клінічних випробувань») – на «досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань»;

- у розділі 1 у виносці щодо назви підрозділу «фармацевтична система якості» поряд з посиланням Настанову ICH Q10 додатково наведено посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011;

- в п. 1.2 замість посилання на Настанову ICH Q10 наведено посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 і зазначено, що вона гармонізована з Настановою ICH Q10;

- у розділі 1 оригінального документа [115] помилково було пропущено п. 1.4(xi), що мав відповідати п. 1.1(vi) попередньої версії цього документа; тому викладене в ньому положення, що готова продукція має бути правильно виготовлена і перевірена відповідно до встановлених методик, залишено у п. 1.4(xi);

- у розділі 1 оригінального документа [115] помилково два пункти, що містять різні положення, мають однаковий номер 1.4(xi), в зв'язку з чим пункт, що містить положення стосовно Уповноваженої особи, дано під номером 1.4(xvi), а наступні пункти 1.4(xvi) та 1.4(xvii) – відповідно під номерами 1.4(xvii) та 1.4(xviii);

- у п. 1.9(v) додатково зазначено, що допоміжні речовини[N], що входять до складу готової продукції, мають відповідати реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань за своїм якісним і кількісним складом;

- у п. 1.9(vii) замість слів «with the requirements of the relevant authorisations» конкретно зазначено «відповідність вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань та ліцензії на виробництво». Замість слів «in accordance with annex 16» зазначено «згідно з чинним законодавством України[N] », а у виносці вказано, що додаток 16 в цій настанові є довідковим;

- у п. 1.9(viii) при посиланні на додаток 19 додатково зазначено «до цієї настанови», оскільки додаток 19 до цієї настанови гармонізовано з додатком 19 до Настанови з GMP ЄС;

- в п. 1.10(xi) розтлумачено скорочення HVAC – додатково у скобках зазначено: „(нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря)";

- в п. 1.13 замість посилання на Настанову ICH Q9 наведено посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)»;

- у п. 2.3 вилучено посилання на статтю 51 Директиви 2001/83/ЕС щодо службових обов'язків Уповноваженої особи, а наведено посилання на п. 2.4, де ці обов'язки викладені;

- у п. 2.4 вилучено посилання на статтю 51 Директиви 2001/83/ЕС, а в посиланні у кінці сторінки зазначено: „В ЄС обов'язки Уповноваженої особи наведено у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС";

- у п. 2.4(a) „Європейський Союз" замінено на „Україну"; замість: „відповідно до директив та торгової ліцензії" зазначено: „відповідно до чинного законодавства та вимог реєстраційного досьє", а також вилучено посилання (2) на положення нормативно-правових актів ЄС, які не можуть бути застосовні в Україні;

- у п. 2.4(b) замість слів „зазначених у параграфі 1(b) статті 51" наведений текст цього параграфу, де зазначено замість „відповідно до торгової ліцензії" „відповідно до вимог реєстраційного досьє";

- у п. 2.4(c) замість посилання на статтю 51 наведено відповідний текст зі статті 51(3) Директиви 2001/83/ЕС;

- у п. 2.4 замість посилання на статтю 49 Директиви 2001/83/ЕС стосовно кваліфікаційних вимог до Уповноваженої особи наведено посилання на чинне законодавство України;

- в п. 3.43 додатково розтлумачено поняття „іншої води"; зазначено (води очищеної, води для ін'єкцій)[N];

- в п. «Вимоги до документації згідно GMP (за видами)» розділу 4 стосовно терміну «досьє виробничої дільниці» зроблена виноска «Див. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 „Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці”, гармонізовану з документом PIC/S PE 008-4 [29] та документом ЄС [113]”. Під документом ЄС слід розуміти нормативний документ «Explanatory Notes on the Preparation of a Site Master File» («Пояснювальні вказівки щодо складання досьє виробничої дільниці»), який гармонізовано з документом PE 008-4 та прийнято Європейською Комісією [див. 113 в національному додатку „Бібліографія”];

- в п. 4.2 замість слів „Manufacturing Authorisation dossie” („досьє ліцензії на виробництво”) застосовані слова „документи для отримання ліцензії на виробництво” згідно з Ліцензійними умовами;

- в п. 4.13 додатково зазначено, що, при необхідності, мають бути специфікації на проміжну і нерозфасовану продукцію, як це передбачено у п. 4.15 частини 1 цієї настанови;

- в п. 4.17(b) та п. 4.19(b) розтлумачено поняття „сила дії” – додатково у скобках зазначено: „(активності, концентрації або маси лікарської речовини)”;

- у примітці до п. 4.20 виключено скорочення «OOS», що означає «out-of-specification» («невідповідність специфікації»), оскільки це скорочення більше не застосовується у цієї настанові;

- в п. 6.8 замість тексту: „... та принаймні п'ять років після сертифікації відповідно до статті 51 Директиви 2001/83/ЕС” зазначено: „... та принаймні п'ять років після сертифікації Уповноваженою особою у встановленому порядку, зазначеному в п. 2.4(c) частини 1”;

- в п. 6.15 замість тексту: „... Всі операції щодо проведення випробувань, описаних у торговій ліцензії ...” зазначено: „... Всі операції щодо проведення випробувань, описаних у відповідній документації реєстраційного досьє ...”;

- у п. 6.27 щодо тексту: „... стандартизовані ICH умови для тривалого випробування стабільності” додатково зроблено виноску в кінці сторінки, де дано посилання на Настанову 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності, яка гармонізована з відповідними настановами ICH;

- у примітці до підрозділу «Принцип» розділу 7 замінено слова: «країни-учасниці» замінено на «Україна»; «щодо видачі торгової ліцензії» замінено на «щодо реєстрації лікарських засобів»; «постановами Співтовариства або національним законодавством» замінено на «нормативно-правовими актами України»;

- у пунктах 7.2, 7.6, 7.8 та 7.14 слова «Marketing Authorisation» («торгова ліцензія») замінено на слова «реєстраційне досьє», а в п 7.3 – на «реєстраційне посвідчення»;

- у оригінальному документі [116] частина останнього речення у п. 7.4 «… in notably include:» («... та особливо включати:») не має продовження, тому ці слова було вилучено;

- у підрозділі „Принцип” розділу 8 вилучено посилання на статтю 117 Директиви 2001/83/ЕС, а замість цього включені положення цієї статті: від 117(1)(a) до 117(1)(e) та 117(2);

- у підрозділі „Принцип” розділу 9 додатково зазначено, що самоінспекцію слід проводити з метою пропозиції також необхідних запобіжних дій;

- у п. 9.3 додатково зазначено, що звіти, зроблені під час самоінспекцій, мають містити за необхідності пропозиції запобіжних дій.

<u>Частина 2</u>:

- розділ „Вступ” названо „Вступ до частини II Настанови з GMP ЄС^{N}”;

- у розділі „Вступ” частини 2 слова „Ця настанова” були замінені на слова „Настанова з належної виробничої практики активних фармацевтичних інгредієнтів” або частина 2 цієї настанови; в інших розділах та пунктах частини 2 при необхідності також замість слів „ця настанова” зазначено „частина 2 цієї настанови” або замість „розділ ...” – „розділ ... частини 2”, або „п. ...” – „п. ... частини 2”;

- у тексті п. 1.2 вилучені посилання на Директиви 2003/94/ЕС та 2002/98/ЕС, ці посилання зроблені у виносках;

- у п. 1.2 у тексті: „Розділ 19 частини 2 містить правила, які стосуються лише виробництва діючих речовин, що використовуються при виробництві досліджуваних лікарських препаратів. Однак слід зазначити, що у даному випадку хоча є такі рекомендації, законодавство ЄС не вимагає їх дотримання” слово „ЄС” замінено на „Україна”, а у виносці у кінці сторінки зазначено, що теж саме стосується законодавства ЄС;

- у п. 1.2 останній абзац: „Словник спеціальних термінів у главі 20 частини II слід застосовувати тільки у контексті цієї частини II. Для деяких таких самих термінів вже наведено визначення у частині I Настанови з GMP, отже, їх слід застосовувати тільки у контексті частини I” було замінено на такий текст: „Терміни, вжиті в частині 2 цієї настанови, та визначення позначених ними понять, які наведені в п. 2 розділу «Терміни та визначення понять», слід застосовувати тільки у контексті частини 2 цієї настанови. Для деяких таких самих термінів, що були вжиті в частині 1 цієї настанови та додатках до неї, наведені визначення в п. 1 розділу «Терміни та визначення понять», отже, їх слід застосовувати тільки у контексті частини 1 цієї настанови та додатків”;

- у п. 2.22(1), п. 6.73 та п. 7.32 поряд з терміном „компанія-виробник” застосований термін „підприємство-виробник^{N}”; у п. 10.20 термін „підприємство-виробник^{N}” застосований поряд з терміном „компанія”;

- у п. 2.22(2) „Створення системи видачі дозволу на випуск (використання^{N}) або відбракування сировини, проміжної продукції, матеріалів для пакування та маркування” додатково зазначено „використання”, оскільки випуск стосується продукції, що виробляється, а використання стосується матеріалів, що закуповуються підприємством-виробником; те ж саме стосується п. 4.14;

- у пп. 2.41, 2.50, 2.51 додатково поряд з коригувальними діями зазначені запобіжні дії;

- у п. 4.30, що містить таке положення: «Вода, що використовується у виробництві АФІ, має бути придатною для застосування відповідно до передбачувано-

го призначення», додатково зазначено: «Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»[N]». Ця настанова гармонізована з документом CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» (London, May 2002) [37];

- у п. 4.31 при посиланні на настанови ВООЗ з якості питної води зроблено виноску, де зазначено: „Див. розділ «Нормативні посилання»”, а в цьому розділі наведені посилання на відповідні документи ВООЗ;

- у п. 9.45 зроблено уточнення про те, що контейнери та пачки – це первинне та вторинне паковання[N];

- у п. 11.21 при посиланні на Настанову ICH Q6B зроблено виноску: „Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа”; посилання на зазначену настанову наведено в розділі „Нормативні посилання”;

- у п. 11.56 при посиланні на документи ICH щодо стабільності додатково зазначена настанова МОЗ України щодо стабільності. У кінці сторінки зроблено виноску: „Рекомендується додатково користуватися відповідними настановами (див. розділ „Нормативні посилання”)”; бібліографічне описання зазначених настанов ICH та МОЗ України щодо стабільності наведено в розділі „Нормативні посилання”;

- у п. 12.80 замість слів „relevant pharmacopoeia” зазначено „Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї[N]”;

- у тексті п. 12.81 додатково наведено національну частину: „Валідацію методів слід проводити з урахуванням характеристик, наведених у настановах ICH з валідації аналітичних методів або у Державній Фармакопеї України (перше видання, доповнення 2)[N]”, у кінці сторінки зроблено виноску: „Рекомендується додатково користуватися Настановою CPMP/ICH/381/95, що поєднала настанови ICH Q2A та Q2B, а також гармонізованою з ними загальною статтею 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» Доповнення 2 до першого видання Державної Фармакопеї України”; посилання на зазначені настанови та Додаток 2 до Державної Фармакопеї України наведені в розділі „Нормативні посилання”;

- при посиланні на Настанову ICH Q5A у п. 18.16 та п. 18.50, а також на Настанову ICH Q5D у п. 18.24 у кінці відповідних сторінок зроблені виноски: „Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа”; посилання на зазначені настанови наведені в розділі „Нормативні посилання”.

<u>Частина 3</u>:

- в частині 3 наведені посилання на 4 настанови, прийняті МОЗ України:

• СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці

• СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

• СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

• СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії.

В примітках зазначено, що кожна з цих настанов гармонізована з відповідним нормативним документом, який включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

Додатки:

- в додатках були додатково пронумеровані таблиці (з вказівкою номера додатка і номера таблиці в цьому додатку), а примітки до таблиць дані у складі таблиць відповідно до прийнятої практики стандартизації;

- при посиланнях в тексті додатків на конкретні правила поряд з номером пункту указували додатково номер додатка, наприклад «див. пункти 28-30 додатка 1 до цієї настанови».

Додаток 1:

- у примітці до розділу «Принцип» додатково поряд зі стандартами EN/ISO указані стандарти ДСТУ ISO, що ідентичні відповідним стандартам ISO. У кінці сторінки зроблено виноску: „Див. розділи «Нормативні посилання» та «Бібліографія», які містять посилання на деякі з зазначених стандартів”;

- у пунктах 4 і 5 додатково до стандарту EN ISO 14644-1 зазначено стандарт ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004, який введено в Україні і гармонізовано зі стандартом ISO 14644-1:1999;

- в п. 83 додатка 1 зазначено: „Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї[N]”;

- до заголовка розділу „Закінчення процесу виробництва стерильної продукції” додатка 1 в кінці сторінки зроблено виноску: „Положення про закупорювання флаконів з ліофілізованою продукцією в ЄС введено в дію з 01 березня 2009 р. з умовою їх впровадження в ЄС до 01 березня 2010 р.”.

Додаток 2:

- з назви додатка 2 вилучені слова «для людини», оскільки вся настанова поширюється тільки на виробництво лікарських засобів для людини;

- слова «biological active substances and medicinal products» перекладали як «біологічні діючі речовини та біологічні лікарські препарати», щоб підкреслити, що визначення «біологічні» розповсюджується як на діючі речовини, так і на лікарські препарати;

- щоб полегшити сприйняття інформації, у додатку 2 замість скорочень (акронимів) наведені відповідні їм терміни з вказівкою при необхідності в дужках акрониму (див. розділи «Терміни та визначення понять» й «Познаки та скорочення»;

- у розділі «Сфера застосування» вилучені посилання на директиви ЄС, інформацію про ці директиви наведено у виносках в кінці сторінки. Зазначено, що рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з цими положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у розділі «Сфера застосування» замінені слова: «законодавство» («legislation») – на «чинне законодавство», «регіональні та національні вимоги» – на «чинні національні вимоги», «національне законодавство» – на «чинне національне законодавство України»;

- у розділі «Сфера застосування» стосовно таблиці 2.1 внесено такі редакційні зміни:

• замість слів «людського походження» зазначено «донорського походження»;

• замість скорочень (акронимів) наведені відповідні терміни, зазначені в розділі «Терміни та визначення понять», в зв'язку з чим вилучено примітку до таблиці 2.1: «See Glossary for explanation of acronyms» («Дивись глосарій для пояснення акронимів»);

• у виносці 3 замість посилання на документ EMEA/HPMC/246816/2005 дано посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» та зазначено, що вона гармонізована з документом EMEA/HPMC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin»;

• у виносці 6 при посиланні на Директиву 2004/23/ЕС додатково зазначено, що її вимоги розповсюджуються на ЄС, та указано номер посилання [123] на цю директиву у додатку «Бібліографія»;

- у розділі «Принцип» замість слів та акронимів «Marketing Authorisation (MA)» й «Clinical Trial Authorisation (CTA)» відповідно зазначено «реєстраційне досьє» й «досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань»;

- у розділі «Принцип» замість слів «… CHMP guidance documents» зазначено «… відповідними нормативними документами, зокрема, настановою CPMP/BWP/268/95 «Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses». При цьому у виносці указано, що рекомендується користуватися цією настановою, а також іншими відповідними нормативними документами (див. розділ «Нормативні посилання» та додаток «Бібліографія») до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів;

- у розділі «Принцип» вилучені посилання на директиви ЄС, а до речень, з яких їх вилучили в кінці сторінки зроблені виноски з посиланнями на ці директиви. У виносках указано, що рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у розділі «Принцип» при посиланні на нормативний документ «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» зроблено виноску, в якій зазначено, що рекомендується користуватися чинною версією цієї настанови, якщо в Україні відсутній гармонізований з нею нормативний документ. На цей час чинним э документ EMA/410/01 Rev. 3 [97]. Загальний текст 5.2.8 «Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії», наведений у Державній Фармакопеї України (доповнення 3), гармонізовано з попередньою версією 2;

- у п. 6 замість слів «… sections of Annex I to EudraLex, Volume 4» зазначено «… пунктах додатка 1 до цієї настанови»;

- у п. 17 замість слів «регіональних регуляторних вимог» зазначено «встановлених регуляторних вимог»;

- у п. 21 замість слів «вимог монографії PhEur» зазначено «вимог загального тексту 5.2.2 Європейської Фармакопеї та/або Державної Фармакопеї України[N]»;

- у п. 23 вилучено посилання на Директиву 86/609/EEC, а замість цього у кінці сторінки зроблено виноску, де зазначено: «Додаток 2 до цієї настанови не встановлює загальних вимог щодо помешкань для тварин, догляду і карантину. В ЄС такі загальні вимоги визначені в Директиві 86/609/EEC, а також у Директиві 2003/65/EC (див. розділ «Нормативні посилання» цієї настанови). Рекомендується дотримуватись вимог, встановлених в зазначених директивах до прийняття в Україні відповідних нормативно-правових актів та нормативних документів»;

- у виносці до п. 28 стосовно статті 15 Постанови (ЕС) № 1394/2007 додатково зазначено: «(див. [129] у додатку «Бібліографія»)»;

- у виносці до п. 28 стосовно документа ENTR/F/2/SFdn D (2009) 35810 «Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products» додатково дано його порядковий номер [130] у національному додатку «Бібліографія», а також зазначено, що рекомендується користуватися цим документом до прийняття в Україні гармонізованого з ним нормативного документа;

- у п. 28 вилучено посилання на Директиви ЕС, а замість цього у кінці сторінки зроблено виноски, де зазначено, що рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у п. 31 замість слів «Part I and Annex 8» та «Part II» відповідно зазначено «частина 1 цієї настанови та додаток 8 до неї» та «частина 2 цієї настанови»;

- у п. 33 замість слів «Annex I» зазначено «додаток 1 до цієї настанови»;

- у п. 33, п. 35, п. 40, п. 2 розділу B3, п. 4 розділу B7, п. 1 розділу B9 замість акронимів «MA» (Marketing Authorisation) й «CTA» (Clinical Trial Authorisation) відповідно зазначено «реєстраційне досьє» й «досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань»;

- у п. 36 замість посилань на директиви ЄС наведено посилання на чинне законодавства України[N], а у виносках вказані відповідні директиви та зазначено, що рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у п. 36 замість акрониму «RP» (Responsible Person) та «MA» (Marketing Authorisation) відповідно зазначено «відповідальна особа» й «реєстраційне посвідчення»;

- у виносці до п. 37, що стосується генної терапії, замість помилкового посилання на Директиву 2001/83/ЕС дано посилання на Директиву 2003/63/ЕС;

- у п. 37 замість акрониму «MCB» (master cell bank) зазначено «головний банк клітин (MCB)»;

- у п. 38 замість слів «контроль на відповідність Директиві 2004/23» зазначено «контроль за дотриманням вимог чинного законодавства України щодо якості та безпеки стосовно донорства, одержання, випробування, обробки, консервування, зберігання та дистрибуції тканин та клітин людини[N], тобто того, що регламентує Директива 2004/23/ЕС. У виносці додатково зазначено, що ці вимоги в ЄС встановлено Директивою 2004/23/ЕС [123], і що рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з її положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у п. 41 замість посилання на вимоги PhEur монографії 2005:153 «Vaccines for human use» зазначено «... вимог чинної загальної монографії «Vaccines for human use» Європейської Фармакопеї або гармонізованої з нею монографії «Вакцини для застосування людиною» Державної Фармакопеї України[N]»;

- у п. 50 та 59, а також у першому абзаці розділу B1, п. 1, п. 9, п. 12(b) розділу B9, замість акрониму «QRM» (Quality Risk Management) зазначено «управління ризиками для якості»;

- у п. 60 замість слів «Annex 12 to EudraLex, Volume 4» зазначено «додаток 12 до цієї настанови»;

- у виносці до п. 63 замість помилкового посилання на Постанову (ЄС) № 1349/2007 дано посилання на Постанову (ЄС) № 1394/2007 та додатково зазначено: «(Див. [129] у національному додатку «Бібліографія»)»;

- у п. 70 у реченні «Слід здійснювати безперервну оцінку ефективності системи забезпечення якості» слова «забезпечення якості» замінили на слова «управління якістю» згідно з розділом 1 частини 1 цієї настанови;

- у виносці до назви розділу B1 замість слів «Див. також вимоги монографії 0333 PhEur» зазначено «Див. також вимоги чинної монографії «Heparin sodium» Європейської Фармакопеї або гармонізованої з нею монографії «Гепарин натрію» Державної Фармакопеї України[N]»;

- у першому абзаці розділу B1 крім посилання на монографії Європейської Фармакопеї додатково наведене посилання на гармонізовані з ними монографії Державної Фармакопеї України;

- у виносці стосовно слова «простежуваність» у першому абзаці розділу B1 замість слів «See Chapter 5 in EudraLex, Volume 4» зазначено «Див. розділ 5 частини 1 цієї настанови»;

- у п. 3 розділу B1 замість скорочень «EU GMP» зазначено «настанова з GMP»;

- у п. 7 розділу B1 наведено позначення та повну назву настанови EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 «Guideline on xenogenic cell-based medicinal products», а також переклад назви українською мовою («Настанова щодо лікарських препаратів на основі ксеногенних клітин»). Виключено позначення цієї настанови з виноски, де додатково зазначено, що рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа;

- у п. 1 розділу B8 замість «Part A» (частина A) зазначено «частина A цього додатка»;

- у п. 5 розділу B8 замість посилання на настанову «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin» HMPC наведено посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження»[N]. У виносці вилучено позначення європейської настанови та зазначено, що ця настанова є гармонізованою з документом EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin»;

- у першому абзаці розділу B9 замість помилкового посилання в оригінальному документі [117] на пункт 2.1 частини IV додатка до Директиви 2001/83/ЕС, що мовби містить визначення терміна «лікарський препарат для генної терапії», наведено визначення цього терміна, а в виносці зазначено, що це визначення міститься у пункті 1 частини IV додатка до Директиви 2003/63/ЕС (див. [125] у національному додатку „Бібліографія”);

- у розділах B9 та B10 замість акрониму «GT» (gene therapy) зазначено «генна терапія»;

- у другому абзаці розділу B9 замість слів «розділу B10 частини B» зазначено «розділу B10 частини B цього додатка»;

- у п. 12.b) розділу B10 замість слів «пункт 10 частини A» зазначено «п. 10 частини A цього додатка»;

- у першому абзаці розділу B10 замість такого тексту: «У п. 2.2 частини IV додатка до Директиви 2001/83/ЕС міститься визначення лікарських препаратів для терапії соматичними клітинами (SCT), а визначення лікарських препаратів тканинної інженерії надано у ст. 2(1)(б) Постанови (ЄС) 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради ЄС від 13 листопада 2007 р. щодо високотехнологічних лікарських препаратів, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС та Поста-

нову (ЕС) 726/2004» наведено відповідні визначення. Стосовно визначення лікарських препаратів для терапії соматичними клітинами (SCT) у виносці зазначено, що це визначення міститься у пункті 2 частини IV додатка до Директиви 2003/63/ЕС (див. [125] у національному додатку „Бібліографія”), оскільки в оригінальному документі [117] помилково вказана Директива 2001/83/ЕС. Щодо визначення лікарських препаратів тканинної інженерії у виносці зазначено, що це визначення міститься у пункті 2(1)(b) Постанови (ЄС) 1394/2007 [129];

- у розділі В10 (абзац 4) замість слів «у розділі В9» зазначено «у розділі В9 частини В цього додатка».

Додаток 3:

- в примітці до розділу „Принцип” та в п. 33 слова „національна вимога” замінено на слова „чинне законодавство України”;
- в пунктах 6 та 25 замість посилання на додаток 1 тому 4 Eudralex дано посилання на додаток 1 до цієї настанови;
- в п. 8 замість посилання на додаток 13 тому 4 Eudralex дано посилання на додаток 13 до цієї настанови;
- в п. 35 замість посилання на додаток 11 тому 4 Eudralex дано посилання на додаток 11 до цієї настанови;
- вилучено розділ „Glossary”, а терміни з визначеннями понять приведено за абеткою у п. 1 розділу «Терміни та визначення понять».

Додаток 6:

- у розділі «Принцип» замість посилання на документ EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin», наведено посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження», гармонізованої з цим документом;
- у розділі «Принцип» при згадці терміна «лікарський засіб» замість посилання на Директиву 2001/83/ЕС наведено посилання на визначення терміна «лікарський засіб» у розділі «Терміни та визначення понять», оскільки визначення в обох документах ідентичні; крім того, замість посилання на вимоги цієї директиви стосовно медичних газів дано посилання на вимоги чинного законодавства України стосовно лікарських засобів;
- в пунктах 16 та 44 при посиланні на Настанову CPMP/QWP/1719/00 зроблено виноску: „Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа”;
- вилучено розділ „Glossary”, а терміни з визначеннями понять приведено за абеткою у п. 1 розділу «Терміни та визначення понять».

Додаток 7:

- в п. «Принцип» при згадці настанови НМРС приведена виноска: «Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа»;

- в п. «Принцип» додатково зроблено примітку, де зазначено, що цей додаток в ЄС введено в дію з 01 вересня 2009 р.;

- таблиця, приведена в додатку 7, дана під номером 7.1;

- слова «торгова ліцензія/реєстрація» і «досьє торгової ліцензії» замінені на термін «реєстраційне досьє»;

- в пунктах 8, 14 і 16 при згадці Європейської фармакопеї вказано: «Європейська Фармакопея, Державна Фармакопея України чи інша відповідна фармакопея [N]»;

- в п. 16 при згадці настанов з якості у виносці вказано: «Див. настанови CPMP/QWP/2819/00 и CPMP/QWP/2820/00 в розділі «Нормативні посилання». Рекомендується додатково користуватися зазначеними настановами до прийняття в Україні гармонізованих с ними нормативних документів».

Додаток 9:

- у розділі „Принцип” зазначено: «При виробництві рідин, кремів, мазей та інших м’яких лікарських засобів[N] існує особливо великий ризик мікробної та іншої контамінації», тобто додатково зазначені „інші м’які лікарські засоби”, до яких крім кремів та мазей згідно з Європейською Фармакопеєю та Державною Фармакопеєю України відносять ще, наприклад, гелі, пасти тощо;

- у розділі „Принцип” додатково наведено національний текст: «М’які лікарські засоби мають специфічні реологічні властивості і у більшості випадків є гетерогенними дисперсними системами. Тому особливу увагу слід приділяти правильному веденню технологічного процесу, обладнанню, що застосовується, і температурним режимам зберігання продукції, щоб уникнути неоднорідності через нерівномірний розподіл компонентів, утворення газових емульсій, дестабілізації дисперсних систем[N]». Тобто додаток 9 додатково звертає увагу виробників на специфічні властивості м’яких лікарських засобів і пов'язаний із цим ризик для якості продукції;

- у п. 4, що містить положення стосовно встановлення та контролювання якості використовуваної води щодо хімічної і мікробіологічної чистоти, додатково зазначено: «Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»[N]». Ця настанова гармонізована з документом CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use» (London, May 2002) [37];

- у п. 9 зазначено: «Якщо нерозфасовану продукцію негайно не фасують[N], а готову продукцію негайно не пакують, то слід встановити мак-

симальні терміни й умови їх зберігання і суворо їх дотримуватись», тобто додатково зазначена необхідність установлювати термін зберігання нерозфасованої продукції, якщо її негайно не фасують. Ця вимога пов'язана з ризиками, які створюються для рідких та м'яких лікарських засобів у нерозфасованому стані при неналежних умовах зберігання; крім того, це правило відповідає вимогам додатка 1 до Директиви 2003/63/ЕС.

<u>Додаток 10</u>:

- у розділі «Принцип» додатково зазначено, що *дуже важливо забезпечити у разі подвійного наповнення точну масу кожної дози*, оскільки обопільні відхилення можуть суттєво негативно вплинути на кількісний вміст діючої (діючих) речовини (речовин) в дозі;

- у п. 1 замість речення «На сьогодні існують два поширених методи виробництва та наповнення ...» зазначено «Раніше існували[N] два поширених методи виробництва та наповнення ...». Описані у п. 1 додатка 10 Настанови з GMP ЄС та в попередніх версіях цієї настанови методи виробництва і наповнення дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій не відповідають сучасному технічному рівню, оскільки розраховані на використання двох екологічно небезпечних пропелентів: хладону 11, що має високу температуру кипіння, та хладону 12 з низькою температурою кипіння. На сьогодні замість хладону 11 використовують, як правило, етанол безводний або етанол (96 %), а замість хладону 12 – екологічно безпечні пропеленти (наприклад, пропелент HFC-134a), що мають низькі температури кипіння. Етанол може зовсім не входити до складу препаратів. В зв'язку з цим методи виробництва і наповнення дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій змінилися. Тому у п. 1 додатка 10 додатково описані сучасні технології;

у п. 3 додатково визначені такі об'єкти виробничого контролю, як температура та відносна вологість повітря; зазначено, що вони мають бути визначеними, і їх слід підтримувати й контролювати;

- у п. 4 додатково указано на такі фактори ризиків для якості препаратів, як речовини, що виділяються або екстрагуються в стресових умовах з матеріалів дозуючих клапанів;

- додатково у п. 10 введено положення, де вказано на залежність показників якості дозованих препаратів для інгаляцій під тиском, що регламентуються сучасними фармакопейними та регуляторними вимогами, від технологічного процесу, а також якості дозуючих клапанів і насадок-інгаляторів

<u>Додаток 11</u>:

- вилучено розділ „Glossary", а терміни з визначеннями понять приведено за абеткою у п. 1 розділу «Терміни та визначення понять».

<u>Додаток 12</u>:

- у примітці та п. 9 замість тексту: „Власник торгової ліцензії або заявник на препарат, обробка якого включає випромінювання, також має користуватися

вказівками, що наведені в настанові Committee Proprietary Medicinal Products ...” зазначено: „Якщо при виробництві лікарських засобів використовують іонізуюче випромінювання, то рекомендується користуватися настановою CPMP …”;

- у примітці та п. 9 додатка 12 щодо настанови CPMP „The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products” зроблено виноски у кінці відповідних сторінок: „Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»)”. Відповідне посилання на цю настанову зроблено в розділі «Нормативні посилання»;

- в п. 3 та п. 46 слова „торгова ліцензія” замінено на „реєстраційне досьє”, а у п. 33 та п. 44 – на „реєстраційне посвідчення”.

<u>Додаток 13</u>:

- вилучено розділ „Glossary”, а терміни з визначеннями понять приведено за абеткою у розділі «Терміни та визначення понять»;

- у розділі „Принцип” замість посилання на том IV „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union”, де розміщено Настанову з GMP ЄС, наведено посилання на цю настанову, оскільки вона гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у розділі „Принцип” вилучено посилання на Європейську Комісію стосовно публікації настанов, оскільки такі настанови можуть бути опубліковані також ICH або введені МОЗ України (гармонізовані настанови);

- у примітках до розділу „Принцип” посилання на ст. 13(1) Директиви 2001/20/ЕС та ст. 9(1) Директиви 2005/28/ЕС замінено на посилання на чинне законодавство України. Замість посилання на ст. 9(2) Директиви 2005/28/ЕС наведено текст цієї статті, а в виносці зазначено: „В ЄС ці умови встановлені у ст. 9(2) Директиви 2005/28/ЕС”. Крім того, в виносці щодо недосліджуваного лікарського засобу та настанови «Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other Medicinal Products used in Clinical Trials» додатково зазначено: „Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»)”;

- у виносці до п. 7 щодо настанови CHMP «Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials» додатково зазначено: „Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ «Нормативні посилання»)”;

- у п. 9 замість посилання на глосарій зазначено: „(див. розділ «Терміни та визначення понять»)”;

- у п. 14 замість тексту: „Протоколи виробництва серії слід зберігати, як мінімум, протягом терміну, зазначеного в Директиві 2003/94/ЕС” зазначено „Протоколи виробництва серії слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, при проведенні якого була використана ця серія”, тобто зазначено термін, наведений у ст.

9 Директиви 2003/94/ЕС, а у виносці зазначено: „Ці вимоги встановлено у ст. 9 Директиви 2003/94/ЕС”;

- у п. 17 при посиланні на настанови з біотехнології додатково зроблено виноску: „Див. розділ «Нормативні посилання» та національний додаток «Бібліографія»”;

- у п. 26 замість посилання на Директиву 2003/94/ЕС щодо вимог до маркування досліджуваних лікарських засобів наведено відповідний текст ст. 15 Директиви 2003/94/ЕС, а у виносці зазначено: „Ці вимоги встановлено у ст. 15 Директиви 2003/94/ЕС”;

- у п. 26(g), п. 32, п. 36 та таблиці 13.1 поряд з листком-вкладишем зазначена інструкція для медичного застосування[N];

- у п. 32 замість посилання на статтю 14 Директиви 2001/20/ЕС щодо умов маркування на оригінальному контейнері було наведено ці умови; при цьому замість посилань на Директиву 65/65/ЕЕС та Директиву 75/319/ЕЕС зазначено: „згідно з чинним законодавством”; крім того, замість слів: „... зазначених у ліцензії” вказано: „... зазначених в листку-вкладиші або інструкції для медичного застосування[N], що затверджено при реєстрації”, а у виносці вказано: „Ці умови встановлено у ст. 14 Директиви 2001/20/ЕС”;

- у п. 35 замість посилання на статтю 9(2) Директиви 2001/20/ЕС наведена вимога цієї статті: „Контроль якості необхідно здійснювати ... згідно з інформацією, наданою спонсором до компетентного уповноваженого органу при запиті дозволу на проведення клінічного випробування”, а в виносці зазначено: „В ЄС ці вимоги встановлено в ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС”;

- в п. 38 замість посилання на статтю 13.3 Директиви 2001/20/ЕС зазначено: „... належне проведення контролю якості, а також дотримання вимог належної виробничої практики, викладених в цій настанові, та вимог цього додатка”, а в виносці наведено: „В ЄС вимоги до видачі дозволу на випуск досліджуваних лікарських засобів Уповноваженою особою викладені в ст. 13.3 Директиви 2001/20/ЕС”;

- в п. 39 „ЄС” замінено на „Україна”, а „третя країна” – на „інша країна”;

- в п. 39 посилання на вимоги статей 13.3(a), 13.3(b) та 13.3(c) Директиви 2001/20/ЕС замінено текстом відповідних положень, а в виносках зазначено: „Див. ст. ... Директиви 2001/20/ЕС”; при цьому посилання на ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС, наведені у статтях 13.3(a), 13.3(b) та 13.3(c) Директиви 2001/20/ЕС, замінені на відповідний текст цієї директиви;

- в п. 39(b) замість посилання на ст. 80(b) Директиви 2001/83/ЕС зазначено: „Препарат ... поставляється ліцензованим виробником або дистриб’ютором”;

- в п. 40 „ЄС” замінено на „Україна”; посилання на ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС замінено на відповідний текст цієї директиви, а в виносці зазначено: „Див. ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС”;

- у п. 44 замість посилання на ст. 9 Директиви 2001/20/ЕС зазначено: „...після дотримання вимог чинного законодавства ...”, а в виносці зазначено: „В ЄС це регулюється Директивою 2001/20/ЕС (ст. 9)”;

- у п. 41 замість посилання на додаток 16 до Настанови з GMP ЄС зазначено: „... необхідно дотримуватись вимог чинного законодавства України ...”, а в виносці наведено: „В ЄС цей порядок зазначений у додатку 16 до Настанови з GMP ЄС”;

- у додатку 13 замість номерів таблиць 1 та 2 застосовано номери 13.1 та 13.2 згідно з ДСТУ 1.5:2003;

- оскільки текст додатка 13 містить всі необхідні положення щодо видачі дозволу на випуск серії досліджуваного лікарського препарату, які внаслідок заміни посилань на директиви ЄС текстом з цих директив не можуть бути представлені у вигляді таблиці, таблиця 13.2 наведена тільки як довідкова; вона містить лише інформаційний матеріал щодо процедури видачі дозволу на випуск серії досліджуваного лікарського препарату в ЄС, а посилання на цю таблицю з тексту додатка 13 вилучене; у табл. 13.2 додатково розшифроване скорочення MRA (Угода про взаємне визнання (Mutual Recognition Agreement – MRA)) та скорочення „MA” замінено на термін „торгова ліцензія” (marketing authorisation – MA);

- доповнення 3 наведено тільки як довідкове, оскільки призначено тільки для держав ЄС; це доповнення дано під номером 13.3, що враховує номер додатка 13.

Додаток 14:

- у додатку 14 замість терміна „людська кров або плазма” застосовано термін „донорська кров або плазма”, що пов’язано з його застосуванням у відповідному чинному законодавстві України;

- передмову до додатка 14 „Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma” Настанови з GMP ЄС дано у виносці в кінці сторінки як довідкову інформацію;

- усі терміни та визначення понять, наведені у розділі „Glossary” додатка 14 Настанови з GMP ЄС, приведено за абеткою у п. 1 розділу «Терміни та визначення понять»;

- у визначеннях термінів: кров *(blood)*, компонент крові *(blood component)*, установа із взяття/випробування крові *(blood establishment)*, препарати крові *(blood products)*, лікарські препарати, одержувані з донорської крові або плазми *(medicinal products derived from human blood or human plasma)*, основне досьє щодо плазми *(Plasma Master File – PMF)*, обробка *(processing)*, – вилучені посилання на директиви ЄС; ці посилання дані в примітках до зазначених термінів;

- у визначенні терміна **правила належної практики** *(good practice guidelines)* замість „Співтовариства” зазначена „Україна”, а замість посилання на додаток до Директиви 2005/62/ЕС дано посилання на чинне законодавство України; у виносці наведено визначення цього терміна з додатка 14 Настанови з GMP ЄС;

- у визначенні терміна **плазма для фракціонування** *(plasma for fractionation)* поряд з посиланням на монографію Європейської Фармакопеї «Human

Plasma for fractionation» (0853) зазначено: „... або гармонізованої з нею монографії Державної Фармакопеї України[N]”;

- у визначенні терміна **основне досьє щодо плазми** *(Plasma Master File – PMF)* замість слів „the dossier for marketing authorisation” („досьє торгової ліцензії”) зазначено „реєстраційне досьє”; скорочення PMF та його познака внесені в розділ „Познаки та скорочення”;

- у визначенні терміна **обробка** *(processing)* замість слів „У цьому додатку ...” зазначено „У додатку 14 ...”;

- у визначенні терміна **Уповноважена особа** *(Qualified Person)* замість посилання на ст. 48 Директиви 2001/83/ЕС наведено посилання на розділ 2 частини 1 цієї настанови та додаток 16 до неї;

- у визначенні терміна **відповідальна особа** *(Responsible Person)* замість посилання на ст. 9 Директиви 2002/98/ЕС наведено зазначене в ст. 9 Директиви 2002/98/ЕС визначення цього терміна; при цьому слова „чинного законодавства держави ЄС” замінили на „чинного законодавства України”, „відповідно до вимог ст. 5” – на „відповідної інформації”, „вимог статей 10, 11, 12, 13, 14 і 15” – на „усіх вимог чинного законодавства”, „що визнається еквівалентним відповідною державою ЄС” – на „що визнається в Україні еквівалентним”;

- у визначенні терміна **програма фракціонування за контрактом з іншими країнами** *(third countries contract fractionating program)* EU/EEA замінили на Україна, а слова „треті країни” – на „інші країни”;

- у п. 1.1 видалено посилання на Директиву 2003/63/ЕС; поряд з виробами медичного призначення, в які включають стабільні деривати з донорської крові або плазми, зазначені лікарські препарати[N];

- у додатку 14 слова „треті країни” замінено на „інші країни”;

- у п. 2.1 речення „(як встановлено у Директиві Комісії 2003/94/ЕС, а також у настанові з GMP, опублікованій Європейською Комісією)” замінено на речення „(як встановлено у цій настанові)”, оскільки ця настанова гармонізована з принципами та правилами GMP ЄС; речення „... мають бути відповідними ... торговій ліцензії (Директива 2001/83/ЕС, ст. 46, 51)” замінено на „... мають бути відповідними ... реєстраційному досьє”; виключено посилання на Директиву 2001/83/ЕС;

- у п. 2.2 замість (див. 2.1) зазначено (див. п. 2.1 додатка 14). Замість посилань на вимоги директив ЄС дали посилання на чинні вимоги, а в виносці навели текст цього правила Настанови з GMP ЄС з посиланнями на директиви та рекомендацію: „Рекомендується враховувати положення зазначених директив та правил належної практики”. Стосовно вимог керуватися монографіями Європейської Фармакопеї вилучено посилання на Директиву 2001/83/ЕС, а поруч з Європейською Фармакопеєю зазначена Державна Фармакопея України;

- у п. 2.3 замість посилань на вимоги директив ЄС дали посилання на чинні вимоги, а в виносці навели посилання на директиви, що регламентують в ЄС стандарти та специфікації щодо системи якості для установ із взяття/випробування крові та щодо простежуваності від донора до реципієнта і сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти, а також техні-

чні вимоги до крові та компонентів крові. У виносці дано рекомендацію: „Рекомендується враховувати положення зазначених директив”;

- у п. 2.4 EU/EEA замінили на Україна; замість посилань на вимоги директив ЄС дали посилання на чинні вимоги, а в виносці навели посилання на директиви ЄС, що містять вимоги щодо якості та безпеки вихідної сировини, імпортованої з інших країн, щодо системи якості для установ із взяття / випробування крові, щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти. У виносці дано рекомендацію: „Рекомендується враховувати положення зазначених директив та відповідних документів ВООЗ”;

- у п. 2.5 замінили слова „вимоги Директиви 2001/83/ЕС” на „чинні вимоги”, „до розділу 7 настанови з GMP” – на „до розділу 7 частини 1 цієї настанови”;

- у. п. 3.1 замість посилань на вимоги директив ЄС дали посилання на чинні вимоги, а в виносці навели посилання на директиви ЄС, що містять вимоги щодо простежуваності на етапі, що передує постачанню плазми на підприємство з фракціонування та на сам етап постачання, а також вимоги щодо всіх стадій, пов’язаних із взяттям та випробуванням донорської крові або плазми, призначеної для виробництва лікарських препаратів;

- у. п. 3.2 замість посилань на вимоги директив ЄС дали посилання на чинні вимоги або чинне законодавство, а в виносці навели посилання на директиви ЄС, що містять вимоги щодо систем якості в установах із взяття/випробування крові і випробувальних лабораторій, щодо їх регулярного інспектування, а також щодо сповіщення компетентного уповноваженого органу ЄС у разі наявності програм фракціонування за контрактом з третьою країною. Замінили слова „національний компетентний орган” та „уповноважений компетентний орган ЄС” на „компетентний орган виконавчої влади” та „уповноважений компетентний орган виконавчої влади” відповідно;

- у п. 3.2 замість слів „компетентним органом EU/EEA” зазначено „уповноваженим компетентним органом виконавчої влади”; EU/EEA замінено на Україну; замість посилання на пункт 6.8 наведено посилання на п. 6.8 цього додатка;

- у виносці до п. 3.7 замість слів „(визначений національними нормативними актами)” зазначено „(визначений чинним законодавством)”;

- у п. 4.3 видалено посилання на ст. 4 Директиви 2005/61/ЕС та ст. 14 Директиви 2002/98/ЕС, а у виносці до п. 4.3 додатково зазначено: „В ЄС ця вимога встановлена у ст. 4 Директиви 2005/61/ЕС та ст. 14 Директиви 2002/98/ЕС”;

- у п. 4.4 замість слів „(зазначених у п. 3.5)” зазначено „(зазначених у п. 3.5 цього додатка)”;

- у п. 4.4 вилучено посилання на Директиву 2005/61/ЕС, а в виносці до п. 4.4 додатково зазначено: „Див. також випадки, наведені у Додатку II, частині А та у Додатку III, частині А Директиви 2005/61/ЕС”. Замість слів „компетентного органу” зазначено „уповноваженого компетентного органу виконавчої влади”;

- у п. 4.6 замість посилання на п. 4.5 наведено посилання на п. 4.5 цього додатка;

- у п. 4.7 замість слів „зобов'язання перед компетентними уповноваженими органами" зазначено „зобов'язання перед уповноваженими компетентними органами виконавчої влади";

- у п. 4.7 та 5.4 при посиланні на документи CPMP/BWP/269/95 та CPMP/BWP/268/95 вилучено інформацію про організації, які їх затвердили, оскільки на момент затвердження чинних версій документів ці організації мали інші назви; номери документів з виносок перенесено у текст, а у виносках зазначено: „Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови";

- у п. 5.1 та п. 5.2 слова „додаток 1 до настанови з GMP" замінили на „додаток 1 до цієї настанови";

- у п. 6.1 поруч з посиланням на Європейську Фармакопею наведено посилання на Державну Фармакопею України[N]; замість слів „(див. п. 3.5)" зазначено „(див. п. 3.5 цього додатка)";

- у п. 6.1 та 6.8 слова „досьє торгової ліцензії" замінили на „реєстраційне досьє";

- у п. 6.2 та 6.8 замість посилання на п. 2.4 наведено посилання на п. 2.4 цього додатка;

- у п. 6.12 та 8.2 слова „торгова ліцензія" замінили на „реєстраційне досьє";

- у п. 6.14 номер документа EMEA/CPMP/BWP/125/04 перенесено з виноски у текст, а у виносці зазначено: „Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови";

- у п. 7.2 поряд з номером 0853 монографії Європейської Фармакопеї додатково зазначена її назва «Human Plasma for Fractionation»;

- у п. 8.1 поруч з посиланням на Європейську Фармакопею наведено посилання на Державну Фармакопею України[N];

- у п. 8.3 замість слів „відповідно до норм GMP ЄС" зазначено „відповідно до норм GMP цієї настанови"; поряд з ринком ЄС зазначено ринок України[N], а поряд з монографіями Європейської Фармакопеї – монографії Державної Фармакопеї України[N];

- у доповненні до додатка 14 додатково наведений бібліографічний опис документа ВООЗ „WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments";

- стосовно документів, зазначених у доповненні до додатка 14, зроблено виноску: „Рекомендується користуватися документами, зазначеними у цьому доповненні до додатка 14, до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних актів та настанов".

<u>Додаток 16</u>:

- додаток є інформаційним; він є перекладом на українську мову тексту додатка 16 до Настанови з GMP ЄС, не адаптованого до законодавчої і нормативної бази України.

<u>Додаток 17</u>:

- в п. 3.5 крім посилання на Європейську Фармакопею наведено посилання на Державну Фармакопею України або іншу відповідну фармакопею.

<u>Додаток 19</u>:

- у п. 1.1 до слів „Настанови з GMP” додано слово „цієї ...”;
- у п. 2.1, п. 9.2 поряд з листком-вкладишем додатково зазначена інструкції для медичного застосування[N], що відповідає чинному законодавству України;
- в п. 3.1 виключено посилання на параграфи 8 і 9 додатка 4 щодо ветеринарних лікарських препаратів, які не відносяться до імунобіологічних, оскільки ця настанова не розповсюджується на препарати для ветеринарії;
- у п. 3.2 замість слів „законом країни-учасниці” наведено „чинним законодавством України”;
- у п. 4.2 замість тексту „Якщо такі є, необхідно виконувати національні вимоги щодо кількості контрольних зразків і, при необхідності, архівних зразків” зазначено: „Необхідно виконувати чинні вимоги щодо кількості контрольних зразків і, при необхідності, архівних зразків”;
- у п. 5.1 замість посилання на документ CPMP „Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances” наведено посилання на чинну версію настанови МОЗ України „Лікарські засоби. Належна практика зберігання” (Додаток 1 „Декларування умов зберігання”), оскільки додаток 1 до цієї настанови гармонізовано з зазначеним документом CPMP і він розповсюджується на лікарські препарати та діючі речовини;
- в п. 6.1 та п. 10.2 замість „власник торгової ліцензії” зазначено „власник реєстраційного посвідчення”;
- в п. 6.1, п. 7.1, п. 7.2, розділі 8, п. 10.3 замість скорочення „EEA” (Європейська економічна зона) наведено „Україна”, а в п. 8.1 замість скорочення „EU” (Європейський Союз) наведено „Україна”;
- в п. 7.2 текст: „Для готової продукції, виробленої в країнах, що не входять в EEA” замінено на: „Для готової продукції, виробленої в інших країнах”;
- у п. 8.2 замість тексту „...окремі архівні зразки мають зберігатися в EEA” зазначено „...окремі архівні зразки мають зберігатися в Україні згідно з чинним законодавством[N]”;
- у п. 8.2 замість слів „кожної країни-учасниці” наведено „України”.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. ДСТУ ISO 13683:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Вимоги до валідації і поточного контролювання. Стерилізація вологим теплом у медичних установах (ISO 13683:1997, IDT)

2. ДСТУ ISO/TR 13409:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Радіаційна стерилізація. Обґрунтування дози стерилізації 25 кГр, як дози для малих або разових партій виробництва (ISO/TR 13409:1996, IDT)

3. ДСТУ ISO 11134:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Вимоги до оцінювання відповідності та поточного контролювання. Промислова стерилізація вологим теплом (ISO 11134:1994, IDT)

4. ДСТУ ISO 11135:2003 Стерилізація виробів медичного призначення. Валідація та поточний контроль стерилізації оксидом етилену (ISO 11135:1994, IDT)

5. ДСТУ ISO 11137:2003 Стерилізація виробів медичного призначення. Вимоги до валідації та поточного контролю. Радіаційна стерилізація (ISO 11137:1995, IDT)

6. ДСТУ ISO 11138-1:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Біологічні індикатори. Частина 1. Загальні вимоги (ISO 11138-1:1994, IDT)

7. ДСТУ ISO 11138-2:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Біологічні індикатори. Частина 2. Біологічні індикатори для стерилізації оксидом етилену (ISO 11138-2:1994, IDT)

8. ДСТУ ISO 11138-3:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Біологічні індикатори. Частина 3. Біологічні індикатори для стерилізації вологим теплом (ISO 11138-3:1995, IDT)

9. ДСТУ ISO 11140-1:2003 Стерилізація виробів медичної призначеності. Хімічні індикатори. Частина 1. Загальні вимоги (ISO 11140-1:1995, IDT)

10. ДСТУ ISO 10993-7:2004 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 7. Залишки після стерилізації етиленоксидом (ISO 10993-7:1995, IDT)

11. ISO 11140-1:1995/Amd 1:1998 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 1: General requirements

12. ISO 11140-2:1998 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 2: Test equipment and methods

13. ISO 11140-3:2000 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 3: Class 2 indicators for steam penetration test sheets

14. ISO 11607:1997 Packaging for terminally sterilized medical devices

15. ISO 11737-1:1995 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Estimation of population of microorganisms on products

16. ISO 11737-2:1998 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process

17. ISO 13408-1:1998 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements

18. ISO/TR 13409:1996 Sterilization of health care products – Radiation sterilization – Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent production batches

19. ISO 14160:1998 Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin – Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants

20. ISO/TR 15844:1998 Sterilization of health care products – Radiation sterilization – Selection of sterilization dose for a single production batch

21. ISO/DIS 14698-1:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: Basic principles and determination of critical points in zones at risk

22. ISO/DIS 14698-2:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 2: Methods of analysing and measuring biocontamination of textiles in zones at risk

23. ISO/DIS 14698-3:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 3: Methods of analysing and measuring biocontamination of surfaces in zones at risk

24. Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products

25. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products

26. Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products

27. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index en.htm

28. Document PI 007-1 Recommendation on the validation of aseptic processes. – PIC/S, 31 July 2001.

29. PE 008-4 (1 Annex) Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File, 1 January 2011

30. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 109-113 (WHO Technical Report Series, № 863)

31. A WHO Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) Requirements. Part 1: Standard Operating Procedures and Master Formulae. – Geneva: WHO, 1997

32. EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8). – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development

33. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products

34. EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin

35. CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

36. CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

37. CPMP/QWP/158/01 rev. – EMEA/CVMP/115/01 rev. Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use

38. CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products

39. 3AQ11A Specifications and Control Tests on the Finished Product

40. 3AQ5a Chemistry of Active Substances

41. 3CC29A Investigation of Chiral Active Substances

42. CPMP/QWP/130/96 Rev. 1 Guideline on the Chemistry of New Active Substances

43. CPMP/ICH/2737/99-ICH Q3A (R2) Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities In New Drug Substances

44. CPMP/ICH/2738/99-ICH Q3B (R2) Note for Guidance on Impurities in New Medicinal Products

45. CPMP/ICH/283/95-ICH Q3C (R3) Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents

46. CPMP/ICH/367/96-ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

47. CPMP/BWP/3354/99 Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunosera for Human Use

48. CPMP/BWP/41450/98 Points to consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products

49. CPMP/BWP/3088/99 Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products

50. CPMP/BWP/382/97 Position Statement on DNA and Host Cell Proteins (HCP) Impurities, Routine Testing Versus Validation Studies

51. 3AB2A CPMP/ICH/139/95 ICH Topic Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products

52. 3AB3A Production and Quality Control of Cytokine Products Derived by Biotechnological Process

53. 3AB6A Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic Cells

54. 3AB7A Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human use

55. 3AB11A Tests on Samples of Biological Origin

56. EMEA/CHMP/49348/05 Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues

57. CHMP/437/04 Similar Biological Medicinal Product

58. CPMP/ICH/5721/03 ICH Topic Q5E Step 4 Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process

59. CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1 Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance – Quality Issues

60. CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)

61. CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 Annexes to Guideline on the Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)

62. EMEA/CHMP/BWP/298388/05 Validation of Immunoassay for the Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) in Plasma Pools

63. EMEA/CPMP/BWP/476/01 Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) – Risk via the Use of Materials of Bovine Origin in or during the Manufacture of Vaccines

64. CPMP/BWP/5136/03 Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD Risk 48. EMEA/CHMP/BWP/298390/05 Validation of Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Virus Surface Antigen (Hbsag) in Plasma Pools

65. CPMP/BWP/125/04 Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections

66. CPMP/BWP/819/01 Questions and Answers on Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) and Vaccines

67. CPMP/BWP/4663/03 Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification

68. CPMP/BWP/5180/03 Assessing the Risk for Virus Transmission – New Chapter 6 of the Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products

69. CPMP/BWP/5136/03 Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD risk

70. CPMP/BWP/2879/02 Rev. 1 CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products

71. CPMP/BWP/3752/03 CPMP Position Statement on West-Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products

72. EMEA/CPMP/BWP/1818/02 CPMP Position Statement on Non-Remunerated and Remunerated Donors: Safety And Supply of Plasma-Derived Medicinal Products

73. CPMP/BWP/385/99 Position Paper on Plasma-Derived Medicinal Products: Alt Testing (Corrigendum, Sept. 1999)

74. CHMP/VEG/134716/04 Adjuvants in Vaccines for Human Use

75. CHMP/VWP/244894/2006 Explanatory Note on Immunomodulators for the Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use

76. CPMP/4717/03 Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application

77. EMEA/CPMP/4986/03 Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure

78. CPMP/4548/03/Final Rev 1 Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) certification

79. CPMP/BWP/1571/02 Rev 1 CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use

80. CPMP/BWP/3734/03 Scientific Data Requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF)

81. CPMP/BWP/2490/00 Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (Annex to Note for Guidance on Harmonisation of requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96)

82. CPMP/BWP/2289/01 Points to Consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccines

83. CPMP/1100/02 Development of Vaccinia Virus Based Vaccines Against Smallpox

84. CPMP/BWP/2517/00 Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines

85. Comission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

86. CPMP/BWP/477/97 Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines

87. CPMP/BWP/214/96 Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines

88. CPMP/BWP/328/99 Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics

89. EMEA/CHMP/BWP/124446/05 Potency Labelling for Insulin Analogue Containing Products with Particular Reference to the Use of «International Units» or «Units»

90. EMEA/CHMP/VEG/193031/04 Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines

91. CPMP/BWP/2758/02 Pharmaceutical Aspects of the Product Information for Human Vaccines

92. CPMP/BWP/2879/02 Rev. 1 CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products

93. EMEA/CHMP/473191/06 Corr. Environmental Risk Assessments for Medicinal Products containing, or consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs)

94. CPMP/BWP/1793/02 Guidance on the Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Products

95. CPMP/BWP/972/98 Position Paper on Viral Safety of Oral Poliovirus Vaccine (OPV)

96. EMEA/CHMP/BWP/27/04 First Cases of BSE in USA and Canada: Risk Assessment of Ruminant Materials Originating from USA and Canada

97. EMA/410/01 Rev. 3 Note for Guidance Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (2011/C 73/01)

98. EMEA/22314/02 Position Paper on Re-establishment of Working Seeds and Working Cell Banks using TSE compliant materials

99. EMEA/CPMP/BWP/337/02 Final. Public Report on Risk and Regulatory Assessment of Lactose and other Products Prepared Using Calf Rennet

100. EMEA/CPMP/BWP/498/01 Joint CPMP/CVMP Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products

101. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

102. What is Total Quality Control; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

103. Failure Mode and Effects Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0873895983

104. The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

105. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

106. Biological products – standards. 1 Series. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-ninth report. Switzerland, World Health Organization, 1989: 9-179 (WHO Technical Report Series, № 786)

107. CHMP/QWP/306970/2007 Rev. 1 Radiopharmaceuticals

108. CPMP/QWP/1719/00 Guideline on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation

109. CHMP/QWP/569959/2008 Parametric Release

110. CPMP/QWP/159/01 Limitation to the Use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products

111. EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for new Submissions and Variations

112. CPMP/BWP/328/97. – Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96)

113. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File. – European Comission, Brüssels, SANCO/C8/AM/sl/ares (2010) 1064603. – 8 p.

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index en.htm

114. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of

27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

115. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – Chapter 1. Pharmaceutical Quality System. – European Comission, Brüssels, SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362. – 8 p.

116. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – Chapter 7. Outsourced Activities. – European Comission, Brüssels, SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362. – 4 p.

117. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – Annex 2. Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. – European Comission, Brüssels, SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362. – 31 p.

118. EMA/INS/GMP/79766/2011. – Quality Risk Management (ICH Q9).

119. EMA/INS/GMP/79818/2011. – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).

120. Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms

121. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC

122. CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products

123. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

124. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

125. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

126. Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms

127. Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells

128. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and

amending Directive 2001/83/EC

129. Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004

130. ENTR/F/2/SFdn D (2009) 35810 Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products

131. Comission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards tracebility requirements and notification of serious adverse reactions and events

УДК 661.12:615.012

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт (діюча речовина), валідація, виробництво, документація, кваліфікація, контроль якості, лікарський препарат, належна виробнича практика, персонал, приміщення, обладнання, самоінспекція, технологічний процес, управління якістю.