МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

від 16 лютого 2009 року N 95

Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів

Наказ визнано таким, що не підлягає державній реєстрації
у Міністерстві юстиції України
(згідно з наказом Міністерства юстиції України
від 14 квітня 2009 року N 676/5)
Із змінами і доповненнями, внесеними
наказами Міністерства охорони здоров'я України
від 7 вересня 2010 року N 757,
від 24 вересня 2010 року N 809,
від 6 липня 2011 року N 392,
від 3 жовтня 2011 року N 634,
від 14 лютого 2013 року N 118,
від 18 травня 2013 року N 398,
від 18 липня 2013 року N 617,
від 5 лютого 2014 року N 100,
від 16 липня 2014 року N 497,
від 22 серпня 2014 року N 593,
від 30 липня 2015 року N 478,
від 29 липня 2016 року N 798,
від 26 вересня 2017 року N 1169,
від 4 травня 2020 року N 1023

Відповідно до статті 4 Закону України "Про лікарські засоби" та на виконання постанови Кабінету Міністрів України від 28.10.2004 N 1419 "Про заходи щодо забезпечення якості лікарських засобів", пункту 16 Плану заходів щодо удосконалення державного контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 10.09.2008 N 1247-р, **наказую**:

1. Затвердити та ввести в дію стандарти Міністерства охорони здоров'я України:

1.1. Настанова "Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020" (додається), що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(підпункт 1.1 пункту 1 із змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України від 24.09.2010 р. N 809, від 06.07.2011 р. N 392, від 03.10.2011 р. N 634, у редакції наказів Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2013 р. N 617, від 16.07.2014 р. N 497, від 30.07.2015 р. N 478, від 29.07.2016 р. N 798, від 04.05.2020 р. N 1023)

1.2. Настанова "Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008" (додається), на заміну настанови 42-7.0:2005 "Лікарські засоби. Належна клінічна практика".

1.3. Настанова "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008" (додається), на заміну настанови 42-01-2002 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції".

1.4. Настанова "Лікарські засоби. Належна лабораторна практика" (уводиться вперше).

1.5. "Настанова "Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011" (додається).

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.5 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

1.6. "Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011" (додається), на заміну Додатка 20 "Управління ризиками для якості" стандарту Міністерства охорони здоров'я України "Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011".

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.6 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

1.7. "Настанова. "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.7 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

1.8. "Настанова. "Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії. СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.8 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

1.9. "Настанова. "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.9 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

1.10. "Настанова. "Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.10 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2013 р. N 118)

1.11. "Настанова. "Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації. СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.11 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 р. N 398)

1.12. "Настанова. "Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів. СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013" (додається), уводиться вперше.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.12 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 р. N 398)

1.12. Стандарт "Настанова "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014", що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.12 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22.08.2014 р. N 593)

1.13. "Настанова. "Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів. СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016" (додається), уводиться вперше, що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.13 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

1.14. "Настанова. "Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування. СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016" (додається), уводиться вперше, що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.14 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

1.15. "Настанова. "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016" (додається), уводиться вперше, що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.15 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

1.16. Настанова "Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020" (додається), уводиться вперше, що рекомендовано до застосування суб'єктами господарювання.

(пункт 1 доповнено підпунктом 1.16 згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2020 р. N 1023)

2. Уважати такими, що втратили чинність, накази Міністерства охорони здоров'я України:

від 14.12.2001 N 506 "Про затвердження настанови 42-01-2001 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика";

від 19.03.2002 N 103 "Про затвердження настанови 42-02-2002 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції";

від 18.07.2002 N 271 "Про затвердження настанови 42-02-2002 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів";

від 22.07.2005 N 373 "Про затвердження документів з питань стандартизації, реєстрації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів".

3. Департаменту регуляторної політики у сфері обігу лікарських засобів та продукції в системі охорони здоров'я (Константінов Ю. Б.):

подати цей наказ на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України відповідно до Указу Президента України від 03.10.92 N 493 "Про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств та інших органів виконавчої влади" (із змінами);

забезпечити офіційне опублікування цього наказу.

Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Митника З. М.

Міністр **В. М. Князевич**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
16 лютого 2009 року N 95
(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України
від 04 травня 2020 року N 1023)

НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020
(The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD)
Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна виробнича практика

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України")

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук (керівник розробки); О. Безугла, канд. фарм. наук; **Н. Тахтаулова,** канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников,** д-р фарм. наук; **В. Загорій,** д-р фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2020 N 1023

Ця 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 Цю настанову розроблено згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України

5 НА ЗАМІНУ Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798

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 і детальні правила поширюються на всі процеси, що потребують ліцензування відповідно до статті 40 Директиви 2001/83/ЕС і 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[1]. Частина I містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів.

---

[1] *З 2018 р. Настанова з GMP ЄС складається з чотирьох частин та серії додатків. Частина IV називається "GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product" ("Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії") і містить нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" (див. [140] в додатку НВ "Бібліографія")*[N].

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) [27], 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, що відповідають чинному законодавству.

Ця настанова замінює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [145].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 прийнята з метою актуалізації, оскільки в Настанові з GMP ЄС [27] було переглянуто додаток 2 (Annex 2) (перегляд 2) [117] і додаток 17 (Annex 17) (перегляд 1) [142], а також введено частину IV "GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product" ("Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії"), що містить настанову Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" ("Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії"), введену в ЄС з 22 травня 2018 р. [140] (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).

В ЄС правовою основою для розробки настанови "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що введено до частини IV Настанови з GMP ЄС, є ст. 5 Постанови (ЕС) 1394/2007 [129], а для перегляду та публікації додатка 2 і додатка 17 стосовно лікарських засобів для людини - ст. 47 Директиви 2001/83/ЕС [124].

В частині IV Настанови з GMP ЄС викладені принципи та правила GMP, застосовні до виробництва лікарських засобів передової терапії, до яких віднесено лікарські засоби для генної терапії (gene therapy medicinal products), лікарські засоби для терапії соматичними клітинами (somatic cell therapy medicinal products) та тканинно-інженерні препарати (tissue engineered products) (див. ст. 2 Постанови (ЕС) 1394/2007 [129]). В актуалізованих додатках 2 і 17 надані настанови щодо інтерпретації принципів та правил GMP для лікарських засобів, що встановлено Директивою 2003/94/ЕС [136].

Додаток 2 було переглянуто в ЄС внаслідок прийняття настанови "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" [140], оскільки саме в попередній версії додатка 2 визначались специфічні правила GMP стосовно лікарських засобів передової терапії [145]. Крім того, інші нормативні документи, що регламентують вимоги GMP для лікарських препаратів, не можуть бути застосовані для виробництва лікарських засобів передової терапії, якщо це спеціально не обумовлено в настанові "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" [140].

Перша версія додатка 17 була присвячена лише застосуванню випуску за параметрами при серійному випуску препаратів, що піддають кінцевій стерилізації. Успіхи в застосуванні при фармацевтичній розробці та виробництві лікарських препаратів процесно-аналітичної технології (PAT), підходу "якість шляхом розробки" (QbD) та принципів управління ризиками для якості (QRM) показали, що відповідне поєднання контролю в процесі виробництва разом із своєчасним моніторингом та перевіркою попередньо встановлених показників матеріалів забезпечують більшу гарантію якості препаратів, ніж самі випробування готової продукції. Це й сприяло перегляду додатка 17, при якому було враховано зміни внесені до Настанови з GMP ЄС (Part I, Chapter 1, Annex 1 та 15), положення настанов EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q11 тощо [27, 32, 118, 119, 143, 146].

У зв'язку з актуалізацією Настанови з GMP ЄС [27] необхідно було актуалізувати Настанову 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [145]. У порівнянні з попередньою версією до актуалізованої Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 було внесено такі зміни:

- введено частину 4 "Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії". До частини 4 включено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 "Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії", що гармонізовано з настановою Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" та буде видано як окремий нормативний документ аналогічно з настановами, що входять до частини 3;
- додаток 2 "Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів" до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 було гармонізовано з актуалізованим додатком 2 "Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use" Настанови з GMP ЄС [117], який в ЄС було введено в дію з 26 червня 2018 р.;
- додаток 17 "Випуск з випробуваннями в режимі реального часу та випуск за параметрами" до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 було гармонізовано з актуалізованим додатком 17 "Real Time Release Testing and Parametric Release" Настанови з GMP ЄС [142], який в ЄС було введено в дію з 26 грудня 2018 р.

Внесені в текст додатків 2 та 17 до цієї настанови редакційні зміни та доповнення стосовно документів ЄС [117, 142], а також пояснення до них викладено у додатку НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень".

В зв'язку з введенням частини 4 та актуалізацією додатків 2 і 17 в інших розділах цієї настанови було внесено деякі зміни відносно попередньої версії настанови, зокрема:

- у розділі "Передмова до документа "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use"", що є ідентичним перекладом з англійської мови, стосовно речення *"Ця Настанова складається із трьох частин та доповнена серією додатків"* додатково зроблено таку виноску: "З 2018 р. Настанова з GMP ЄС складається з чотирьох частин та серії додатків. Частина IV називається "GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product" ("Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії") і містить нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" (див. [140] в додатку НВ "Бібліографія")";
- у розділі "Сфера застосування" додатково зазначено: "Частина 4 цієї настанови поширюється на виробництво біологічних лікарських засобів передової терапії";
- терміни та визначення їх понять стосовно додатка 2 та додатка 17 актуалізовані з термінами та визначеннями їх понять відповідно розділу "Glossary to Annex 2" [117] та розділу 5 "Glossary" [142] і наведені за українською абеткою у розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови; неактуальні терміни та/або визначення понять вилучено або замінено;
- у розділі "Нормативні посилання" та в додатку НВ "Бібліографія" актуалізовані та/або додатково наведені бібліографічні описи джерел, що стосуються актуалізації цієї настанови;
- у розділі "Познаки та скорочення" додатково наведені деякі акроніми з розділу "Glossary to Annex 2" [117] та розділу 5 "Glossary" [142], зокрема, ATMPs та RTRT;
- відповідно до актуалізації цієї настанови внесено зміни в розділі "Зміст".

Всі редакційні зміни, доповнення та пояснення до них, що зроблені при актуалізації цієї настанови, а також попередні редакційні зміни, доповнення та пояснення до них відносно Настанови з GMP ЄС, що стосуються інших розділів, частин та додатків, наведено у додатку НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень".

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 введено в 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. N 723, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 07 грудня 2011 р. за N 1420/20158. Підприємства-виробники мають здійснювати свою виробничу діяльність згідно з принципами та правилами, наведеними в цій настанові.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до Настанови з GMP ЄС [27].

НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна виробнича практика

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION
MEDICINAL PRODUCTS
Good manufacturing practices
Чинна від 04.05.2020

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення належної виробничої практики лікарських засобів для людини, включаючи діючі речовини, що використовуються в складі лікарських препаратів.

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 стосовно діючих речовин наведені у п. 1.2 частини 2 цієї настанови.

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

Частина 4 цієї настанови поширюється на виробництво біологічних лікарських засобів передової терапії.

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 виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії, 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 та організації виробництва готових лікарських засобів і діючих речовин; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств-виробників готових лікарських засобів та діючих речовин.

Цю настанова поширюється на 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 дільниць 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: в 3 т. - 2-е вид. - Харків: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. -Т. 1.-1128 с.

Державна Фармакопея України: в 3 т. - 2-е вид. - Харків: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. - Т. 2. - 724 с.

Державна Фармакопея України: в 3 т. - 2-е вид. - Харків: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. -Т. 3.-732 с

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 42-3.5:2016 Лікарські засоби. Валідація процесів

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 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013 Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))

Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії

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

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

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 manufacturing 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

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific pupposes

Recommendation N R (95) 15 (Council of Europe). - Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components

European Pharmacopoeia. 9th ed. EDQM. Strasbourg: Council of Europe; 2016.- 4016 p.

01/2014:0853. Human Plasma for Fractionation. - European Pharmacopoeia 9.0. P. 2691-2692.

07/2017:1646. Human Plasma (Pooled and Treated for Virus Inactivation). - European Pharmacopoeia 9.2. - P. 4555 - 4557.

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/CHMP/ICH/425213/2011 ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), November 2012

EMA/INS/MRA/3 87218/2011 Rev 5 Internationally harmonised requirements for batch certification

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. - Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions

EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014

Guidelines of 19 March 2015 on principles of good distribution practices of active substances for medicinal products for human use (2015/C95/01)

Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/01)

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 (3AB 1a)

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, Brussels, SANCO/C8/AM/sl/ares (2010) 1064603. - 8 p.

EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

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 Characterisation 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 N 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, N 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, N 961)

Довідкові джерела інформації наведено в додатку НВ "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. Терміни та визначення понять до частини 1 і додатків

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, що хімічно модифіковані для зниження реактивності імуноглобуліну Е (IgE).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Антигени *(antigens,* [117]*)*

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Антитіло *(antibody,* [117]*)*

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

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

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

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

Отримані від ряду клонів лімфоцитів антитіла, що утворюються в організмі людей 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(-уть) бути або спеціально призначеним(-и) 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 є однаковим за складом. Кожний контейнер містить 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° С 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° С або нижче.

Біологічний лікарський препарат *(biological medicinal product,* [124]*)*

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 людського походження); *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 та моноклональних антитіл; *лікарські засоби передової терапії*[1]*.*

---

[1] Стосовно лікарських засобів передової терапії, на які не розповсюджується додаток 2 до частини 1 цієї настанови, див. частину IV Додатка 1 до Директиви 2001/83/ЕС (див. [124] в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови), а також нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що входить до тому 4 "Good Manufacturing Practice" The Rules Governing Medicinal Products in the European Union [140], та/або гармонізовану з цим нормативним документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 "Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики щодо лікарських засобів передової терапії", що входить до частини 4 цієї настанови.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Визначення терміна наведено у Додатку I до Директиви 2001/83/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)*

Документований доказ того, що затверджена процедура очищення буде постійно приводити до видалення з обладнання попереднього препарату або використовуваних миючих засобів до рівня, який нижче за встановлений максимально допустимий рівень залишків, що переносяться.

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 приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

• **Перспективна валідація** *(prospective validation)*

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

• **Супутня валідація** *(concurrent validation)*

Валідація, що здійснюється у виняткових випадках на підставі значних переваг для пацієнта, при якій серії, вироблені під час виконання протоколу валідації, дозволяють до реалізації.

• ***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[N].

Примітки. 1. Терміни і визначення стосуються додатка 15.

2. Термін "ревалідація; повторна валідація" не входить до розділу 12 "Glossary" документа "Annex 15: Qualification and Validation", що прийнятий Європейською Комісією 30 березня 2015 р. Але у додатку 15 наведені положення стосовно повторної валідації. Тому цей термін та його визначення, що були наведені у попередній версії документа "Annex 15: Qualification and Validation", залишили у розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови.

Вектор *(vector,* [117]*)*

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Верифікація очищення *(cleaning verification)*

Збір доказів за допомогою хімічного аналізу після виробництва кожної серії / проведення кампанії, щоб показати, що кількість залишків попереднього препарату або миючих засобів була зменшена до рівня, який нижче максимально допустимого рівня залишків, встановленого на підставі наукових даних.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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[N];*

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 та клітини, призначені для застосування людиною, отримують, випробовують, обробляють, зберігають та здійснюють дистрибуцію відповідно до вимог GMP/GDP та *чинного законодавства України[N];*

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

c) за виконання інших вимог чинного законодавства *України[N]* 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 прізвище та 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 призначення 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 *(specified pathogen free - SPF,* [1 *17])* 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. Такі зграї або стада - це групи тварин, які мешкають у спільному навколишньому середовищі та мають своїх доглядачів, які не контактують з тваринами, що не належать до SPF-груп.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Виготовлення; технологічний процес *(production)*

Див. визначення терміна "технологічний процес".

Використання за умов 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 ст. 2(c) Директиви 2009/41/ЕС щодо всіх генетично модифікованих організмів.

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,* [143]*)*

Одна з форм випуску з випробуваннями в режимі реального часу *(real time release testing - RTRT).* Випуск за параметрами для продукції, що піддають кінцевій стерилізації, базується на розгляді документації щодо моніторингу процесу (наприклад, температура, тиск, час кінцевої стерилізації), а не на випробуванні зразка стосовно конкретного показника [144]. (Разом із дотриманням спеціальних вимог GMP стосовно випуску за параметрами це забезпечує необхідну гарантію якості продукції.)

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 17.

Випуск з випробуваннями в режимі реального часу *(real time release testing* RTRT, [32]*)*

Можливість оцінювати та гарантувати якість оброблюваної та/або готової продукції на підставі даних процесу, що, як правило, включають обґрунтовану комбінацію вимірюваних характеристик матеріалів та дані контролю процесу.

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 протягом певного періоду 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.2]

---

[2] 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".

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 засобу, за винятком пакувальних матеріалів.

Вихідні матеріали *(starting materials,* [124]*)*

Всі матеріали, з яких виробляють або екстрагують діючу речовину.

Для біологічних лікарських препаратів, вихідні матеріали означають будь-яку субстанцію біологічного походження, наприклад, мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров або плазма) людського або тваринного походження, а також біотехнологічні клітинні конструкції (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 2001/83/ЕС (1-й та 2-й абзаци п. 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])

Імморталізована лінія клітин (зазвичай 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, зазвичай отриманого з вибраного клону клітин за певних умов, що розподілена на декілька контейнерів і зберігається при визначених умовах. Головний банк клітин використовують 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,* [124]*)*

Будь-яка речовина або суміш речовин, що призначена для використання при виробництві лікарського препарату і що при використанні в ході технологічного процесу стає діючою речовиною цього препарату, який має виявляти фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію з метою відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій або встановлення медичного діагнозу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2. Термін та його визначення наведені у ст. 1(3a) Директиви 2001/83/ЕС.

Допоміжна речовина *(excipient,* [122, 124]*)*

1. Будь-яка речовина лікарської форми за винятком діючої речовини [122].

2. Будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу [124].

Примітка. Друге визначення наведено у ст. 1(3b) 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.

Досягнення якості продукції *(product realisation,* [119]*)*

Досягнення виробництва продукції, показники якості якої задовольняють потреби пацієнтів, фахівців у сфері охорони здоров'я та вимоги регуляторних органів, а також власні вимоги споживачів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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.

Життєвий цикл *(lifecycle)*

Всі фази життя продукції, обладнання або технічних засобів від початкової розробки або використання до припинення застосування.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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

Умови, за яких лікарська речовина або препарат під час виробництва не зазнають 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 лікарського засобу на основі клітин.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

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

Задокументована процедура для відстеження біологічних лікарських речовин або препаратів, які могли зазнати негативного впливу через 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 виявлено стосовно джерела матеріалу - тварини чи 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 призначений для виготовлення будь-якої однієї продукції або декількох видів продукції та обладнаний загальною системою обробки повітря.

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 процедурами щодо безпечного ведення 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

процедурами щодо безпечного ведення процесу. У багатьох випадках це може підвищувати ефективність первинної ізоляції.

Імпортер *(importer)*

Власник ліцензії на імпорт лікарських препаратів з іншої країни, що необхідна згідно *з чинним законодавством України* [N].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 16.

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 приміщень, систем та обладнання для їх передбачуваного використання.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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

Документоване підтвердження того, що змонтовані чи модифіковані технічні засоби, системи й обладнання функціонують належним чином в межах 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 приміщень, систем, обладнання чи процесів. Мета такого контролю - визначити необхідність заходу, який би гарантував і документального засвідчував, що система підтримується у валідованому стані.

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 контамінації, що знаходяться в повітрі.

Контрольований стан *(state of control,* [119]*)*

Умова, за якої комплекс заходів контролю постійно забезпечує гарантію постійної ефективності процесу та якості продукції.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатків 15 та 17.

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.

Критичний параметр процесу *(critical process parameter* - CPP, [32]*)*

Параметр процесу, варіабельність якого має вплив на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу або контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті цього процесу продукції.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатків 15 та 17.

Критичний показник якості *(critical quality attributes* - CQA, [32])

Фізична, хімічна, біологічна або мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатків 15 та 17.

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 °C.

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 *(medicinal 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 (СМР 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, прийнятний або неприпустимий) мікроорганізмів, наявних у вихідних матеріалах, поживних середовищах, біологічних речовинах, проміжній продукції або препаратах. Якщо рівень перевищує встановлений у специфікації або вид мікроорганізму є неприпустимим, це вважають за контамінацію.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Моделюючі речовини *(simulated agents)*

Речовина, яка за фізичними та, якщо це практично здійсниме, хімічними властивостями (наприклад, в'язкість, розмір часток, pH тощо) схожа з валідованою продукцією.

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.

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 ст. 2(3) Директиви 2001/18/ЕС.

Найгірший випадок *(worst case)*

Умова або ряд умов, у числі яких верхня і нижня межі робочих параметрів процесу, а також обставини у 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.

Незворотний клапан *(non-return valve)*

Клапан, що дозволяє потік лише у одному напрямку.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 6.

Нерозфасована продукція *(bulkproduct)*

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. 1.1a).

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.

Перспективна валідація *(prospective validation)*

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Підтвердження відповідності *(confirmation)*

(Терміни **підтверджувати та підтверджений** *(confirm* та *confirmed)* мають таке саме значення).

Підписана Уповноваженою особою заява про те, що процес було проведено згідно з GMP і відповідним *реєстраційним досьє*^{N} (відповідною торговою ліцензією) або дозволом на проведення клінічних випробувань, комплектом специфікацій на препарат та/або технічною угодою (залежно від обставин) на основі письмового договору з Уповноваженою особою, відповідальною за сертифікацію серії готової продукції перед випуском.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 16.

Підхід із застосуванням брекетингу *(bracketing approach)*

Заснований на наукових даних та оцінюванні ризиків підхід, що передбачає при валідації процесу випробування тільки тих серій, що характеризуються граничними значеннями певних заздалегідь визначених та обґрунтованих характеристик, наприклад, сила дії (дозування), розмір серії та/або розмір упаковки. Такий план передбачає, що валідація для будь-яких граничних значень є репрезентативною для проміжних значень. У разі препарату із кількома дозуваннями при валідації застосування брекетингу можливе тільки за умови, що склад препарату із різними дозуваннями ідентичний або дуже схожий,

наприклад, таблетки з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом пресування різної маси однакового базового грануляту, або капсули з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом наповнення капсул різного розміру препаратом однакового базового складу але з різною масою. Брекетинг може бути застосований у разі контейнерів різних розмірів або у випадку різної повноти наповнення для тієї самої системи контейнер/закупорювальний засіб.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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,*

Плазміда - це елемент ДНК, зазвичай наявний у бактеріальній клітині у вигляді кільцевої молекули поза хромосомою клітини; вона може бути модифікована за допомогою методів молекулярної біології, виділена з бактеріальної клітини і використана для перенесення 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 культура 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.

Постійна верифікація процесу (постійне підтвердження процесу) *(continuousprocess verification,* [32]*)*

Альтернативний підхід до валідації процесу, при якому показники виробничого процесу постійно контролюють та оцінюють.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Поточна верифікація процесу *(ongoing process verification)* (синонім - безперервна верифікація процесу *(continuedprocess verification))*

Документований доказ того, що потягом серійного виробництва процес залишається у контрольованому стані.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Правила належної практики *(goodpractice guidelines)*[3]

---

[3] 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".

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 *(bloodproducts)*

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. 3e).

Препарат порівняння *(comparatorproduct)*

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*[N] з використанням вихідної сировини з інших країн; при цьому вироблювана продукція не призначена для ринку *України*[N].

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)*

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

Простір проектних параметрів *(design space,* [32]*)*

Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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.

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[N].

Примітки. 1. Термін і визначення стосуються додатка 15.

2. Термін "ревалідація; повторна валідація" не входить до розділу 12 "Glossary" документа "Annex 15: Qualification and Validation", що прийнятий Європейською Комісією 30 березня 2015 р. Але у додатку 15 наведені положення стосовно повторної валідації. Тому цей термін та його визначення, що були наведені у попередній версії документа "Annex 15: Qualification and Validation", залишили у розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови.

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 (найменший ризик, що навряд чи може призвести до захворювання людини), до BSL4 (найвищий ризик, що призводить до тяжкого захворювання, яке може поширюватися і для якого не існує ефективних засобів профілактики або лікування).

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

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

Однорідний пул мікроорганізмів або клітин, отриманий із 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 *(herbalpreparations,* [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[4]".

---

[4] Це визначення наведене у п. 3.2.2.5 частини I додатка I до Директиви 2001/83/ЕС.

Серія готової продукції *(finishedproduct batch)*

Визначення серії готової продукції (при контролі або випробуванні готової продукції) наведено у цьому розділі стосовно терміна "серія" *("batch"; "lot").* В контексті додатка 16 цей термін, зокрема, означає серію препарату в його остаточній упаковці для випуску в продаж.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 16.

Сертифікація серії готової продукції *(certification of the finished product batch)*

Сертифікація Уповноваженою особою *(як встановлено у п. 2.6 частини 1 цієї настанови і додатку 16 до цієї настанови [N])*[5] в реєстрі або еквівалентному документі, що засвідчує якість серії перед випуском цієї серії для продажу або дистрибуції.

---

[5] В ЄС відповідні правові вимоги викладені у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124].

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 16.

Сировина *(raw materials,* [124]*)*

Будь-які інші речовини, що використовують 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 2001/83/ЕС (4-й абзац п. 3.2.1.1(b) частини I).

Система *(system)*

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

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, що можуть забезпечувати структуру клітин та/або біологічно активних молекул або сприяти їх міграції, зв'язуванню чи транспорту.

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 винятком репродуктивних клітин (зародкової лінії). Ці клітини можуть бути аутологічними (від пацієнта), алогенними (від іншої людини) або

ксеногенними (від тварин) соматичними живими клітинами, які оброблені або змінені *ex-vivo* для введення людям із метою отримання терапевтичного, діагностичного або профілактичного ефекту.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

Специфікація *(specification)*

Див. розділ 4 частини 1.

Специфікація вимог користувача *(user requirements specification* - URS)

Набір вимог власника та користувача, а також інженерні вимоги, що є необхідними і достатніми для створення здійснюваного проекту, який відповідатиме призначенню системи.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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.

Стратегія контролю *(control strategy,* [119]*)*

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує ефективність процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з лікарською речовиною, матеріалами та компонентами для лікарського препарату, умовами експлуатації приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу та контролю.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатків 15 та 17.

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

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

Супутня валідація *(concurrent validation)*

Валідація, що здійснюється у виняткових випадках на підставі значних переваг для пацієнта, при якій серії, вироблені під час виконання протоколу валідації, дозволяють до реалізації.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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.

Традиційний підхід *(traditional approach)*

Підхід до розробки препарату, при якому для забезпечення відтворюваної якості для параметрів процесу визначають задані значення і робочі діапазони.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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 цієї настанови.[6]

---

[6] В ЄС відповідно до пункту 1 статті 48 Директиви 2001/83/ЕС [124] встановлено вимогу до власника ліцензії на виробництво постійно користуватися послугами, як мінімум, однієї Уповноваженої особи (Qualified Person - QP), яка відповідає кваліфікаційним вимогам, зазначеним в статті 49, і несе відповідальність за виконання обов'язків, зазначених в статті 51 цієї Директиви. Відповідно до пункту 2 статті 48 Директиви 2001/83/ЕС власник ліцензії на виробництво також може виконувати обов'язки Уповноваженої особи, якщо відповідає встановленим в статті 49 кваліфікаційним вимогам.

Управління знаннями *(knowledge management,* [119]*)*

Систематичний підхід до набування, аналізу, зберігання та розповсюдження інформації.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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

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

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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. 3e).

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

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

Фасування поживних середовищ *(mediafill,* [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 клітини *(feeder cells,* [117]*)*

Клітини, використовувані для поєднаного культивування зі стовбуровими клітинами, щоб підтримувати їх плюрипотентність. Для культури ембріональних стовбурових клітин людини типові фідерні шари включають ембріональні фібробласти мишей *(mouse embryonic fibroblasts - MEFs)* або ембріональні фібробласти людини, оброблені таким чином, щоб вони 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.

Якість шляхом розробки (QbD) *(quality by design* - QbD)

Системний підхід, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

Ex-vivo [117]

Умови, за яких процедури проводять на тканинах або клітинах поза живим організмом і повертають до живого організму.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

In-vivo [117]

Умови, за яких процедури здійснюють у живих організмах.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 2.

2. Терміни та визначення понять до частини 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 прізвища, 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.

Поточна верифікація процесу *(ongoing process verification)* (синонім - постійна верифікація процесу *(continuous process verification))*

Документований доказ того, що потягом серійного виробництва процес залишається у контрольованому стані.

Примітка. Термін і визначення стосуються додатка 15.

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 прийнятності, 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 (лікарські засоби передової терапії)
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)
CPP	- critical process parameters (критичні параметри процесу)
CQA	- critical quality attributes (критичні показники якості)
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 лікарських засобів)
EU	- European Union (Європейський Союз)
FAT	- factory acceptance testing (приймальні випробування на підприємстві-виробнику)
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)
IMP	- investigational medicinal products (досліджувані лікарські засоби)
IOQ	- Installation/Operational Qualification (кваліфікація монтажу/функціонування)
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)
RTRT	- real time release testing (випуск з випробуваннями в режимі реального часу)
QA	- Quality Assurance (забезпечення якості)
QC	- Quality Control (контроль якості)
Q. P.	- Qualified Person (Уповноважена особа)
QRM	- Quality Risk Management (управління ризиками для якості)
SAT	- site acceptance testing (приймальні випробування на виробничій дільниці)
SPF	- specific pathogen free (вільні від специфічних патогенів)
TOC	- total organic carbon (загальний вміст органічного вуглецю)
TSE	- Transmissible Spongiform Encephalophathy (трансмісивна губчаста енцефалопатія)
URS	- user requirements specification (специфікація вимог користувача)
VMP	- validation master plan (основний план валідації)
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[7]

[7] 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 ІСН Q10 *та гармонізованої з нею Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N].* З урахуванням мети розділу 1 ці терміни слід вважати взаємозамінними.

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 ІСН Q10[N];* хоча цей документ є рекомендаційним, 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;

x) 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 вірогідної(-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 та 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 виготовленням (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 задовільною. 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 (пакування) і правильно маркована;

vi) протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, мають бути в установленому порядку 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 положеннями додатка 16 *та чинним законодавством України*[N]*;*

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:

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:

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

ii) 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)"*[N], що введена до частини 3 цієї настанови.

2 ПЕРСОНАЛ

Принцип

Належне виробництво лікарських засобів залежить від людей. Тому необхідний персонал, який має достатню кваліфікацією для виконання всіх завдань, що 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 відповідну кількість співробітників з необхідною кваліфікацією та практичним досвідом роботи. Вище керівництво має визначити і забезпечити достатні та належні ресурси (людські, фінансові, матеріальні, технічні засоби та обладнання), щоб впровадити та підтримувати систему управління якістю і постійно підвищувати її ефективність. Коло обов'язків окремого співробітника не має бути настільки великим, щоб становити будь-який ризик для якості.

2.2 У виробника має бути організаційна схема, де чітко зазначені взаємовідносини керівників виробництва, відділу контролю якості та, за необхідності, відділу забезпечення якості або відділу якості, вказаних у п. 2.5, а також чітко визначене місце Уповноваженої(-их) особи (осіб) в ієрархії управління.

2.3 Особи на відповідальних посадах повинні мати конкретні обов'язки, визначені в посадових інструкціях, а також відповідні повноваження для їх виконання. Їх службові обов'язки можуть бути передані призначеним заступникам, що мають достатній рівень кваліфікації. У колі обов'язків персоналу, який відповідає за дотримання належної виробничої практики, не має бути не охоплених ділянок або безпідставного дублювання сфер відповідальності.

2.4 Вище керівництво несе основну відповідальність за забезпечення наявності ефективної системи управління якістю для досягнення *цілей у сфері якості,* а також за те, що функції, обов'язки та повноваження визначені, доведені до відома та впроваджені в рамках всієї організації. Вище керівництво має заснувати політику у сфері якості, де буде описано загальні наміри і напрямок діяльності компанії стосовно якості, а також забезпечити постійну придатність і ефективність системи управління якістю та відповідність вимогам GMP шляхом участі у перевірках з боку керівництва.

Керівний (ключовий) персонал

2.5 Вище керівництво має призначити керівний (ключовий) персонал, до якого належать керівник виробництва і керівник відділу контролю якості; крім того, якщо керівник виробництва та/або керівник відділу контролю якості не несуть передбачені у п. 2.6 обов'язки, то для цього має бути призначена відповідна кількість Уповноважених осіб (як мінімум, одна). Як правило, ключовий персонал має працювати у режимі повного робочого дня. Керівники виробництва та відділу контролю якості повинні бути незалежні один від одного. У великих організаціях може виникнути необхідність передати іншим співробітникам окремі функції, зазначені у пунктах 2.6 і 2.7. Крім того, залежно від розміру та організаційної структури компанії може бути призначений окремий керівник відділу забезпечення якості або відділу якості. Якщо є така посада, як правило, деякі обов'язки, описані у пунктах 2.6, 2.7 та 2.8, будуть спільними із керівником відділу контролю якості, керівником виробництва та вищим керівництвом; через це слід приділити увагу тому, щоб були визначені їх функції, обов'язки та повноваження.

2.6 Уповноважена особа має такі службові обов'язки[8]:

a) Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна вироблена в *Україні*[N] серія лікарських засобів виготовлена та проконтрольована відповідно до чинного законодавства та вимог реєстраційного досьє[9];

---

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

[9] Відповідно до статті 51 (параграф 1) Директиви 2001/83/ЕС серії лікарських препаратів, що зазнали такого контролю у державі ЄС, можуть бути звільнені від такого контролю у разі розміщення на ринку іншої держави ЄС у супроводі протоколів контролю, підписаних Уповноваженою особою.

b) якщо лікарські препарати надходять з інших країн, незалежно від того, чи були вони вироблені в *Україні*[N], Уповноважена особа має гарантувати, що кожна серія пройшла в *Україні*[N] повний якісний аналіз, а також кількісний аналіз, як мінімум, діючих речовин, а також, що всі випробування або перевірки, необхідні для підтвердження якості лікарських препаратів відповідають вимогам реєстраційного досьє. 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 та/або перевірена відповідно до умов, зазначених в пп. 2.6(a) і 2.6(b).

Уповноважена особа може бути звільнена від обов'язків щодо проведення такого контролю тільки в окремих випадках, передбачених чинним законодавством України (зокрема, при імпорті лікарських препаратів із іншої країни та наявності відповідної міжнародної угоди України з країною-експортером щодо заходів стосовно дотримання виробником лікарських препаратів стандартів GMP, що еквівалентні правилам цієї настанови, та проведення в країні-експортері контролю відповідно до умов, зазначених в першому абзаці п. 2.6(b) [N].[10]

---

[10] Положення цього пункту, що наведено *курсивом* та позначено літерою *N*, гармонізовано з пунктом 2 статті 51 Директиви 2001/83/ЕС.

Особи, які є відповідальними за виконання таких обов'язків, мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з *чинним законодавством України*[N11]; для виконання своїх обов'язків вони повинні постійно і безперервно знаходитися у розпорядженні власника ліцензії на виробництво.

---

[11] В ЄС кваліфікаційні вимоги до Уповноваженої особи викладено у статті 49 Директиви 2001/83/ЕС.

Обов'язки Уповноваженої особи можуть бути передані тільки іншій(-им) Уповноваженій(-им) особі(-ам).

Положення щодо ролі Уповноваженої особи в *Україні*[N] ретельно викладені у додатку 16 до цієї настанови.

2.7 Керівник виробничого відділу, як правило, має такі обов'язки:

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

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

iii) забезпечувати оцінювання і підписання виробничих документів уповноваженим на це персоналом;

iv) забезпечувати кваліфікацію та технічне 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 потреб.

2.8 Керівник відділу контролю якості, як правило, має такі обов'язки:

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

ii) забезпечувати проведення всіх необхідних випробувань та оцінювання відповідних протоколів;

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

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

v) забезпечувати кваліфікацію та технічне обслуговування свого відділу, приміщень і обладнання;

vi) забезпечувати проведення відповідної валідації;

vii) забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

Інші обов'язки персоналу відділу контролю якості узагальнені в розділі 6 частини 1 цієї настанови.

2.9 Керівники виробничого відділу і відділу контролю якості, а також керівник відділу забезпечення якості або відділу якості, як правило, мають деякі загальні або спільно виконувані обов'язки щодо якості, зокрема, стосовно розробки, ефективного впровадження, моніторингу та підтримання системи управління якістю. Ці обов'язки можуть включати (згідно з національними регуляторними правилами):

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

ii) моніторинг і контроль навколишнього середовища на виробництві;

iii) нагляд за дотриманням гігієни праці на підприємстві;

iv) валідація процесів;

v) навчання;

vi) затвердження постачальників матеріалів і нагляд за ними;

vii) затвердження виробників, що виконують роботи за контрактом, а також інших постачальників послуг, пов'язаних з дотриманням вимог GMP (аутсорсингова діяльність), і нагляд за ними;

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

ix) зберігання протоколів;

x) моніторинг дотримання вимог належної виробничої практики;

xi) інспектування, дослідження й відбір проб з метою перевірки чинників, що можуть вплинути на якість продукції;

xii) участь у перевірках з боку керівництва продуктивності процесу, якості продукції та системи управління якістю й сприяння постійному поліпшенню;

xiii) забезпечення своєчасного та ефективного процесу інформування та привертання уваги, щоб розглядати питання якості на відповідних рівнях керівництва.

Навчання

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

2.11 Крім основного навчання щодо теорії і практики системи управління якістю та 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. Необхідно зберігати протоколи навчання.

2.12 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.

2.13 Відвідувачів або співробітників, які не пройшли навчання, як правило, не можна допускати у зони виробництва і контролю якості. Якщо це неминуче, то їх необхідно заздалегідь поінформувати, зокрема щодо гігієнічних вимог до персоналу і використання захисного одягу. За ними потрібен ретельний нагляд.

2.14 Під час навчальних занять слід докладно обговорити фармацевтичну систему якості, а також всі заходи, що можуть поліпшити її розуміння і впровадження.

Гігієнічні вимоги до персоналу

2.15 Мають бути складені детальні програми з гігієни праці, адаптовані до різних потреб у межах 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 ці методики і суворо їх дотримуватись. Керівний персонал повинен сприяти розвитку програм з гігієни праці, які необхідно широко обговорювати під час навчальних занять.

2.16 При влаштуванні 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 у тих випадках, коли це необхідно для роботи або здоров'я персоналу.

2.17 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.

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

2.19 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. Взагалі, мають бути заборонені будь-які дії, що порушують гігієнічні вимоги усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію.

2.20 Слід уникати прямого контакту між руками оператора і відкритою продукцією та будь-якою частиною обладнання, що контактує з продукцією.

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

2.22 Будь-які специфічні вимоги до виробництва особливих груп продукції, наприклад, стерильних препаратів, описані в додатках до цієї настанови.

Консультанти

2.23 Консультанти повинні мати відповідну освіту, професійну підготовку та досвід, або будь-яке їх поєднання, щоб консультувати з тематики, стосовно якої їх залучають.

Слід вести протоколи із зазначенням імені, адреси та кваліфікації таких консультантів, а також виду наданих ними послуг.

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Принцип

Приміщення та обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають 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, має 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 мають бути відповідними і не мають чинити несприятливого впливу (прямого або непрямого) ні на лікарські засоби під час їхнього виробництва і зберігання, ні на точність функціонування обладнання.

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

3.5 Необхідно вжити заходів, що запобігають входу у приміщення сторонніх осіб. Зони виробництва, зберігання і контролю якості не слід використовувати як прохідні для персоналу, який у них не працює.

Виробнича зона

3.6 За допомогою відповідної конструкції та експлуатації виробничих технічних засобів має бути попереджена перехресна контамінація всієї продукції. Заходи щодо запобігання перехресній контамінації мають відповідати ризикам. Для оцінки та контролю ризиків слід застосовувати принципи управління ризиками для якості.

Щоб обмежувати ризик, створюваний деякими лікарськими препаратами, залежно від рівня ризику для операцій виробництва та/або пакування можуть бути необхідними спеціально призначені приміщення та обладнання.

Для виробництва необхідні спеціально призначені технічні засоби, якщо лікарський препарат являє собою ризик внаслідок того, що:

i) ризик не можна адекватно обмежити за допомогою операційних заходів та/або технічних засобів,

ii) наукові дані з токсикологічної оцінки не доводять, що ризик є контрольованим (наприклад, алергенна дія сильно сенсибілізуючих речовин, таких як бета-лактами), або

iii) відповідні межі залишкової кількості, отримані в результаті токсикологічної оцінки, не можуть бути задовільно визначені за допомогою валідованої аналітичної методики.

Подальші вимоги можна знайти в розділі 5 частини 1 та в додатках 2, 3 і 6 цієї настанови.

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) мають бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і при необхідності дезінфікуватися; від них не мають відокремлюватися частки.

3.10 Трубопроводи, освітлювальні прилади, вентиляційні установки й інші системи обслуговування мають 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 мають бути відповідних розмірів і обладнані для запобігання зворотному потоку. По можливості слід уникати відкритих зливальних жолобів; якщо вони необхідні, то мають 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), необхідно вжити спеціальних застережних заходів з метою запобігання перехресній контамінації та полегшення очищення.

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

3.16 Виробничі зони мають 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 мають 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 мають бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Зокрема, вони мають бути чистими і сухими, в них слід підтримувати необхідну температуру. Якщо потрібні спеціальні умови зберігання (наприклад, температура, вологість), то їх слід забезпечувати, перевіряти і контролювати.

3.20 У місцях приймання і відправлення необхідно забезпечити 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, має забезпечувати рівноцінну безпеку.

3.22 Звичайно необхідно, щоб була окрема зона для відбору проб вихідної сировини. Якщо відбір проб здійснюється в зоні зберігання, то його слід проводити 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, що в них проводяться. Щоб уникнути плутанини і перехресної контамінації, вони мають бути достатньо просторими. Необхідно виділити відповідні та придатні площі для зберігання зразків і протоколів.

3.28 Для чутливих приладів, що вимагають захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості та 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 слід позначити напрямок потоку.

3.43 Трубопроводи для дистильованої, деіонізованої та при необхідності іншої води 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[12].

---

[12] 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].

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.

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[13] разом із оцінкою відповідності встановленій специфікації.

---

[13] 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.

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.

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 обґрунтування 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 та готову продукцію, *а також, при необхідності, на проміжну та 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 нероз фасовану 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 та докладні відомості про паковання;

d) вказівки щодо відбору проб і проведення випробувань;

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

f) умови зберігання та 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] та 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 та сили дії *(активності, концентрації 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 і 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 обґрунтованою 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, технологічного 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 та реєстраційним досьє, що їх стосуються.

Загальні вимоги

5.1 Технологічний процес повинні здійснювати та 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.

Запобігання перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу

5.17 Як правило, слід уникати виготовлення продукції немедичного призначення в зонах і за допомогою обладнання, призначених для виробництва лікарських засобів; але за умови обґрунтування це може бути дозволено, якщо вживають заходів для запобігання перехресній контамінації з лікарськими засобами, наведені нижче та у розділі 3 частини 1 цієї настанови. Виробництво та/або зберігання технічних отрут, таких як пестіциди (за винятком тих, що використовуються для виробництва лікарських препаратів) та гербіциди, не дозволяється у зонах, використовуваних для виробництва та/або зберігання лікарських препаратів.

5.18 Слід запобігати контамінації вихідної сировини або продукції іншою сировиною або продукцією. Слід оцінити ризик випадкової перехресної контамінації, що виникає в результаті неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів, генетичного матеріалу або організмів з діючих речовин, іншої вихідної сировини та оброблюваної продукції, з залишків в обладнанні, а також з технологічного одягу. Ступінь ризику змінюється залежно від типу забруднюючого матеріалу та продукції, що контамінується. Перехресна контамінація такої продукції, як препарати для ін'єкцій, або препарати, призначені для тривалого застосування, є найбільш небезпечною. Проте, контамінація всіх препаратів становить ризик для безпеки пацієнтів залежно від природи та ступеня забруднення.

5.19 Перехресній контамінації слід запобігати, приділяючи увагу конструкції приміщень та обладнання, як описано в розділі 3 частини 1 цієї настанови. Це має супроводжуватися увагою до розробки процесу та впровадженням будь-яких відповідних технічних та організаційних заходів, включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення для обмеження ризику перехресної контамінації.

5.20 Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації, що становить вироблювана продукція, слід використовувати процес управління ризиками для якості, що включає в себе оцінку сили дії та токсикологічних властивостей. Також слід врахувати такі фактори: конструкція технічних засобів / обладнання та їх використання, потоки персоналу та матеріалів, результати мікробіологічного контролю, фізико-хімічні характеристики діючої речовини, параметри технологічного процесу, процеси очищення та аналітичні можливості стосовно відповідних меж, встановлених за результатами оцінки продукції. Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для визначення необхідності спеціально призначених приміщень та обладнання для конкретної продукції або групи препаратів, а також ступеня такої необхідності. Це може включати в себе спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені виробничі технічні засоби цілком. За умови обґрунтування може бути прийнятним обмеження виробничої діяльності відокремленою автономною виробничою зоною в межах багатоцільових технічних засобів.

5.21 Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для визначення обсягу технічних і організаційних заходів, необхідних для контролю ризиків перехресної контамінації. Це може включати такі заходи, але не обмежуватися ними:

Технічні заходи:

i) спеціально призначені технічні засоби (приміщення, обладнання);

ii) автономні виробничі зони, що мають окреме технологічне обладнання та окремі системи підготовки повітря (нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря - HVAC). Також може бути бажано ізолювати певні системи забезпечення від тих, що використовуються в інших зонах;

iii) планувати виробничий процес, конструювати приміщення та обладнання таким чином, щоб мінімізувати можливості перехресної контамінації під час ведення процесу, технічного обслуговування та очищення;

iv) використання "закритих систем" для обробки та передачі матеріалу/продукції між одиницями обладнання;

v) використання фізичних бар'єрних систем (в тому числі ізоляторів), як заходів, що стримують розповсюдження;

vi) контрольоване видалення пилу поблизу джерела контамінації, наприклад, через локальні витяжні системи;

vii) спеціально призначене обладнання, спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені окремі частини, які важче очищати (наприклад, фільтри), спеціально призначені інструменти для технічного обслуговування;

viii) використання одноразових технологій;

ix) використання обладнання, спроектованого для полегшення очищення;

x) належне використання повітряних шлюзів і перепадів тиску, щоб обмежити можливу контамінацію повітря частками в межах спеціальної зони;

xi) мінімізація ризику контамінації внаслідок рециркуляції або повернення необробленого або недостатньо обробленого повітря;

xii) використання автоматичних систем "очищення на місці" з валідованою ефективністю;

xiii) для звичайних загальних зон прання - відокремлення прального обладнання, зон сушіння та зберігання.

Організаційні заходи:

i) спеціальне призначення всіх технічних засобів цілком або автономної виробничої зони для виробництва за принципом кампаній (спеціальне призначення з розділенням у часі) з подальшим процесом очищення з валідованою ефективністю;

ii) зберігання спеціального захисного одягу всередині зон, де обробляють продукцію, що викликає високий ризик перехресної контамінації;

iii) перевірку очищення після кожної кампанії з виробництва препарату слід розглядати як інструмент виявлення залишків, що сприяє ефективності підходу управління ризиками для якості стосовно продукції, стосовно якої припускають високий ризик;

iv) залежно від ризику контамінації, перевірка очищення поверхонь, що не контактують з продукцією, і моніторинг повітря у виробничій зоні та/або у прилеглих зонах, щоб довести ефективність заходів обмеження контамінації повітря або контамінації шляхом механічного перенесення;

v) спеціальні заходи щодо обробки відходів, забруднених стічних вод та забрудненого одягу;

vi) протоколювання випадків розливів, аварій або відхилень від процедур;

vii) організація процесів очищення приміщень і обладнання таким чином, щоб процеси очищення самі не становили ризику перехресної контамінації;

viii) розробка докладних протоколів для процесів очищення, щоб гарантувати завершення очищення відповідно до затверджених методик та використання етикеток статусу чистоти на обладнанні та у виробничих зонах;

ix) використання звичайних загальних зон прання за принципом кампаній;

x) нагляд за поведінкою працівників, щоб гарантувати ефективність навчання та дотримання відповідних процедурних вимог.

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

Валідація

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

5.24 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.

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

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

Вихідна сировина

5.27 Вибір, кваліфікація, затвердження постачальників вихідної сировини та підтримування відносин з ними, а також закупівля та схвалення вихідної сировини мають бути задокументовані як частина фармацевтичної системи якості. Рівень нагляду має відповідати ризикам, пов'язаним з окремими речовинами, з урахуванням джерела їх походження, виробничого процесу, складності ланцюга постачання та заключного використання шляхом введення речовини в лікарський препарат. Слід зберігати докази, що підтверджують затвердження кожного постачальника/матеріалу. Персонал, залучений до такої діяльності, повинен мати сучасні знання щодо постачальників, ланцюга постачання та пов'язаних з цим ризиків. Якщо можливо, вихідну сировину слід закуповувати безпосередньо у виробника цієї сировини.

5.28 Встановлені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальниками. Відповідні аспекти виготовлення, випробування і контролю вихідної сировини, у тому числі вимоги стосовно поводження з нею, маркування, пакування, дистрибуції, а також рекламацій і процедур відхилення та відкликання, слід задокументувати в офіційній угоді щодо якості або в специфікації.

5.29 Для затвердження постачальників діючих та допоміжних речовин і підтримування відносин з ними висуваються такі вимоги:

Діючі речовини[14]

[14] В ЄС спеціальні вимоги стосовно імпорту діючих речовин, призначених для виробництва лікарських засобів для людини, викладені у статті 46b Директиви 2001/83/ЕС.

Слід встановити простежуваність ланцюга постачання, а також необхідно в установленому порядку оцінювати та періодично перевіряти ризики для готового лікарського засобу, пов'язані з діючої речовиною як вихідною сировиною. Мають бути вжиті відповідні заходи, щоб зменшити ризики для якості діючої речовини.

Виробник лікарського засобу або його імпортер, що знаходиться в *Україні*[N], має зберігати протоколи щодо ланцюга постачання та його простежуваності для кожної діючої речовини (в тому числі діючої речовини як вихідної сировини); ці протоколи мають бути доступними.

Необхідно проводити аудит виробників і дистриб'юторів діючих речовин для підтвердження дотримання ними відповідних вимог належної виробничої практики та належної практики дистрибуції. Власник ліцензії на виробництво повинен перевірити дотримання цих вимог або сам, або через організацію, що діє від його імені відповідно до контракту.

Аудити мають бути відповідної тривалості та обсягу, щоб гарантувати проведення повного та чіткого оцінювання GMP; слід приділити увагу потенційній перехресній контамініції іншими речовинами на дільниці. Звіт має повною мірою відображати те, що було зроблено та побачено при аудиті із чітким визначенням будь-яких недоліків. Мають бути впроваджені всі необхідні коригувальні та запобіжні дії.

Щоб забезпечити дотримування стандартів та в подальшому використовувати затверджений ланцюг постачання, слід проводити подальші аудити з періодичністю, визначеною за допомогою процесу управління ризиками для якості.

Допоміжні речовини

Необхідно належним чином контролювати самі допоміжні речовини та постачальників допоміжних речовин на основі результатів офіційного загального оцінювання ризиків для якості, що рекомендується проводити відповідно до *Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини"*[N] [15].

[15] Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use" (2015/C 95/02).

5.30 У кожній поставці вихідної сировини контейнери необхідно контролювати на цілість паковання та пломб, а також на відповідність між даними, зазначеними в накладній, замовленні на закупівлю, на етикетках постачальника та у затвердженій виробником та постачальником інформації, що визначається виробником лікарського препарату. Слід документувати перевірки при отриманні кожної поставки.

5.31 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.

5.32 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:

i) присвоєне найменування продукції та при необхідності посилання на внутрішньозаводський код;

ii) номер серії, присвоєний при одержанні;

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

iv) 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.

5.33 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. розділ 6 частини 1 цієї настанови).

5.34 Слід використовувати тільки ту вихідну сировину, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився.

5.35 Виробники готової продукції несуть відповідальність за будь-яке випробування вихідної сировини[16], як описано в реєстраційному досьє. Вони можуть частково або повністю використовувати результати випробувань від затвердженого виробника вихідної сировини, але повинні, як мінімум, провести випробування з ідентифікації кожної серії[17] відповідно до додатку 8 цієї настанови.

[16] Такий самий підхід слід застосовувати до пакувальних матеріалів, як зазначено у п. 5.52 частини 1 цієї настанови.

[17] Випробування з ідентифікації вихідної сировини слід проводити відповідно до методів та специфікацій згідно з реєстраційним досьє, що має відношення до справи.

5.36 Підставу для аутсорсингу таких випробувань слід обґрунтувати та задокументовати; мають бути виконані такі вимоги:

i) щоб підтримати незмінними показники якості вихідних матеріалів і гарантувати, що результати випробувань залишаються дійсними для поставленої речовини, особливу увагу слід приділити контролю дистрибуції (транспорт, оптова торгівля, зберігання і доставка);

ii) щоб забезпечити відповідність вимогам належної виробничої практики, а також специфікаціям та методам випробувань, наведеним в реєстраційних досьє, виробник лікарського препарату має проводити аудити або сам, або через третіх осіб з відповідною періодичністю, враховуючи ризик на дільниці (дільницях), де здійснюють випробування (у тому числі відбір проб) вихідної сировини;

iii) сертифікат аналізу, наданий виробником/постачальником вихідної сировини, має бути підписаний призначеною особою з відповідною кваліфікацією та досвідом. Цей підпис гарантує, що кожна серія була перевірена на відповідність узгодженим специфікаціям на продукт, якщо таке гарантування не надається окремо;

iv) перед зниженням обсягу власних випробувань виробник лікарського препарату повинен мати відповідний досвід відносин з виробником вихідної сировини (у тому числі досвід відносин через постачальника), включаючи оцінювання отриманих раніше серій та період підтвердженого дотримання вимог. Має бути розглянута будь-яка значна зміна у виробничому процесі або у процесі випробувань;

v) виробник лікарського препарату (або окремо затверджена контрактна лабораторія) має також виконувати повний аналіз речовини з відповідною періодичністю з врахуванням ризику та порівнювати результати з результатами виробника цієї речовини або з сертифікатом аналізу постачальника, щоб перевірити надійність останнього. Якщо таке випробування виявить будь-які неточності, слід здійснити розслідування і вжити відповідних заходів. Прийняття сертифікатів аналізу від виробника речовини або постачальника має бути припинено доти, доки ці заходи не будуть завершені.

5.37 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).

5.38 Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму; ця перевірка має бути запротокольована.

5.39 Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані як такі.

Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція

5.40 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.

5.41 Проміжну і нерозфасовану продукцію необхідно зберігати у відповідних умовах.

5.42 Критичні процеси мають пройти валідацію (див. пункти 5.23 - 5.26 частини 1 цієї настанови).

5.43 Має бути проведений і запротокольований весь необхідний контроль у процесі виробництва і контроль навколишнього середовища.

5.44 Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу має бути запротокольоване і досліджене.

Пакувальні матеріали

5.45 Вибору, кваліфікації, затвердженню постачальників первинних і друкованих пакувальних матеріалів та підтримуванню відносин з ними слід приділяти таку ж увагу, як і постачальникам вихідної сировини.

5.46 Особливу увагу 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.

5.47 Кожному постачанню або серії друкованого чи первинного пакувального матеріалу має бути наданий спеціальний номер або ідентифікаційний знак.

5.48 Прострочений або той, що вийшов із ужитку, первинний або друкований пакувальний матеріал необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати.

Операції з пакування

5.49 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.

5.50 Перед початком операцій з пакування мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона, пакувальні лінії, друкарські машини й інше обладнання є чистими та 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.

5.51 Найменування та номер серії оброблюваної продукції мають бути наочно показані на кожному пакувальному місці або лінії.

5.52 Всі використовувані пакувальні матеріали та продукція мають бути перевірені при поставці у відділення пакування стосовно кількості, ідентичності та відповідності до інструкцій з пакування.

5.53 Паковання, приготовлені для фасування, мають бути чистими. Необхідно приділити увагу запобіганню та усуванню будь-якій контамінації, такій як осколки скла та шматочки металу.

5.54 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.

5.55 Правильність виконання будь-якої операції штампування (наприклад, номерів серій, дат закінчення терміну придатності), здійснюваної або як окрема технологічна операція, або виконуваної в процесі пакування, має бути перевірена та запротокольована. Слід приділяти увагу штампуванню вручну, яке необхідно регулярно повторно перевіряти.

5.56 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.

5.57 Слід проводити перевірки, які гарантують, що всі електронні прилади зчитування коду, лічильники етикеток і аналогічні прилади працюють правильно.

5.58 Інформація на пакувальних матеріалах, що наноситься шляхом друкування або тиснення, має бути виразною, стійкою до дії світла і стирання.

5.59 Контроль продукції на лінії в ході пакування має включати принаймні перевірку нижченаведеного:

i) загального зовнішнього вигляду паковань;

ii) комплектності паковань;

iii) чи використані відповідні види продукції і пакувальних матеріалів;

iv) правильності будь-якого штампування;

v) правильності функціонування контрольних приладів на лінії.

Зразки, взяті з пакувальної лінії, не можна повертати назад.

5.60 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.

5.61 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.

5.62 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

5.63 Готову продукцію до видачі остаточного дозволу на її випуск слід тримати в карантині в умовах, установлених виробником.

5.64 Оцінка готової продукції та документації, яка необхідна перед видачею дозволу на випуск продукції для продажу, описана в розділі 6 ("Контроль якості") частини 1 цієї настанови.

5.65 Після видачі дозволу на випуск готову продукцію необхідно зберігати як придатний для використання запас в умовах, установлених виробником.

Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

5.66 Відбраковані матеріали та 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 та запротокольована уповноваженим на це персоналом.

5.67 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.

5.68 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.

5.69 Необхідність додаткових випробувань будь-якої готової продукції, яка була перероблена або в яку була включена регенерована продукція, має бути визначена відділом контролю якості.

5.70 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.

Нестача продукції через скорочення виробництва

5.71 Виробник має сповістити власника реєстраційного посвідчення про будь-яке скорочення виробничої діяльності, що може призвести до незвичного обмеження в постачанні. Це має бути зроблено своєчасно, щоб сприяти повідомленню про обмеження в постачанні компетентних уповноважених органів з боку власника реєстраційного посвідчення відповідно до його правових обов'язків *згідно з чинним законодавством України*[N 18].

---

[18] В ЄС ці правові обов'язки визначені в статтях 23а та 81 Директиви 2001/83/ЕС.

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Принцип

Цей розділ слід розглядати разом із усіма відповідними розділами цієї настанови з GMP.

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.

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 цієї настанови. Відділ контролю якості в цілому може мати також і інші обов'язки, такі як розробка, валідація та забезпечення виконання всіх методик з контролю якості, нагляд за контрольними/архівними зразками матеріалів і препаратів (якщо необхідно), 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, що 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 цієї настанови. Щоб уникнути випадкової перехресної контамінації, лабораторне обладнання зазвичай не слід переміщати між зонами з високим ризиком. Зокрема, мікробіологічна лабораторія має бути розташована таким чином, щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації.

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 цієї настанови, може допускатися за наявності особливих причин, але це має 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:

i) специфікації;

ii) методики, де описано відбір проб, проведення випробувань, протоколи (включаючи аналітичні робочі листки та/або лабораторні журнали), ведення протоколів та перевірку;

iii) методики і протоколи калібрування/кваліфікації приладів і технічного обслуговування обладнання;

iv) методика розслідування результатів, що не відповідають специфікації та тенденцій до невідповідності;

v) протоколи випробувань та/або сертифікати аналізу;

vi) дані моніторингу оточуючих систем (повітря, вода, та інші системи постачання), якщо вони потрібні;

vii) при необхідності протоколи валідації методик випробування.

6.8 Будь-яку документацію щодо контролю якості, що відноситься до протоколу серії, необхідно зберігати в установленому порядку, зазначеному в розділі 4 частини 1 цієї настанови стосовно зберігання документації щодо серії.

6.9 Деякі види даних (наприклад, результати випробувань, виходи продукції, результати контролю оточуючого середовища) слід протоколювати способом, що дозволяє оцінити тенденцію. Необхідно розглядати будь-які дані щодо невідповідності специфікації або тенденції до невідповідності; вони мають бути об'єктом розслідування.

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 та/або протоколи.

Відбір проб

6.11 Узяття проби слід здійснювати згідно з затвердженими письмовими методиками, що визначають:

i) спосіб відбору проби;

ii) обладнання, що використовується;

iii) кількість проби, що має бути відібрана;

iv) інструкції з будь-якого необхідного поділу проби;

v) тип і стан тари, що використовується для проби;

vi) ідентифікацію тари з відібраними пробами;

vii) будь-які спеціальні запобіжні заходи, що обов'язкові для виконання, особливо при відборі проб стерильних або шкідливих речовин;

viii) умови зберігання;

ix) інструкції з очищення та зберігання обладнання для відбору проб.

6.12 Зразки мають бути репрезентативні для серії матеріалу або препарату, з якої вони відібрані. Можуть бути також відібрані додаткові проби для контролю найбільш напружених етапів процесу (наприклад, його початку або закінчення). Використовуваний план відбору проб слід належним чином обґрунтувати; він має базуватися на підході управління ризиками.

6.13 Необхідно, щоб контейнери (тара) для проб мали етикетку з зазначенням вмісту, номера серії, дати відбору проби і контейнерів, із яких були відібрані проби. З ними слід поводитись таким чином, щоб звести до мінімуму ризик переплутування та захистити зразки від несприятливих умов зберігання.

6.14 Подальші вимоги щодо контрольних та архівних зразків наведено у додатку 19 цієї настанови.

Проведення випробувань

6.15 Методики випробувань мають пройти валідацію. У лабораторії, де застосовують методику випробування і де не проводили первісну валідацію, слід провести верифікацію придатності цієї методики випробування. Всі операції з випробувань, описаних у реєстраційному досьє або технічному досьє[19], необхідно проводити згідно з затвердженими методиками.

_____

[19] Технічне досьє - це частина реєстраційного досьє на субстанцію. Про технічне досьє див. http://echa.europa.eu/regulations/reach/substance-registration/the-registration-dossiers.

6.16 Отримані результати необхідно протоколювати. Для результатів щодо параметрів, визначених як характеристика якості або як критичний параметр, слід проводити оцінку тенденцій; ці результати слід перевіряти, щоб переконатися, що вони узгоджуються один з одним. Всі обчислення необхідно ретельно перевіряти.

6.17 Виконані випробування необхідно протоколювати; протоколи мають містити принаймні такі дані:

i) найменування матеріалу або препарату і при необхідності лікарської форми;

ii) номер серії та при необхідності назва виробника і/або постачальника;

iii) посилання на відповідні специфікації та методики проведення випробувань;

iv) результати випробування, включаючи спостереження й обчислення, і посилання на всі сертифікати аналізів;

v) дати проведення випробувань;

vi) прізвища осіб, які виконали випробування;

vii) прізвища осіб, які перевірили проведення випробувань і обчислення, при необхідності;

viii) чіткий висновок про видачу дозволу або про відхилення (чи рішення про інший статус) і датований підпис призначеної відповідальної особи;

ix) посилання на використовуване обладнання.

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, розчинів, скляного посуду, стандартних зразків і поживних середовищ. Їх потрібно готувати і контролювати відповідно до письмових методик. Рівень контролю має узгоджуватись з їх призначенням та наявними даними щодо стабільності.

6.20 Слід створити систему стандартних зразків, що придатні для використання за їх призначенням. Їх кваліфікація та сертифікація мають бути чітко визначені та задокументовані. Якщо існують стандартні зразки з офіційно визнаних джерел, переважно їх слід використовувати в якості первинних стандартних зразків, якщо інше не є всебічно обґрунованим (використання вторинних стандартних зразків допускається тільки за умови, що їх простежуваність стосовно первинних стандартних зразків є доведеною та задокументованою). Такі фармакопейні речовини слід використовувати для цілей, зазначених у відповідній монографії, якщо інше не дозволено національним компетентним уповноваженим органом.

6.21 Лабораторні реактиви, розчини, стандартні зразки та поживні середовища мають бути марковані з зазначенням дати виготовлення та дати відкриття, а також із підписом особи, яка їх виготовила. На етикетках мають бути зазначені терміни придатності 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.

6.22 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.

6.23 Поживні середовища слід готувати відповідно до вимог виробника середовища, якщо інше не є науково обґрунтованим. Перед використанням слід перевіряти функціональні властивості всіх поживних середовищ.

6.24 Використані мікробіологічні середовища та штами слід дезинфікувати відповідно до стандартної методики і утилізувати таким чином, щоб запобігти перехресній контамінації та збереженню залишків. Слід встановити, задокументувати і науково обґрунтувати термін придатності мікробіологічних середовищ при їх застосуванні.

6.25 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

6.26 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).

6.27 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.

6.28 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.

6.29 Програма подальшого випробування стабільності має бути викладена у письмовому протоколі відповідно до загальних правил, наведених у розділі 4 частини 1 цієї настанови, 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 і додатку 15 до цієї настанови.

6.30 Протокол для програми подальшого випробування стабільності має охоплювати період до закінчення терміну придатності та містити наступні дані (але не обмежуватися ними):

i) номер серії(-й) для дозування і різних розмірів серій, якщо це застосовне;

ii) відповідні фізичні, хімічні, мікробіологічні та біологічні методи випробувань;

iii) критерії прийнятності;

iv) посилання на методи випробувань;

v) опис системи контейнер/закупорювальний засіб;

vi) частоту випробувань (точки контролю у часі);

vii) опис умов зберігання (слід використовувати умови для тривалого випробування стабільності, що стандартизовані в *Настанові 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"*[N] [20] та відповідають умовам, зазначеним у маркуванні препарату);

viii) інші необхідні параметри, специфічні для даного лікарського засобу.

6.31 Протокол для програми подальшого випробування стабільності може відрізнятися від протоколу початкового довгострокового випробування стабільності, що наданий у реєстраційному досьє, за умови обґрунтування і документування відмінностей у протоколі (наприклад, частота випробувань або актуалізація відповідно до рекомендацій *Настанови 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"*[N] [1]).

---

[20] Настанова 42-3.3:2004 гармонізована з відповідними настановами ICH.

6.32 Число серій та частота випробувань мають забезпечити необхідну кількість даних, щоб мати можливість провести аналіз тенденцій. Якщо не обґрунтовано 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.

6.33 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.

6.34 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.

6.35 Невідповідність специфікаціям або значні нетипові тенденції слід досліджувати. Про будь-який підтверджений результат, що є за межами специфікації, або про значну негативну тенденцію, що впливають на видачу дозволу на реалізацію серії продукції, 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.

6.36 Слід вести у письмовому виді резюме всіх отриманих даних, у тому числі будь-яких проміжних висновків щодо програми. Таке резюме слід піддавати періодичному огляду.

Технічна передача (трансфер) методик випробування

6.37 До передачі методики випробування дільниця, що передає, має переконатися, що методика(и-) випробування, відповідає(-ють) описаній(-им) у реєстраційному досьє або у відповідному технічному досьє[21]. Щоб гарантувати відповідність чинним вимогам ICH, слід зробити огляд первинної валідації методики (методик) випробування. До початку процесу технічної передачі слід здійснити та задокументувати аналіз недоліків, щоб визначити будь-яку додаткову валідацію, що необхідно провести.

[21] Технічне досьє - це частина реєстраційного досьє на субстанцію. Про технічне досьє див. http://echa.europa.eu/regulations/reach/substance-registration/the-registration-dossiers.

6.38 Передача методик випробування з однієї лабораторії (лабораторія, що передає) до іншої лабораторії (лабораторія, що отримує) має бути описана в докладному протоколі.

6.39 Протокол передачі має включати такі параметри (але не обмежуватися ними):

i) зазначення випробування, що має бути здійснено, а також відповідної(-их) методики (методик), що передають;

ii) зазначення додаткових вимог до навчання;

iii) зазначення стандартів і зразків, що підлягають випробуванню;

iv) зазначення будь-яких спеціальних умов транспортування та зберігання об'єктів, що підлягають випробуванню;

v) критерії прийнятності, що мають ґрунтуватися на поточних валідаційних дослідженнях методики та відповідати вимогам ICH.

6.40 Відхилення від протоколу необхідно розслідувати до завершення процесу технічної передачі. У звіті про технічну передачу мають міститися порівняльні результати процесу та бути визначені області, що потребують подальшої повторної валідації методу, якщо це доречно.

6.41 Для передачі конкретних методів випробувань (наприклад, спектрометрія у ближній інфрачервоній області спектра), при необхідності, слід дотримуватись спеціальних вимог, описаних в інших настановах ЄС *і/або гармонізованих з ними відповідних настановах МОЗ України*[N].

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*[N] щодо *реєстрації лікарських засобів*[N] і видачі ліцензій на виробництво. Вони не встановлюють відповідальності виконавця та замовника перед споживачем, яка регулюється іншими відповідними *нормативно-правовими актами України*[N].

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 та 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 та 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 та 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, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

Принцип

З метою захисту здоров'я людини слід мати систему та відповідні процедури для протоколювання, оцінки, розслідування та огляду рекламацій, включаючи потенційні дефекти якості, та при необхідності для ефективного й швидкого відкликання лікарських препаратів для людини, а також досліджуваних лікарських засобів з мережі дистрибуції. До розслідування та оцінювання дефектів якості, а також до процесу прийняття рішень щодо відкликання продукції, коригувальних і запобіжних заходів та інших дій для зниження ризику слід застосовувати принципи управління ризиками для якості. Положення щодо цих принципів надані у розділі 1 частини 1 цієї настанови.

У разі підтвердженого дефекту якості (помилкового виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікації, невідповідності реєстраційному досьє чи досьє специфікацій на препарат або будь-яких інших серйозних проблем стосовно якості) лікарського препарату чи досліджуваного лікарського засобу, що може призвести до відкликання продукції або незвичайного обмеження постачання, слід своєчасно повідомити всі зацікавлені компетентні уповноважені органи. В ситуаціях, коли на ринку виявлено препарат, що не відповідає реєстраційному досьє, у подальшому можливо буде не повідомляти компетентні уповноважені органи, якщо категорія невідповідності задовольнятиме вимогам, зазначеним у додатку 16 до цієї настанови, стосовно обмежень щодо поводження з непередбаченими відхиленнями.

У разі зовнішньої (аутсорсингової) діяльності у контракті має бути описано роль і відповідальність виробника, власника реєстраційного посвідчення та/або спонсора, а також будь-яких інших відповідних третіх сторін стосовно оцінювання, прийняття рішень, поширення інформації та здійснення заходів щодо зниження ризиків, пов'язаних з дефектною продукцією. Вимоги щодо контрактів містяться в розділі 7 частини 1 цієї настанови. У таких контрактах має бути також зазначено, як зв'язатися з відповідальними особами кожної сторони для управління дефектами якості та з питань відкликання.

Персонал та організація

8.1 Відповідно навчений і досвідчений персонал має нести відповідальність за управління рекламаціями і розслідування дефектів якості, а також за прийняття рішень стосовно необхідних заходів для управління будь-яким(-и) потенційним(-и) ризиком(-ами), обумовленим(-и) цими чинниками, включаючи відкликання. Такі особи мають бути незалежними від організації збуту і маркетингу, якщо не обґрунтовано інше. Якщо до цих осіб не включено Уповноважену особу, яка бере участь у сертифікації для видачі дозволу на реалізацію відповідної серії чи серій, останню слід своєчасно в установленому порядку повідомити про будь-які розслідування, будь-які заходи для зниження ризику та будь-які операції з відкликання.

8.2 Для обробки, оцінювання, розслідування та огляду рекламацій і дефектів якості, а також для здійснення будь-яких заходів для зниження ризику необхідно мати в наявності в достатній кількості навчений персонал і ресурси. Навчений персонал і ресурси у достатній кількості також мають бути в наявності для управління взаємодією з компетентними уповноваженими органами.

8.3 Слід розглянути можливість використання міждисциплінарних груп, включаючи спеціально навчений персонал з управління якістю.

8.4 У ситуаціях, коли діяльністю щодо рекламацій та дефектів якості в рамках організації управляють централізовано, слід задокументувати відповідні ролі та обов'язки залучених сторін. Однак централізоване управління не має приводити до затримок у розслідуванні та управлінні стосовно даної проблеми.

Процедури обробки та розслідування рекламацій, у тому числі можливих дефектів якості

8.5 Мають бути письмові методики, де описано дії, що необхідно здійснити при отриманні рекламації. Всі рекламації мають бути задокументовані та оцінені, щоб встановити, чи обумовлені вони потенційним дефектом якості, чи іншим чинником.

8.6 Особливу увагу слід приділити встановленню того, чи пов'язана рекламація або можливий дефект якості з фальсифікацією.

8.7 Оскільки не всі отримані компанією рекламації можуть бути обумовлені фактичними дефектами якості, рекламації, що не вказують на можливий дефект якості, слід належним чином документувати та доводити до відома відповідної групи або особи, відповідальної за розслідування та управління рекламаціями такого роду, наприклад, стосовно передбачуваних побічних ефектів.

8.8 Мають бути процедури для полегшення запиту щодо розслідування якості серії лікарського препарату, щоб сприяти розслідуванню стосовно повідомлених передбачуваних побічних ефектів.

8.9 Якщо ініційовано розслідування дефекта якості, мають бути в наявності методики стосовно, як мінімум, таких аспектів:

i) опис повідомленого дефекту якості;

ii) визначення ступеня дефекту якості. Перевірку або випробування контрольних та/або архівних зразків слід розглядати як частину цього процесу, а в деяких випадках слід здійснювати огляд протоколу виробництва серії, протоколу сертифікації серії та протоколів дистрибуції серії (особливо для препаратів, чутливих до температури);

iii) необхідність запиту зразка або повернення дефектного препарату від позивача, а також, якщо зразок наданий, необхідність проведення відповідної оцінки;

iv) оцінювання пов'язаного(-их) з дефектом якості ризику(-ів) залежно від серйозності та ступеню дефекту якості;

v) процес прийняття рішень, який буде використовуватися стосовно потенційної необхідності дій для зниження ризику, що необхідно здійснити в оптовій мережі, таких як відкликання серії або препарату чи інші заходи;

vi) оцінювання впливу, що може мати будь-яке відкликання на доступність лікарського засобу для пацієнтів на будь-якому задіяному у цьому процесі ринку, а також необхідність інформування відповідних компетентних органів про такий вплив;

vii) внутрішні і зовнішні повідомлення, що мають бути зроблені в зв'язку з дефектом якості та його розслідуванням;

viii) ідентифікація можливої першопричини дефекту якості;

ix) необхідність відповідних коригувальних і запобіжних дій (CAPAs), що мають бути визначені та здійснені стосовно даної проблеми, а також оцінювання ефективності цих дій.

Розслідування та прийняття рішень

8.10 Інформацію, що повідомляють у зв'язку з можливими дефектами якості, слід задокументувати, включаючи всі вихідні подробиці. Підтвердженість та ступінь усіх дефектів якості, про які повідомлено, необхідно задокументувати та оцінити відповідно до принципів управління ризиками для якості, щоб сприяти рішенням щодо ступеня розслідування та вживаних заходів.

8.11 Якщо дефект якості виявлений або підозрюється в серії, слід приділити увагу перевірці інших серій, а в деяких випадках інших препаратів, щоб визначити, чи є вони також ушкодженими. Зокрема, необхідно досліджувати інші серії, що можуть містити частини дефектної серії або дефектні компоненти.

8.12 Розслідування дефекту якості має включати огляд попередніх звітів щодо дефектів якості або будь-яку іншу відповідну інформацію з метою виявлення специфічних або повторюваних проблем, що потребують уваги та, можливо, подальших регулюючих дій.

8.13 Рішення, прийняті під час і після розслідування дефекту якості, мають відображати рівень ризику, що представляє дефект якості, а також серйозність будь-якої невідповідності стосовно вимог реєстраційного досьє / досьє специфікацій на препарат або GMP. Щоб гарантувати збереження безпеки для пацієнтів такі рішення мають бути своєчасними та відповідати рівню ризику, що пов'язаний з цими проблемами.

8.14 Оскільки вичерпна інформація щодо характеру та ступеню дефекту якості не завжди може бути доступною на ранніх стадіях розслідування, у ході таких розслідувань через процеси прийняття рішень слід забезпечити своєчасне здійснення відповідних дій для зниження ризику. Всі рішення та заходи, що вживають в результаті дефекту якості, слід задокументувати.

8.15 Якщо дефект якості може привести до відкликання продукції або до незвичайного обмеження в постачаннях продукції, виробник має своєчасно повідомити про дефекти якості власника реєстраційного посвідчення / спонсора та всі компетентні уповноважені органи, що мають відношення до справи.

Аналіз основних причин і коригувальні та запобіжні дії

8.16 Під час розслідування дефектів якості роботи з аналізу їх основних причин слід здійснювати на відповідному рівні. Якщо не можна визначити дійсну(-і) основну(-і) причину(-и) дефекту якості, слід приділити увагу виявленню найбільш ймовірної(-их) причини (причин) та розглянути їх.

8.17 Якщо причиною дефекту якості припускають або визначають людську помилку, це слід в установленому порядку обґрунтувати та проявити обережність, щоб гарантувати, що не випущено з уваги помилки або проблеми, обумовлені процесом, процедурами або системою, якщо вони є.

8.18 У відповідь на дефект якості мають бути визначені і здійснені відповідні коригувальні та запобіжні дії (CAPAs). Ефективність таких дій слід перевіряти та оцінювати.

8.19 Щоб визначити специфічні або повторювані проблеми, що потребують уваги, слід регулярно здійснювати огляд записів щодо дефектів якості та аналіз тенденцій.

Відкликання продукції та інші можливі дії для зниження ризику

8.20 Щоб здійснювати будь-яку діяльність стосовно відкликання або впроваджувати будь-які дії для зниження ризику, мають бути розроблені письмові методики, які регулярно переглядають і при необхідності актуалізують.

8.21 Після того, як продукт був розміщений на ринку, будь-яке вилучення його з мережі дистрибуції внаслідок дефекту якості слід розглядати як відкликання та управляти ним як таким. (Це положення не застосовується до вилучення (або повернення) зразків препарату з мережі дистрибуції для полегшення розслідування / складання звіту щодо питання дефекту якості).

8.22 Необхідно, щоб дії з відкликання можна було розпочати невідкладно і у будь-який час. У деяких випадках з метою захисту громадського здоров'я може знадобитися розпочати дії з відкликання до встановлення основної(-их) причини(причин) дефекту якості та його повного обсягу.

8.23 Протоколи дистрибуції серії/продукції 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 серій та кількості поставленої продукції), включаючи тих, що пов'язані з експортом продукції та постачанням зразків лікарських засобів.

8.24 У разі досліджуваних лікарських засобів мають бути ідентифіковані всі місця випробувань та вказані всі країни призначення. У разі досліджуваного лікарського засобу, на який було видано реєстраційне посвідчення, виробник досліджуваного лікарського засобу разом із спонсором має інформувати власника реєстраційного посвідчення про будь-який дефект якості, що може бути пов'язаний з зареєстрованим лікарським засобом. Спонсор повинен впровадити процедуру для швидкого розкодування закодованих препаратів (при сліпому випробуванні), якщо це необхідно для швидкого відкликання. Спонсор має гарантувати, що процедура забезпечує ідентифікацію закодованого препарату тільки до такої міри, до якої це є необхідним.

8.25 Після консультації із зацікавленими компетентними уповноваженими органами слід вирішити, як далеко діяльність з відкликання має поширюватися на мережу дистрибуції, враховуючи потенційний ризик для громадського здоров'я та будь-які наслідки, що може мати запропонована діяльність з відкликання. У ситуаціях, коли для дефектної серії не може бути запропоноване відкликання внаслідок закінчення терміну її придатності (наприклад, для препаратів із коротким терміном зберігання), слід також поінформувати компетентні уповноважені органи.

8.26 У випадках, коли продукція призначена для відкликання, слід заздалегідь поінформувати всі зацікавлені компетентні уповноважені органи. У випадку дуже серйозних проблем (тобто тих, що можуть серйозно вплинути на здоров'я пацієнтів), може знадобитися швидко здійснити дії для зменшення ризику (такі, як відкликання продукції) до повідомлення компетентних уповноважених органів. Наскільки це можливо, слід намагатися узгодити ці дії з зацікавленими компетентними уповноваженими органами до їх виконання.

8.27 Слід також розглянути, чи можуть пропоновані дії з відкликання вплинути на різні ринки у різний спосіб; і якщо це так, то слід розробити та обговорити з зацікавленими компетентними уповноваженими органами відповідні специфічні для кожного ринку дії для зменшення ризику. До прийняття рішення щодо відкликання, як заходу для зменшення ризику, слід розглянути ризик нестачі лікарського засобу, який не має зареєстрованого альтернативного препарату, з урахуванням його терапевтичного застосування. Будь-

які рішення не виконувати дії для зменшення ризику, що в іншому випадку були б необхідними, мають бути заздалегідь погоджені з компетентним уповноваженим органом.

8.28 Відкликану продукцію слід ідентифікувати та зберігати окремо в безпечній зоні в очікуванні рішення про подальші дії з нею. Слід в установленому порядку розташувати всі відкликані серії та задокументувати їх розташування. Обґрунтування будь-якого рішення щодо переробки відкликаної продукції слід задокументувати та обговорити з відповідним компетентним уповноваженим органом. Також стосовно будь-яких перероблених серій, що планують для розміщення на ринку, необхідно прийняти до уваги термін придатності, що залишився.

8.29 Має бути запротокольований весь хід подій у процесі відкликання до його завершення та виданий остаточний звіт, що містить співвідношення (баланс) між поставленою та повернутою кількостями відповідних препаратів/серій.

8.30 Слід періодично оцінювати ефективність заходів щодо відкликань, щоб підтвердити їх надійність та придатність. Такі оцінки мають охоплювати як ситуації у межах робочого часу, так і ситуації поза робочий час; при проведенні такого оцінювання слід приділити увагу виконанню удаваних дій з відкликання. Таке оцінювання необхідно задокументувати та обґрунтувати.

8.31 На додаток до відкликання є й інші потенційні дії для зниження ризику, які можна розглянути з метою управління ризиками, викликаними дефектами якості. Такі дії можуть включати видачу фахівцям у галузі охорони здоров'я попереджувальних повідомлень стосовно використання серії, що є потенційно дефектною. Такі дії слід розглядати в кожному конкретному випадку окремо та обговорювати з відповідними компетентними уповноваженими органами.

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 в 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 використовують 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 до сфери дії частини 2 цієї настанови, але ці операції слід проводити відповідно до принципів і правил GMP[22], викладених у частині 1 цієї настанови та додатку 1 до неї.

[22] В ЄС принципи та правила GMP лікарських засобів для людини встановлені Директивою 2003/94/ЕС.

Частина 2 цієї настанови не поширюється на цільну донорську кров та плазму[23]. Однак частина 2 цієї настанови поширюється на діючі речовини, що одержують з використанням донорської крові або плазми як вихідної сировини.

[23] В ЄС вимоги щодо взяття та випробування крові викладені детально у Директиві 2002/98/ЕС та технічних вимогах, що доповнюють цю директиву.

Зрештою, 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.

У розділі 17 частини 2 цієї настанови надані правила для сторін, які, серед іншого, здійснюють дистрибуцію або зберігання діючої речовини чи проміжної продукції. Ці правила більш широко представлені у зазначеному в статті 47 Директиви 2001/83/ЕС документі "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)", *з яким гармонізовано Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 "Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини"*[N].

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* [N] *не* вимагає їх обов'язкового дотримання[24].

[24] Те ж саме стосується законодавства ЄС.

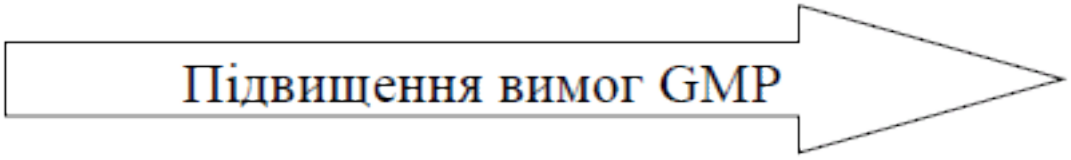
"Вихідна сировина для виробництва діючої речовини" - це вихідна сировина, проміжна продукція чи діюча речовина, яку використовують для виготовлення діючої речовини та яку як важливий фрагмент вводять у структуру діючої речовини. Вихідна сировина для виробництва діючої речовини може бути товаром - речовиною, 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 обґрунтувати 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 обґрунтування слід розробляти для кожного конкретного випадку. У таблиці 1 наведені керівні вказівки щодо моменту, коли звичайно вводять в процес вихідну сировину для виробництва діючої речовини. Згідно з цим, починаючи з цього моменту, до стадій виробництва проміжної продукції та/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, що 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



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 обґрунтовувати. 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 цієї настанови, 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)"*N, що входить до частини 3 цієї настанови.

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 та/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 та 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 *та/або запобіжні[N]* дії слід документувати та доводити до відома відповідальних керівників підприємства. Узгоджені коригувальні *та/або запобіжні[N]* дії слід виконувати своєчасно та 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 та 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 *та/або запобіжну*[N] дію або провести ревалідацію. Причини проведення такої коригувальної *та/або запобіжної*[N] дії мають бути задокументовані. Узгоджені коригувальні *та/або запобіжні*[N] дії слід здійснювати своєчасно та ефективно.

3 ПЕРСОНАЛ

3.1 Кваліфікація персоналу

3.10 Необхідно, щоб була достатня кількість персоналу, який має відповідну освіту, підготовку та/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 та 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 виробничих 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 та споруджувати таким чином, щоб забезпечити можливість їх очищення, обслуговування та функціонування відповідно до типу та 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 та 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 та 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 та 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[25].

_____

[25] Див. розділ "Нормативні посилання", де зазначені відповідні документи ВООЗ.

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 та/або очищення.

4.42 Слід розробити та 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 високотоксичними 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) та 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 та 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 та 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 обґрунтувати 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 обґрунтовані;
- 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 та/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 та/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 "Контроль змін" частини 2 цієї настанови.

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 та 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 кожної 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 обґрунтовувати 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 та 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 та/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 та 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 обґрунтованому 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 та/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 (пакування) мають забезпечувати належний захист від псування або контамінації проміжної продукції чи АФІ під час транспортування та зберігання в рекомендованих умовах.

9.21 Контейнери (пакування) 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 (пакування) 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 (пакування) призначені для повторного використання, 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 та/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 та пачки *(первинне та вторинне паковання[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 та/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 обґрунтовані 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 і *в гармонізованій з нею Настанові СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013 "Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів"*[N].

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 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 та дат проведення повторних випробувань або закінчення терміну придатності.

11.51 Методики випробувань, що використовуються при дослідженні стабільності, мають пройти валідацію та 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 положенням *Настанови 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"*[N 26]

---

[26] Настанова 42-3.3:2004 гармонізована з відповідними настановами ІСН.

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 ґрунтуватись 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 ґрунтуватись 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, достатню 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 обґрунтуванням.

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 обґрунтуванні 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 обладнання, 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, ґрунтуючись 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 *або у Державній Фармакопеї України 2.0 (том 1)*[N 27]. Обсяг аналітичної валідації, що проводиться, має залежати від мети аналізу та стадії технологічного процесу виробництва АФІ.

---

[27] Рекомендується користуватися Настановою CPMP/ICH/381/95, що поєднала настанови ICH Q2A та Q2B, а також гармонізованим з ними загальним текстом 5.3.N.2 "Валідація аналітичних методик і випробувань" Державної Фармакопеї України 2.0".

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 обґрунтування 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 обґрунтування таких змін, слід 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 відповідають 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 та/або міжнародні уповноважені органи та 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 технічних 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 та/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 та 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 обґрунтування 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 цієї настанови.

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 цієї настанови, 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 споживачами, 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 та/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 та/або ендотоксинами у ході виробництва та моніторингу процесу на відповідних стадіях.

18.14 Для забезпечення якості проміжної продукції та/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 Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" і *гармонізованої з нею Настанови СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 "Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))"*[N].

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"[28].

---

[28] Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

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 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 та 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 Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" *і гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 "Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))"*[N].

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 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 калібруванням 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 обґрунтованими.

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 цієї настанови, 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 цієї настанови, 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

До частини 3 цієї настанови включено такі нормативні документи:

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.

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 EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)" (EMA/INS/GMP/79766/2011 "Управління ризиками для якості (ICH Q9)", що включено до частини ПІ Настанови з GMP ЄС.

СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10).

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 гармонізована з нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів EMA/INS/GMP/79818/2011 "Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)" (EMA/INS/GMP/79818/2011 "Фармацевтична система якості (ICH Q10)", що включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

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"), що включено до частини Ш Настанови з GMP ЄС.

СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 [SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)1 18630 "Форма "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Європейський Союз для лікарських препаратів для людини, відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС" Версія 2.0], що включено до частини І Настанови з GMP ЄС.

СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 гармонізована з нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" (EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/1 69430/2012 "Настанова щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування"), що включено до частини ІІІ Настанови з GMP ЄС.

СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use" (2015/C 95/02) ("Рекомендації від 19 березня 2015 року щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини" (2015/C 95/02)), що включено до частини ІІІ Настанови з GMP ЄС.

Частина 4
ВИМОГИ GMP СТОСОВНО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

До частини 4 цієї настанови включено такий нормативний документ:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії.

Примітка. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" ("Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії"), що включено до частини IV 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 та пірогенами. При цьому багато чого залежить від кваліфікації, навчання та виробничої дисципліни працюючого персоналу. Особливо важливе значення має забезпечення якості; при цьому типі виробництва необхідно ретельно дотримуватися способів приготування та 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 1].

[1] Див. розділ "Нормативні посилання" та додаток НВ "Бібліографія", що містять посилання на деякі із зазначених стандартів.

Загальні вимоги

1 Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу та/або надходження обладнання та 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.

"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 EN ISO 14644-1 *та/або ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004*[N]. 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	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	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 методологія, 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 постійної відповідності 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 обґрунтуванні 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 часток. 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 А та В 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 С.

29 Дозування продукції перед остаточною стерилізацією слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу С.

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 А з навколишнім простором принаймні класу С. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією необхідно, як правило, здійснювати в навколишньому середовищі класу С.

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 А з навколишнім середовищем класу В.

32 Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, слід проводити в навколишньому середовищі класу С; 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 С: 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 А/В: 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 та 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 A/B, 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 відчиняння 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 °С.

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 та 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 мікроорганізмів, обумовленого посиленою руховою активністю. Температура і вологість навколишнього середовища мають бути не дуже високими, щоб не створювати дискомфорту з урахуванням властивостей одягу, що 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, де проводять роботи 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 та 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 та 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 та 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) має (мають) 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 тривалість використання пройшло валідацію.

115 Фільтр не має впливати на продукцію через утримування її інгредієнтів або виділення в неї речовин.

Закінчення процесу виробництва стерильної продукції

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 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, за винятком лікарських засобів передової терапії (advanced therapy medicinal products -ATMPs)[1]. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби передової терапії (ATMPs). Виробники лікарських засобів передової терапії (ATMPs) мають звертатися до спеціальної настанови з належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії[2], *що входить до частини 4 Настанови СТ-НМОЗУ42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N].*

---

[1] Див. статтю 1(1) Постанови (ЕС) N 1394/2007 (див. [129] у додатку НВ "Бібліографія").

[2] Настанова МОЗ України стосовно спеціальних правил належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що входить до тому 4 "Good Manufacturing Practice" The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (див. [140] у додатку НВ "Бібліографія").

Цей додаток розділений на дві основні частини:

a) частина A 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 B 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 [N],* надає правила, що доповнюють частину 1 та частину 2 цієї настанови. Щодо сфери застосування цього додатка є два аспекти:

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, за винятком лікарських засобів передової терапії (ATMPs).

Ці два аспекти представлено в таблиці 2.1. Слід зазначити, що ця таблиця є тільки ілюстративною та 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 вимоги цього додатка можуть бути використані на біологічних стадіях їх виробництва.

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. Наприклад:

a) для тканин і клітин, що використовують як вихідні матеріали для лікарські препаратів: 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;

---

[1] В ЄС ці стандарти встановлено у Директиві 2004/23/ЕС [123]. Тут і далі рекомендується додатково користуватися положеннями відповідних директив ЄС 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].

b) для крові або компоненти крові, що 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];

---

[3] В ЄС ці вимоги встановлено у Директиві 2002/98/ЕС [128].

[4] Див. Директиву 2001/83/ЕС та Директиву 2002/98/ЕС [128], що її доповнює.

Крім того, 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*[N]. При цьому не має бути протиріч з вимогами GMP.

---

[5] Див. Директиву 2009/41/ЕС [126].

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, імунні сироватки	Збір рослини, органу, тваринного матеріалу або рідини[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	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	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 походження	Препарати з клітинних тканин	Збір, одержання та випробування вихідних тканин/клітин[5]	Попередня обробка, виділення та очищення	Виділення клітин, очищення культур, поєднання з позаклітинними компонентами	Виготовлення, поєднання, наповнення

[1] Див. розділ B1 щодо сфери застосування принципів GMP.

[2] Див. розділ "Система посівної культури та система 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] 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, певні продукти можуть мати 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 та 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"[3]. Значно знизити ризик випадкової контамінації

та перехресної 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.

---

[3] Рекомендується користуватися цією настановою, а також іншими відповідними нормативними документами (див. розділ "Нормативні посилання" та додаток НВ "Бібліографія") до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів.

Контроль, як правило, пов'язаний із біологічними аналітичними методиками, які більш варіабельними, ніж фізико-хімічні визначення. Тому при виробництві біологічних діючих речовин і біологічних лікарських препаратів вкрай важливою є надійність процесу виробництва, а контроль у процесі виробництва набуває особливого значення.

Біологічні лікарські засоби, що містять донорські тканини або клітини, мають відповідати вимогам, *встановленим чинним законодавством*[N] [4]. У разі донорських тканин і клітин збирання та випробування слід проводити згідно з відповідною системою якості[5].

---

[4] В ЄС ці вимоги встановлено у Директиві 2004/23/ЕС (див. [123] в додатку НВ "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.

[5] Див. Директиву 2006/86/ЕС [85] щодо 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.

Біологічні діючі речовини та лікарські препарати мають відповідати вимогам останньої версії нормативного документа "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" *та/або гармонізованого з ним загального тексту 5.2.8 "Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії" Державної Фармакопеї України (друге видання)*[N] [6].

---

[6] Загальний текст 5.2.8 "Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії" Державної Фармакопеї України (Друге видання) є ідентичним нормативному документу EMA/410/01 Rev. 3 "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" [97], що є чинним на цей час.

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.

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 повинні 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, повинні 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 (QC), технічного персоналу та прибиральників) на підставі принципів управління ризиками для якості (QRM). 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 (QRM).

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), 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 контролю такі принципи управління ризиками для якості мають враховувати принципи і правила, викладені у відповідних пунктах додатка 1[7] *до цієї настанови* [N].

[7] 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

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 і заходи:

a) знання основних характеристик усіх клітин, організмів і будь-яких сторонніх агентів (наприклад, патогенність, можливість виявлення, стійкість, чутливість до інактивації), оброблюваних у межах тих самих технічних засобів;

b) якщо виробництво здійснюється кількома невеликими серіями з різних вихідних матеріалів, 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;

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). Необхідно провести валідацію методів очищення і знезараження щодо організмів і спор;

e) якщо мікроорганізми є стійкими в умовах виробничого середовища, то під час виробництва та після завершення очищення і знезараження у суміжних зонах слід проводити специфічний стосовно вироблюваного мікроорганізму моніторинг навколишнього середовища, якщо існують відповідні методи. У зонах, де працюють із живими організмами та/або організмами, що утворюють спори, 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) та одноразові матеріали слід переміщувати у межах таких зон і 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 неінактивованими продуктами);

g) виробництво за принципом проведення кампаній.

9. Необхідність спеціально призначених технічних засобів для заключних (вторинних) операцій[8] 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.

[8] Виготовлення, наповнення, пакування.

10. Заходи та процедури, необхідні для ізоляції (тобто, безпеки для навколишнього середовища і оператора) не мають суперечити таким, 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 (QRM).

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[9].

[9] Визначення терміну "ізоляція" див. у розділі "Терміни та визначення понять".

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 урахуванням відповідних принципів управління ризиками для якості (QRM).

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 змієної отрути та правця (коні, вівці та кози), алергенів (кішки), вакцин проти сказу (кролі, миші та хом'яки), трансгенних препаратів (кози, велика рогата худоба).

b) матеріали тваринного походження, вилучені посмертно і отримані від таких установ як бойні: продукти бойні для одержання ферментів, антикоагулянтів та гормонів (вівці та свині).

Крім того, тварини також можуть бути використані при контролі якості або при загальних кількісних визначеннях, наприклад, пірогенності, або при кількісних визначеннях специфічної активності, наприклад, вакцини проти кашлюку (миші), пірогенності (кролі), вакцини БЦЖ (мурчаки (морські свинки)).

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/донорами, 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 використані вихідні матеріали 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/донорами.

21. Особливу увагу слід приділяти запобіганню та моніторингу інфекційних захворювань у тварин, які є джерелом/донорами. 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 Європейської Фармакопеї *та/або Державної Фармакопеї України*[N]. Слід встановити вимоги до утримання інших категорій тварин та моніторингу їх здоров'я (наприклад, зграї/стада здорових птахів/тварин).

22. Для продукції, виготовленої із залученням трансгенних тварин, простежуваність має поширюватись до вихідних тварин, використаних для створення трансгенних тварин.

23. Необхідно дотримуватись вимог чинного законодавства стосовно захисту тварин, використовуваних у наукових цілях[10]. Помешкання для тварин, використовуваних у виробництві та контролі біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів, мають бути відокремлені від зон виробництва та контролю.

---

[10] Додаток 2 до цієї настанови не встановлює вимог стосовно захисту тварин, використовуваних у наукових цілях. В ЄС такі вимоги визначені в Директиві 2010/63/EU (див. розділ "Нормативні посилання" та [141] в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови). Рекомендується дотримуватись вимог, встановлених в зазначеній директиві до прийняття в Україні відповідних нормативно-правових актів.

24. Слід визначити основні критерії для різних видів тварин, які необхідно контролювати і протоколювати. Вони можуть включати вік, вагу та 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 клітин. У 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. Протоколи відстеження 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[11] щодо простежуваності та повідомлення про серйозні побічні реакції та випадки.

---

[11] В ЄС такі вимоги встановлено Директивою 2002/98/ЕС та Директивою 2005/61/ЕС щодо реалізації Директиви 2002/98/ЕС (див. відповідно [128] та [131] у додатку НВ "Бібліографія"). Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів.

Технологічний процес

29. Враховуючи мінливість, властиву багатьом біологічним діючим речовинам і біологічним лікарським препаратам, при проведенні 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 лікарських препаратів на основі клітин і тканин, які часто виробляють малими серіями, згідно з визначеними процедурами і вимогами слід контролювати ризик перехресної контамінації між препаратами з клітин від 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 (QRM) 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 у разі препаратів, для яких неможлива стерилізація на заключній стадії. 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 можливості, 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. Отримання, здача (донорами) та випробування тканин або клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали або сировина, мають відбуватися відповідно до *чинного законодавства України* [N 12]. Для тканин або клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали для біологічних лікарських препаратів, слід забезпечити простежуваність від донора до серії готового лікарського засобу. Між виробником та постачальником тканин та клітин мають бути відповідні угоди щодо передачі інформації стосовно стану здоров'я донора, яка стала відомою після постачання вихідного матеріалу та може вплинути на якість або безпеку виробленого з нього лікарського препарату.

---

[12] В ЄС така діяльність регламентується положеннями Директиви 2004/23/ЕС; у разі клітин крові також слід дотримуватись положень Директиви 2002/98/ЕС стосовно донорства, постачання та випробування (див. відповідно [123] і [128] в додатку НВ "Бібліографія"). Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів або нормативно-правових актів.

а) їх отримання, здача (донорами) та випробування в *Україні*[N] мають відбуватися відповідно до *чинного законодавства*[N] [13]. Необхідно, щоб такі джерела постачання *в Україні*[N] мали відповідні дозволи від національного(-их) компетентного(-их) уповноваженого(-их) органу (органів) згідно з *чинним*

законодавством[N], що має бути перевірено в рамках системи управління постачальниками вихідних матеріалів;

---

[13] В ЄС зазначена діяльність регламентується положеннями Директиви 2004/23/ЕС та директивах Європейської Комісії щодо її реалізації (див. [123] в додатку НВ "Бібліографія"). Рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів або нормативно-правових актів.

b) у разі імпорту клітин або тканин людини з інших країн, вони мають відповідати стандартам щодо якості та безпеки, що еквівалентні вимогам Директиви 2004/23/ЕС *(у разі імпорту з країн ЄС)* [N], *або чинного законодавства України (у разі імпорту з інших країн)* [N]. Слід дотримуватись вимог *чинного законодавства України* [N] щодо простежуваності та повідомлення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти[14];

---

[14] В ЄС зазначені вимоги встановлені в Директиві 2006/86/ЕС [85]. Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів або нормативно-правових актів.

c) у деяких випадках етапи процесу з клітинами та тканинами, використовуваними як вихідні матеріали для біологічних лікарських препаратів, проводитимуться в установі з обробки тканин. Для таких етапів процесу, наприклад, для заморожування, необхідна наявність відповідальної особи (Responsible Person - RP)[15];

---

[15] В ЄС наявність відповідальної особи (Responsible Person - RP) для цього передбачена Директивою 2004/23/ЕС (див. [123] в додатку НВ "Бібліографія").

d) до того, як тканини та 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 усіх тканин/клітин, що постачаються установою з обробки тканин, мають бути доступні виробникові лікарського препарату. Таку інформацію слід використовувати для відповідних рішень щодо розділення та зберігання матеріалів. 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;

e) транспортування тканин і клітин людини до виробничої дільниці слід контролювати згідно з укладеною письмовою угодою між відповідальними сторонами. На виробничих дільницях мають бути документовані 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, виробниками, установою з обробки тканин, спонсорами, власником реєстраційного посвідчення), в якій визначено задачі кожної із сторін, в тому числі відповідальної особи та Уповноваженої особи.

38[16]. Якщо в процесі виробництва як фідерні (поживні) клітини використовують клітини людини або тварин, має бути належний контроль щодо джерела постачання, випробувань, транспортування та зберігання, у тому числі контроль на відповідність нормам щодо донорства, постачання та випробування, що встановлені *чинним законодавством України*[N] [17].

---

[16] Нумерація правил відповідає такій у актуалізованому додатку 2 до Настанови з GMP ЄС. Такий порядок номерів обумовлений вилученням правила 37, що містилося у попередній версії додатка 2.

[17] В ЄС зазначена діяльність регламентується положеннями Директиви 2004/23/ЕС (див. [123] в додатку НВ "Бібліографія"). Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів або нормативно-правових актів.

Система посівних культур та система банків клітин

39. Щоб запобігти небажаній зміні властивостей, яка може бути результатом 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 системі банків клітин.

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 можна 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 *та/або загальної 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 у тій самій зоні або обладнанні мають перешкоджати переплутуванню та запобігати перехресній контамінації з огляду на інфікуючу природу матеріалів.

45[18]. 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.

---

[18] Нумерація правил відповідає такій у актуалізованому додатку 2 до Настанови з GMP ЄС. Такий порядок номерів обумовлений вилученням правила 44, що містилося у попередній версії додатка 2.

46. Бажано розділити запаси і зберігати поділені запаси в 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 були вже 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 робочі параметри (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 (QRM). 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 із 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 пересторог 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 застосовуваного(-их) знезаражуючого(-их) агента(-ів).

56. Використовувані при виробництві або контролі 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 їх 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 (QRM) 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, включаючи будь-який спеціальний текст на первинному та вторинному пакованні стосовно препарату для конкретного пацієнта.

У разі препаратів 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".

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) 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 препаратів 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).

70. Стосовно біологічних лікарських препаратів з коротким терміном зберігання (що у контексті цього додатка 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 забезпечення 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) оцінювання 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) оцінювання аналітичних випробувань готової продукції та іншої наявної інформації для остаточної сертифікації з боку Уповноваженої особи. Має бути методика, де описані необхідні заходи (у тому числі, пов'язані з персоналом медичного закладу) 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 В. СПЕЦИФІЧНІ ПРАВИЛА ЩОДО ОКРЕМИХ ВИДІВ ПРЕПАРАТІВ

В1. Препарати тваринного походження[19]

[19] Див. також вимоги чинної монографії "Heparin sodium" Європейської Фармакопеї *та/або гармонізованої з нею монографії "Гепарин натрію" Державної Фармакопеї України*[N].

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 (QRM) контроль, а також дотримуватись вимог монографій Європейської Фармакопеї *та/або гармонізованих з ними монографій Державної Фармакопеї України*[N], включаючи спеціальні випробування на певних стадіях процесу. Має бути документація, що підтверджує простежуваність[20] ланцюга постачання, визначає роль кожного учасника у ланцюгу постачання, а також, як правило, містить досить докладну і актуальну схему процесу постачання.

[20] Див. розділ 5 частини 1 цієї настанови.

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[21]). 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.

[21] htpp://www.oie.int/eng/en_index.htm

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)[22], 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.

[22] htpp://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

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. Упродовж 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 заходів.

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 значущості; вся документація має бути доступною. Також мають бути системи, що забезпечують здійснення ефективних коригувальних та запобіжних дій.

B2. 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 речовину.

B3. 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 таких 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.

B4. Вакцини

1. Якщо використовують яйця, слід забезпечити задовільний стан здоров'я птахів у всіх зграях-джерелах, використовуваних для одержання яєць (незалежно від того, чи це вільні від специфічних патогенів зграї, чи зграї здорових птахів).

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 більш високого рівня біологічної безпеки (наприклад, пандемічні штами для вакцин), необхідно забезпечити 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.

B5. Рекомбінанті препарати

1. Умови процесу під час росту клітин, експресії білка 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 з 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 в рамках визначених валідованих меж.

B6. 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.

B7. 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.

B8. 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 A 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. Усюди, 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; усі 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"*[N] [23].

---

[23] Ця настанова є гармонізованою з документом EMEA/HMPC/246816/2005 "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin" (див. [34] в додатку НВ "Бібліографія").

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

<table>
<tr><th>Тип виробництва</th><th>Без дотримання вимог GMP*</th><th colspan="4">З дотриманням вимог частин 2 та 1 Настанови (наведені в порядку зростання очікувань щодо ступеня відповідності), включаючи додатки</th></tr>
<tr><td>Радіофармацевтичні препарати.
Радіофармацевтичні препарати, що випромінюють позитрони (PET)
Радіоактивні прекурсори</td><td>Виробництво у реакторах/циклотронах</td><td>Хімічний синтез</td><td>Етапи очищення</td><td>Обробка, приготування та фасування</td><td>Асептичне виробництво або кінцева стерилізація</td></tr>
<tr><td>Генератори радіонуклідів</td><td>Виробництво у реакторах/циклотронах</td><td colspan="4">Обробка</td></tr>
<tr><td colspan="6">* Мішень та система передачі із циклотрону до устаткування для синтезу може розглядатися як перший етап виробництва діючої речовини.</td></tr>
</table>

4 Виробник готових радіофармацевтичних препаратів має описати та обґрунтувати 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[24] або у реєстраційному досьє.

[24] Рекомендується користуватися Європейською Фармакопеєю до введення до Державної Фармакопеї України відповідних монографій.

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.

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 виробництві 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, обґрунтовані 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 обґрунтовано 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)[25]; та

[25] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

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.

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 обґрунтування 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 міжнародними 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 °C (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]

---

[1] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

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.

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[1]. 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"*[N 3] надані рекомендації щодо відповідної системи забезпечення якості з питань належної практики вирощування та збирання.

---

[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.

[3] Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 гармонізована з документом EMEA/HMPC/246816/2005 "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin".

Цей додаток застосовний до вихідних матеріалів рослинного походження: лікарських рослин, рослинних субстанцій (рослинної сировини) або рослинних препаратів.

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 органи можуть проводити інспектування таких робіт с метою оцінки відповідності GMP.

---

[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*[N]. Див. розділ "Нормативні посилання".

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 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 та 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 та досвід специфічної експертизи рослинної сировини, рослинних препаратів та/або лікарських засобів рослинного походження для того, щоб уміти проводити випробування з ідентифікації та 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 та 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 з 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 та 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 ґрунтуються 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 та 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 та 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 перемішуванні). У контейнер вставляють клапан та затискують його. Потім дозують суспензію або розчин під тиском через шток клапана у контейнер в один прийом;

e) 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 контейнери 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 ризиками

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 обґрунтувати 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 ґрунтуватися 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"[2].

---

[2] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа (див. розділ "Нормативні посилання").

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:

i) серійний метод - продукція розміщується в постійних місцях навколо джерела випромінювання і не може бути завантажена або вивантажена поки відкрите джерело іонізуючого випромінювання;

ii) 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.

Вимірювання дози

4 Вимірювання дози - це визначення поглиненої дози випромінювання за допомогою дозиметрів. Розуміння та 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"[3].

---

[3] Рекомендується користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованою з нею нормативного документа (див. розділ "Нормативні посилання").

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);

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 1 x 1 x 0,5 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 та взаємозв'язок між положенням джерела та рухом конвеєра. Швидкість конвеєра необхідно постійно контролювати та протоколювати.

38 При серійному методі обробки необхідно контролювати та 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 та домішок у джерелі. Період дії заданих значень швидкості та часу слід протоколювати та 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 та контролю для кожної опроміненої серії мають перевірятися, підписуватися призначеною відповідальною особою та зберігатися. Метод і місце зберігання мають бути погоджені між оператором радіаційної установки та 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.

Лікарський засіб, що не досліджується[4]

_____

[4] 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").

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*[N], а також якщо досліджувані лікарські засоби призначені для використання виключно в цих установах[5]. 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.

_____

[5] В ЄС ці умови встановлені у ст. 9(2) Директиви 2005/28/ЕС.

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.

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[6].

---

[6] 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[7].

---

[7] Ці вимоги встановлено у ст. 9 Директиви 2003/94/ЕС.

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 обґрунтованими 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 кваліфікацію. 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[8], що діють в цій галузі.

[8] Див. розділ "Нормативні посилання" та додаток НВ "Бібліографія".

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 обґрунтувати; 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.

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[9]. На етикетці має бути наступна інформація (якщо не обґрунтована її відсутність, наприклад, застосуванням централізованої електронної системи рандомізації):

[9] Ці вимоги встановлено у ст. 15 Директиви 2003/94/ЕС.

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.

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 пакування 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[10]:

- 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[11]. Слід проводити та протоколювати перевірку ефективності кодування.

---

[10] В ЄС ці умови встановлено у ст. 14 Директиви 2001/20/ЕС.

[11] В ЄС ці вимоги встановлено в ст. 9(2) Директиви 2001/20/ЕС.

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:

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*[N] або в третій країні, якщо є відповідні угоди між *Україною*[N] та країною-експортером, щоб гарантувати, що виробник досліджуваного лікарського засобу дотримується норм належної виробничої практики, як мінімум, еквівалентних прийнятим в *Україні*[N]. У виняткових випадках контрольні зразки готового препарату можуть зберігатися у виробника в іншій

третій країні; у такому випадку це має бути обґрунтовано та задокументовано у технічній угоді між спонсором, імпортером в *Україні*[N] 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[12] (див. п. 39 цього додатка). Уповноважена особа має враховувати фактори, наведені у п. 40 цього додатка.

---

[12] В ЄС вимоги до видачі дозволу на випуск досліджуваних лікарських засобів Уповноваженою особою викладені в ст. 13.3 Директиви 2001/20/ЕС.

39 Обов'язки Уповноваженої особи щодо досліджуваних лікарських засобів залежать від різних обставин, що можуть виникнути; вони зазначені нижче:

a) Препарат вироблено в *Україні*[N], але не зареєстровано в *Україні*[N]: 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[13].

---

[13] Див. ст. 13.3(a) Директиви 2001/20/ЕС.

b) Препарат знаходиться на ринку *України*[N], поставляється ліцензованим виробником або дистриб'ютором та зареєстрований в *Україні*[N] 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[14]. Якщо досліджувані лікарські засоби імпортовані з іншої країни та є об'єктом угоди, прийнятої між *Україною*[N] 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).

---

[14] 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[15].

---

[15] Див. ст. 13.3(c) Директиви 2001/20/ЕС.

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 пакування;
- 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*[N] 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.

41 Якщо досліджувані лікарські засоби виробляють та пакують на різних дільницях, на яких несуть відповідальність різні Уповноважені особи, необхідно дотримуватись вимог *чинного законодавства України*[N] [16].

---

[16] В ЄС цей порядок зазначений у додатку 16 до Настанови з GMP ЄС.

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[17]. Обидва етапи мають бути запротокольовані[18], 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.

---

[17] В ЄС це регулюється Директивою 2001/20/ЕС (ст. 9).

[18] 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).

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, наприклад, 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 того, 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)

ЗАГАЛЬНИЙ ВИПАДОК
Для первинного та вторинного пакування (п. 26)

Інформація, зазначена у пп. a^1-k

ПЕРВИННИЙ КОНТЕЙНЕР
Якщо первинне та вторинне пакування 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

(a) назва (прізвище та 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) прізвище та 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.

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			- Так Так	Так - Так	- Так Так

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.				
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[19]

[19] 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.

1. Загальні положення

1.1 Положення цього додатка застосовні до лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми, фракціонованої в *Україні*[N], або імпортованої до *України*[N]. 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 клітини 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.[20] Крім того, слід керуватися монографіями Європейської Фармакопеї *та Державної Фармакопеї України*[N].

[20] 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.

2.3 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*^{N}, має відповідати стандартам, які еквівалентні стандартам і специфікаціям *України*^{N} 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.[21]

---

[21] 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.

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*^{N}, мають повною мірою відповідати вимогам GMP. Слід приділити увагу стандартам та специфікаціям *України*^{N} 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 відповідним настановам ВООЗ, що наведені у доповненні до цього додатка.[22]

---

22 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.

2.5 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.[23]

---

[23] 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 та випробовувати в лабораторіях, які мають системи якості, що відповідають чинним вимогам, уповноважені відповідним компетентним органом виконавчої влади та 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.[24]

---

[24] 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.

3.3 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*[N]. 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.

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[25];

---

[25] 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.

- 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[26].

---

[26] 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.

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 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)[27]. Якщо підприємство з фракціонування / виробник знаходиться у іншій країні, інформацію слід сповістити виробникові, відповідальному за видачу дозволу на випуск в *Україні*[N] 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[28], під чиєю відповідальністю знаходиться підприємство з фракціонування / виробник.

---

[27] 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.

[28] В ЄС ця вимога встановлена Директивою 2001/83/ЕС.

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"[29].

---

[29] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

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 інактивації 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"[30].

[30] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

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 N 0853 Європейської Фармакопеї "Human Plasma for fractionation" та, при необхідності, монографію N 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.

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 ґрунтуватися на рекомендаціях, викладених у документі EMEA/CPMP/BWP/125/04 "Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections"[31]. За допомогою процесу управління ризиками має бути вирішене питання, чи необхідно використовувати спеціальне обладнання в разі програм фракціонування за контрактом з третьою країною.

_____

[31] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

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, N 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].

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 A та B 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/ЕС.

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.	

B) Інші документи, що стосуються справи:

Таблиця 14.3

Документ	Назва	Сфера застосування
Recommendation N 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, N 941)	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation.	Настанова щодо виробництва та 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, N 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 ТА ВАЛІДАЦІЯ

Принцип

У цьому додатку описані принципи кваліфікації та валідації, що застосовують до приміщень, обладнання, систем забезпечення та процесів, використовуваних для виробництва лікарських препаратів; їх також можна застосовувати як додаткові необов'язкові правила стосовно діючих речовин без введення додаткових вимог *до частини 2 цієї настанови*[N]. Відповідно до вимоги GMP виробники протягом життєвого циклу препарату та процесу мають контролювати критичні аспекти конкретних операцій шляхом проведення кваліфікації та валідації. Будь-які заплановані зміни в приміщеннях, обладнанні, системах забезпечення та процесах, що можуть вплинути на якість продукції, слід документувати в установленому порядку, а також оцінювати їх вплив на валідаційний статус або на стратегію контролю. Комп'ютеризовані системи, що використовують для виробництва лікарських препаратів, також мають пройти валідацію за вимогами додатка 11 *цієї настанови*[N]. Також слід прийняти до уваги відповідні концепції та інструкції, надані в настановах *СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8)",* СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICHQ9)", СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)[N]", а також у настанові ICH Q11[1]..

---

[1] Рекомендується додатково користуватися настановою ICH Q11 (див. розділ "Нормативні посилання") до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа.

Загальні вимоги

Протягом усього життєвого циклу лікарського препарату слід застосовувати підхід управління ризиками для якості. В рамках системи управління ризиками для якості рішення стосовно галузі проведення та обсягу кваліфікації та валідації мають бути засновані на обґрунтованій і документованій оцінці ризиків з боку приміщень, обладнання, систем забезпечення та процесів. Ретроспективну валідацію більше не вважають прийнятним підходом[2]. Можуть бути використані дані стосовно досліджень з кваліфікації та/або валідації, отримані з джерел поза власними програмами виробників, але тільки за умови, що такий підхід був обґрунтований, і що є відповідні гарантії здійснення поточного контролю під час отримання таких даних.

[2] *Ретроспективна валідація (retrospective validation) - це валідація процесу у випадку препарату, який уже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування та контроль серій [134]*[N].

1. Організація і планування кваліфікації та валідації

1.1 Слід запланувати всю діяльність з кваліфікації та валідації протягом життєвого циклу приміщень, обладнання, систем забезпечення, процесу та відповідної продукції.

1.2 Роботи з кваліфікації та валідації має здійснювати тільки відповідним чином навчений персонал згідно з затвердженими методиками.

1.3 Як це визначено у рамках фармацевтичної системи якості, задіяний у кваліфікації/валідації персонал має звітувати, хоча це не завжди є необхідним, до відділів управління якістю або забезпечення якості. Однак слід забезпечити належний нагляд за якістю протягом життєвого циклу валідації.

1.4 В основному плані валідації (validation master plan - VMP) або еквівалентному документі слід чітко визначити та задокументувати ключові елементи програми кваліфікації та валідації виробничої дільниці.

1.5 В основному плані валідації (VMP) або еквівалентному документі слід визначити систему кваліфікації/валідації; цей документ має містити, як мінімум, таку інформацію (або посилання на неї):

i) політика щодо кваліфікації та валідації;

ii) організаційна структура, в тому числі ролі та обов'язки стосовно діяльності з кваліфікації та валідації;

iii) короткий опис приміщень, обладнання, систем забезпечення, процесів на виробничій дільниці та статус кваліфікації та валідації;

iv) контроль змін та управління відхиленнями стосовно кваліфікації та валідації;

v) настанова щодо розробки критеріїв прийнятності;

vi) посилання на існуючі документи;

vii) стратегія кваліфікації та валідації, в тому числі повторної кваліфікації (рекваліфікації), якщо необхідно.

1.6 Для великих і складних проектів планування набуває додаткового значення й більшої чіткості можна домогтися за допомогою окремих планів валідації.

1.7 Для діяльності з кваліфікації та валідації слід застосовувати підхід управління ризиками для якості. По мірі розширення знань і розуміння внаслідок будь-яких змін під час фази проектування або під час промислового виробництва у міру необхідності слід повторювати оцінювання ризиків. Слід чітко задокументувати, в який спосіб застосовують оцінювання ризиків для підтримки діяльності з кваліфікації та валідації.

1.8 Для забезпечення цілості всіх отриманих даних до роботи з кваліфікації та валідації слід включити відповідні перевірки.

2. Документація, у тому числі основний план валідації (VMP)

2.1 Належна практика документування має важливе значення для підтримки управління знаннями протягом всього життєвого циклу продукції.

2.2 Всі документи, створені в ході кваліфікації та валідації, мають бути узгоджені та затверджені відповідним персоналом, як це визначено у рамках фармацевтичної системі якості.

2.3 В складних валідаційних проектах слід чітко визначити взаємний зв'язок між документами.

2.4 Необхідно підготувати протоколи валідації, де слід визначити критичні системи, характеристики та параметри, а також відповідні критерії прийнятності.

2.5 Якщо доцільно, документи з кваліфікації, можуть бути об'єднані разом, наприклад, документи з кваліфікації монтажу (Installation Qualification -IQ) і кваліфікації функціонування (Operational Qualification - OQ).

2.6 Якщо протоколи валідації та іншу документацію надає третя сторона, що виконує послуги з валідації, відповідний персонал на виробничій дільниці має підтвердити їх придатність і відповідність внутрішнім процедурам перед затвердженням. Перед використанням протоколи виконавця можуть бути доповнені додатковою документацією/протоколами випробувань.

2.7 Будь-які істотні зміни в затвердженому протоколі під час виконання робіт, наприклад, критерії прийнятності, робочі параметри тощо, слід документувати як відхилення і науково обґрунтовувати.

2.8 Результати, що не відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності, слід зазначити як відхилення та провести вичерпне розслідування відповідно до внутрішніх методик. У звіті слід обговорити будь-які наслідки для валідації.

2.9 Необхідно задокументувати огляд діяльності з валідації та висновки, а також резюме щодо отриманих результатів порівняно з критеріями прийнятності. Слід науково обґрунтувати будь-які подальші зміни критеріїв прийнятності та за підсумками валідації надати остаточні рекомендації.

2.10 Відповідальний персонал має надати офіційний дозвіл щодо переходу до наступного етапу процесу кваліфікації та валідації або шляхом затвердження звіту з валідації, або у вигляді окремого підсумкового документа. Якщо не були повністю вирішені питання щодо певних критеріїв прийнятності чи відхилень, але є документована оцінка відсутності будь-якого істотного впливу на подальші роботи, може бути наданий умовний дозвіл для переходу до наступного етапу кваліфікації.

3. Етапи кваліфікації для обладнання, приміщень, систем забезпечення та інших систем

3.1 Роботам з кваліфікації слід приділяти увагу на всіх етапах, починаючи з розробки специфікації вимог користувача до остаточного використання обладнання, приміщення, системи забезпечення або іншої системи. Нижче зазначено основні етапи і деякі запропоновані для кожного етапу критерії (хоча вони залежать від обставин конкретного проекту і можуть відрізнятися):

Специфікація вимог користувача (User requirements specification - URS)

3.2 В специфікації вимог користувача (URS) та/або у функціональній специфікації слід визначити характеристики обладнання, приміщень, систем забезпечення або інших систем. На цьому етапі необхідно закласти основні елементи якості та звести до прийнятного рівня будь-які ризики щодо GMP. Специфікація вимог користувача (URS) має бути орієнтиром протягом життєвого циклу валідації.

Кваліфікація проекту (Design qualification - DQ)

3.3 Наступним елементом кваліфікації обладнання, приміщень, систем забезпечення або інших систем є кваліфікація проекту (DQ), коли слід довести та задокументувати відповідність проекту вимогам GMP. На етапі кваліфікації проекту слід перевірити характеристики, викладені у специфікації вимог користувача.

Приймальні випробування на підприємстві-виробнику (Factory acceptance testing - FAT) / приймальні випробування на виробничій дільниці (Site acceptance testing - SAT)

3.4 Перед доставкою рекомендується здійснити у постачальника оцінку обладнання, особливо призначеного для нової або складної технології, якщо це можливо.

3.5 Перед встановленням слід підтвердити відповідність обладнання специфікації вимог користувача (URS) та/або функціональної специфікації на підприємстві-виробнику, якщо це можливо.

3.6 Коли можна довести, що транспортування та установка не впливають на функціональні характеристики, і якщо це є прийнятним і обґрунтованим, можна здійснити огляд документації та провести деякі тести на етапі приймальних випробувань на підприємстві-виробнику (FAT) або на інших етапах без необхідності повторювати їх на виробничій дільниці на етапах IQ/OQ.

3.7 Приймальні випробування на підприємстві-виробнику (FAT) можуть бути доповнені здійсненням приймальних випробувань на виробничій дільниці (SAT) після отримання обладнання.

Кваліфікація монтажу (IQ)

3.8 Кваліфікацію монтажу (IQ) слід проводити для обладнання, приміщень, систем забезпечення або інших систем.

3.9 Кваліфікація монтажу (IQ) має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

i) перевірка правильного монтажу складових частин, вимірювальних приладів, обладнання, трубопроводів і допоміжних систем відповідно до технічних креслень і специфікацій;

ii) перевірка правильного монтажу відповідно до заздалегідь встановлених критеріїв;

iii) підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації та роботи, а також вимог до технічного обслуговування;

iv) калібрування вимірювальних приладів;

i) перевірка конструкційних матеріалів.

Кваліфікація функціонування (OQ)

3.10 Кваліфікація функціонування (OQ), як правило, має відбуватися після кваліфікації монтажу, але залежно від складності обладнання її можна здійснювати у поєднанні з кваліфікацією монтажу як кваліфікацію монтажу/функціонування (Installation/Operational Qualification - IOQ).

3.11 Кваліфікація функціонування (OQ) має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

i) випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання, для гарантії того, що система функціонує, як передбачено проектом;

ii) випробування для підтвердження верхньої та нижньої меж робочих параметрів, та/або за умов "найгіршого випадку".

3.12 Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню стандартних методик щодо проведення робіт та очищення, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування.

Кваліфікація експлуатаційних властивостей (Performance Qualification - PQ)

3.13 Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ), як правило, відбувається після успішного завершення кваліфікації монтажу (IQ) та кваліфікації функціонування (OQ). Однак у деяких випадках може бути виправданим її проведення у поєднанні з кваліфікацією функціонування (OQ) або валідацією процесу.

3.14 Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

і) випробування з використанням застосовуваних у виробництві матеріалів, замінників або моделюючого препарату з аналогічними властивостями за нормальних робочих умов з виготовленням серій розмірами, що належать до умов "найгіршого випадку". Слід обґрунтувати частоту відбору проб, що здійснюють для підтвердження контрольованості процесу;

іі) випробування, що включають весь діапазон робочих параметрів планованого процесу, за винятком випадків, коли існує отриманий на етапах розробки документований доказ підтвердження діапазонів робочих параметрів.

4. Повторна кваліфікація (рекваліфікація)

4.1 Слід оцінювати з відповідною частотою обладнання, приміщення, системи забезпечення та інші системи, щоб підтвердити, що вони залишаються в контрольованому стані.

4.2 Якщо повторна кваліфікація є необхідною та її здійснюють з певною періодичністю, необхідно обґрунтувати цей період і визначити критерії оцінки. Крім того, слід оцінити можливість незначних змін з плином часу.

5. Валідація процесу

Загальні вимоги

5.1 Вимоги та принципи, стисло викладені у цьому додатку, застосовні до виробництва всіх лікарських форм. Вони поширюються на первинну валідацію нових процесів, подальшу валідацію змінених процесів, трансфер з однієї виробничої дільниці на іншу, а також поточну верифікацію процесів. У цьому додатку мається на увазі, що для забезпечення успішної валідації процесу має бути надійний процес розробки препарату.

5.2. Положення розділу 5 *цього додатка*^{N} слід застосовувати в поєднанні з чинним документом ЕМА щодо валідації процесів[1] *та/або гармонізованою з ним Настановою 42-3.5:2016 "Лікарські засоби. Валідація процесів"*^{N}*.*

[1] EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 "Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions" [135].

5.2.1 Настанови щодо валідації процесів, *зазначені в п. 5.2 цього додатка*^{N}*,* містять рекомендації тільки стосовно інформації та даних, що мають бути надані регуляторного органу в реєстраційному досьє. Однак відповідно до вимог GMP валідація процесу має тривати протягом усього життєвого циклу цього процесу.

5.2.2 Такий підхід слід застосовувати, щоб пов'язати розробку препарату та процесу. Це гарантуватиме валідацію промислового виробничого процесу, а також утримання виробничого процесу в контрольованому стані під час серійного промислового виробництва.

5.3 Виробничі процеси можуть бути розроблені з використанням традиційного підходу або підходу постійної верифікації. Однак незалежно від використаного підходу, перш ніж будь-який препарат буде дозволено до випуску на ринок, має бути доказано, що процеси є надійними та забезпечують виробництво продукції постійної якості. Виробничі процеси, розроблені з використанням традиційного підходу, мають пройти перспективну валідацію до сертифікації препарату, якщо це можливо. Ретроспективну валідацію більше не вважають прийнятним підходом.

5.4 При валідації процесів виробництва нових препаратів мають бути охоплені всі дозування та виробничі дільниці. Для нових препаратів може бути обґрунтованим застосування брекетингу на підставі широких знань про процес, отриманих на стадії розробки, в поєднанні з відповідною програмою поточної верифікації.

5.5 При валідації процесів виробництва препаратів, що переносять з однієї виробничої дільниці до іншої або в межах тієї самої дільниці, кількість серій для валідації може бути знижена шляхом використання брекетингу. Однак має бути в наявності існуюча інформація про препарат, а також дані попередньої валідації. За умови обґрунтування, підхід з використанням брекетингу може також бути застосований у разі різних дозувань, розмірів серії та розмірів упаковок/типів контейнерів.

5.6 При трансфері існуючих препаратів на дільницю виробництва, процес виробництва та контрольні випробування мають відповідати реєстраційному досьє та чинним стандартам стосовно реєстраційних досьє для цього типу препаратів. У разі необхідності слід представити зміни до реєстраційного досьє.

5.7 При валідації процесу необхідно встановити, чи може процес постійно забезпечити всі показники якості та параметри процесу, які вважають важливими для забезпечення валідованого стану та належної якості продукції. З урахуванням результатів діяльності з оцінювання ризиків слід чітко задокументувати підстави, з огляду на які параметри процесу та показники якості були визначені як критичні або некритичні.

5.8 Як правило, вироблені при валідації процесу серії мають бути такого самого розміру, як передбачувані промислові серії; використання будь-яких інших розмірів серії необхідно обґрунтувати або надати посилання на зазначення в інших розділах *цієї настанови*[N].

5.9 Обладнання, приміщення, системи забезпечення та інші системи, використовувані при валідації процесу, мають бути кваліфікованими. Методи випробувань мають бути валідованими відповідно до їх призначення.

5.10 Стосовно всіх препаратів, незалежно від використовуваного підходу, на виробничій дільниці має бути доступною інформація, отримана на етапі розробки або з інших джерел, що має стати основою для робіт з валідації, якщо не обґрунтовано інше.

5.11 Для виробництва серій при валідації процесу може бути залучений персонал з відділів виробництва та розробки або інші фахівці з трансферу на виробничій дільниці. Виробництво серій має здійснювати тільки навчений персонал відповідно до вимог GMP з використанням затвердженої документації. Очікується, що у виробництві серій при валідації процесу братиме участь персонал виробничого відділу, щоб сприяти розумінню властивостей препарату.

5.12 Перед виготовленням серій при валідації процесу постачальники критичної вихідної сировини та пакувальних матеріалів мають пройти кваліфікацію; в іншому випадку необхідне документально оформлене обґрунтування на підставі застосування принципів управління ризиками для якості.

5.13 Особливо важливо, щоб була в наявності вся основна інформація про процес для обґрунтування простору проектних параметрів (якщо використовують), а також для розробки будь-яких математичних моделей (якщо використовують) для підтвердження стратегії контролю процесу.

5.14 Якщо серії, виготовлені при валідації процесу, випускають на ринок, це слід визначити заздалегідь. Умови, при яких ці серії виробляють, мають повністю відповідати вимогам GMP, валідаційним критеріям прийнятності, будь-яким критеріям постійної верифікації процесу (якщо використовують), а також вимогам реєстраційного досьє або дозволу на клінічні випробування.

5.15 Щодо валідації процесу виробництва досліджуваних лікарських засобів (investigational medicinal products - IMP), слід звернутися до додатка 13 *цієї настанови*[N].

Супутня валідація

5.16 За виняткових обставин, якщо існує сильна перевага користі для пацієнта порівняно з ризиком, може бути прийнятним не завершати програму валідації до початку серійного виробництва та провести супутню валідацію. Однак рішення про проведення супутньої валідації має бути обґрунтованим, задокументованим в основному плані валідації (VMP) та затвердженим уповноваженим на це персоналом.

5.17 Якщо був прийнятий підхід проведення супутньої валідації, має бути достатньо даних, щоб підтвердити висновок стосовно того, що будь-яка вироблена серія препарату є однорідною та відповідає певним критеріям прийнятності. Результати та висновки необхідно офіційно задокументувати та надати у розпорядження Уповноваженій особі перед сертифікацією серії.

Традиційний підхід до валідації процесу

5.18 При традиційному підході для підтвердження відтворюваності виробляють ряд серій готової продукції за звичайних умов.

5.19 Із застосуванням принципів управління ризиками для якості слід обґрунтувати кількість вироблених серій і кількість відібраних зразків, що дозволить встановити нормальний діапазон варіабельності та тенденцій, а також забезпечить достатню кількість даних для оцінки. Кожен виробник має визначити та обґрунтувати кількість серій, необхідних для доказу (з високим ступенем гарантії) того, що у результаті процесу стабільно отримують якісну продукцію.

5.20 Без спростування п. 5.19 *цього додатка*[N], як правило, вважають прийнятним, що для валідації процесу необхідні, як мінімум, три послідовні серії, виготовлені за звичайних умов. Обґрунтувати альтернативну кількість серій можна на підставі того, чи використовують стандартні методи виробництва, чи на виробничій дільниці вже виробляють аналогічні препарати або застосовують аналогічні процеси. В рамках здійснення постійної верифікації процесу може бути необхідним доповнити первинну валідацію із виготовлення трьох серій додатковими даними, отриманими для наступних серій.

5.21 Має бути підготовлений протокол валідації процесу, де визначено критичні параметри процесу (critical process parameters - CPP), критичні показники якості (critical quality attributes - CQA) та пов'язані з

ними критерії прийнятності, що мають бути засновані на даних, отриманих на етапі розробки, або на документованій інформації стосовно процесу.

5.22 Протоколи валідації процесу мають містити таку інформацію (але не обмежуватися нею):

i) короткий опис процесу та посилання на відповідний основний протокол серії (Master Batch Record);

ii) функції та обов'язки;

iii) короткий опис критичних показників якості (CQAs), що мають бути досліджені;

iv) короткий опис критичних параметрів процесу (CPPs) і відповідні граничні значення для них;

v) короткий опис інших (некритичних) показників і параметрів, що будуть досліджувати або контролювати в ході робіт з валідації, а також підстави для їх включення;

vi) перелік обладнання / технічних засобів, що будуть використовувати (в тому числі приладів вимірювання/моніторингу/реєстрації) із зазначенням статусу щодо калібрування;

vii) перелік аналітичних методик і дані щодо валідації методик, за необхідності;

viii) пропонований контроль в процесі виробництва з критеріями прийнятності, а також причина(-и) вибору кожної контрольної точки в процесі виробництва;

ix) додаткові випробування з критеріями прийнятності;

x) план відбору проб і його обґрунтування;

xi) методи протоколювання та оцінки результатів;

xii) процес видачі дозволу на реалізацію та сертифікації серій (якщо це здійснюють).

Постійна верифікація процесу

5.23 Якщо препарати були розроблені із застосуванням підходу "якість шляхом розробки" ("quality by design"), коли на етапі розробки науково доведено, що запропонована стратегія контролю забезпечує високий ступінь гарантії якості продукції, то як альтернативу традиційному підходу до валідації процесів можна використати постійну верифікацію процесу.

5.24 Слід визначити метод, за допомогою якого буде здійснюватися верифікація процесу. Для досягнення якості продукції має бути науково обґрунтована стратегія контролю стосовно необхідних характеристик вхідної сировини, критичних показників якості та критичних параметрів процесу. Також необхідна регулярна оцінка стратегії контролю. Як інструменти можна застосовувати процесно-аналітичну технологію та мультіваріантний статистичний контроль процесу. Кожен виробник має визначити та обґрунтувати кількість серій, необхідних для доказу (с високим ступенем гарантії) того, що у результаті процесу стабільно отримують якісну продукцію.

5.25 Також слід дотримуватись загальних принципів, викладених вище в пп. 5.1 - 5.14 *цього додатка*[N].

Комбінований підхід

5.26 Можна використовувати комбінацію традиційного підходу та постійної верифікації процесу, якщо є розуміння та вичерпна інформація стосовно препарату та процесу, які отримані на підставі досвіду виробництва та даних з історії серій.

5.27 Такий підхід також може бути використаний для будь-якої діяльності з валідації після внесення змін або під час поточної верифікації процесу, навіть якщо спочатку при валідації був застосований традиційний підхід.

Поточна верифікація процесу протягом життєвого циклу

5.28 Положення пп. 5.28 - 5.32 *цього додатка*[N] застосовні до всіх трьох згаданих вище підходів до валідації процесу, тобто, до традиційного підходу, постійної верифікації та комбінованого підходу.

5.29 Виробники мають контролювати якість продукції з відповідною оцінкою тенденцій процесу для гарантії того, що протягом усього життєвого циклу препарату зберігається контрольований стан.

5.30 Слід періодично переглядати обсяг і частоту поточної верифікації процесу. У будь-який момент протягом життєвого циклу препарату може бути доцільним змінити вимоги з урахуванням наявного рівня розуміння процесу та показників процесу.

5.31 Поточну верифікацію процесу слід проводити відповідно до затвердженого протоколу або еквівалентних документів; для документування отриманих результатів необхідно підготувати відповідний звіт. Щоб підтвердити будь-які висновки щодо варіабельності та можливостей даного процесу та гарантувати контрольований стан, слід, за необхідності, використовувати інструменти статистичного аналізу.

5.32 Поточну верифікацію процесу слід здійснювати протягом усього життєвого циклу препарату, щоб підтверджувати валідований статус препарату, описаний в огляді якості препарату (Product Quality Review). Також слід приділяти увагу поступовим змінам, що відбуваються з плином часу, й оцінювати необхідність будь-яких додаткових дій, наприклад збільшення відбору проб.

6. Верифікація транспортування

6.1 Готові лікарські засоби, досліджувані лікарські засоби, нерозфасовану продукцію (bulk product) та зразки слід транспортувати з виробничих дільниць відповідно до умов, указаних у реєстраційному досьє, затвердженому маркуванні, досьє специфікацій на препарат (product specification file), або відповідно до умов, обґрунтованих виробником.

6.2 Слід визнати, що верифікація транспортування може бути складним завданням завдяки наявності варіабельних факторів, однак мають бути чітко визначені транспортні маршрути. При верифікації транспортування слід приділяти увагу сезонним та іншим варіабельним факторам.

6.3 Слід провести оцінювання ризиків, щоб розглянути вплив варіабельних факторів процесу транспортування на додаток до тих умов, що постійно контролюють або піддають моніторингу, наприклад, затримки під час транспортування, відмова приладів моніторингу, доливання рідкого азоту, вразливість продукції та будь-які інші фактори, що відносяться до справи.

6.4 Через очікувану варіабельність умов при транспортуванні слід здійснювати безперервний моніторинг і реєстрацію будь-яких критичних умов навколишнього середовища, що можуть вплинути на продукцію, якщо не обґрунтовано інше.

7. Валідація пакування

7.1 Варіювання параметрів роботи обладнання, особливо під час пакування у первинну упаковку, може мати істотний вплив на цілість і правильне функціонування упаковки, наприклад, блістерних стрічок, саше та стерильних компонентів упаковки; тому обладнання для пакування готових препаратів і нерозфасованої продукції у первинну та вторинну упаковку має пройти кваліфікацію.

7.2 Кваліфікацію обладнання, що використовується для пакування в первинну упаковку, слід здійснювати при мінімальних і максимальних значеннях робочих діапазонів, визначених для критичних параметрів процесу, таких як температура, продуктивність машини та тиск при закупорюванні або будь-які інші фактори.

8. Кваліфікація систем забезпечення

8.1 Після установки систем за допомогою кваліфікаційних етапів, описаних вище у розділі 3 *цього додатка*[N], слід підтвердити якість пару, води, повітря, інших газів тощо.

8.2 При визначенні періодичності й обсягу кваліфікації слід враховувати будь-які сезонні зміни (якщо це стосується справи), а також призначення системи забезпечення.

8.3 У місцях можливого прямого контакту з продукцією, наприклад, системи нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), або непрямого контакту, наприклад, через теплообмінники, для зменшення будь-яких ризиків виникнення проблем слід здійснити оцінювання ризиків.

9. Валідація методик випробувань

9.1 Всі аналітичні методики випробувань, що використовують при роботах з кваліфікації, валідації або очищення, мають бути валідованими з відповідною межею виявлення та межею кількісного визначення, за необхідності, як це визначено в розділі 6 частини 1 *цієї настанови*[N].

9.2 У разі здійснення контролю мікробіологічної чистоти продукції, метод має пройти валідацію для підтвердження того, що продукція за умов випробування не впливає на життєздатність мікроорганізмів.

9.3 У разі здійснення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь в чистих приміщеннях, метод випробувань має пройти валідацію для підтвердження того, що дезінфікуючі засоби за умов випробування не впливають на життєздатність мікроорганізмів.

10. Валідація очищення

10.1 Щоб підтвердити ефективність будь-якої процедури очищення всього обладнання, що контактує з продукцією, необхідно провести валідацію очищення. При відповідному науковому обґрунтуванні можна застосовувати моделюючі речовини. Якщо декілька одиниць обладнання аналогічного типу об'єднано у групу, слід обґрунтувати вибір конкретної одиниці обладнання для валідації очищення.

10.2 Важливою складовою критеріїв прийнятності при валідації очищення є візуальна перевірка чистоти. Як правило, не є прийнятним застосування тільки одного цього критерію. Не вважають прийнятним підходом повторне очищення та проведення повторних випробувань до тих пір, поки не будуть отримані прийнятні результати стосовно залишків.

10.3 Слід визнати, що програма валідації очищення може зайняти деякий час для завершення, а для деяких препаратів, наприклад, досліджуваних лікарських засобів, може знадобитися валідація з

верифікацією після кожної серії. Необхідно мати достатню кількість отриманих при верифікації даних, щоб підтвердити висновок про те, що обладнання є чистим і придатним для подальшого використання.

10.4 При валідації слід враховувати рівень автоматизації процесу очищення. Якщо використовують автоматичний процес, необхідно провести валідацію приладів та обладнання в межах встановленого нормального робочого діапазону.

10.5 Необхідно провести оцінювання всіх процесів очищення, щоб визначити варіабельні фактори, що впливають на ефективність очищення та його виконання, наприклад, оператори, рівень деталізації процедур, зокрема, кількість разів промивання тощо. Якщо варіабельні фактори виявлені, то дослідження в ході валідації очищення слід здійснювати за ситуацій, що являють собою "найгірший випадок".

10.6 Межі стосовно кількості залишків препарату, що переносяться, мають ґрунтуватися на токсикологічній оцінці[2]. Обґрунтування стосовно обраних меж разом із всіма підтверджувальними посиланнями необхідно зазначити в документації щодо оцінювання ризиків. Слід встановити межі для контролю видалення будь-яких використовуваних миючих засобів. Критерії прийнятності слід встановлювати з урахуванням потенційного кумулятивного ефекту з боку декількох одиниць обладнання, що складають апаратурну схему технологічного процесу.

---

[2] Див. документ EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 *[137] та/або гармонізовану з цим документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016, що включено до частини 3 цієї настанови* [N].

10.6.1 Діючі речовини, що є макромолекулами та пептидами, як відомо, зазнають розкладу та денатурації під впливом екстремальних pH та/або високої температури й можуть стати фармакологічно неактивними. Тому у таких випадках токсикологічна оцінка може бути не застосовною.

10.6.2 Якщо неможливо провести випробування стосовно залишків певних препаратів, можуть бути обрані інші репрезентативні параметри, наприклад, загальний вміст органічного вуглецю (total organic carbon - TOC) та електропровідність.

10.7 При розробленні протоколів валідації очищення слід враховувати ризик, що представляє контамінація мікроорганізмами та ендотоксинами.

10.8 Щоб визначити періоди утримання у брудному та чистому стані для процесу очищення, слід прийняти до уваги вплив часу між виробництвом і очищенням, а також часу між очищенням і наступним використанням.

10.9 Якщо виробництво здійснюють за принципом "кампаній", слід розглянути вплив тривалості кампанії на легкість очищення в кінці кампанії; дослідження з валідації очищення слід здійснювати за максимальної тривалості кампанії (час та/або кількість серій).

10.10 Якщо для валідації очищення застосовують підхід "найгірший випадок", слід надати наукове обґрунтування стосовно вибору препарату, що є "найгіршим випадком", а також оцінити вплив нових препаратів на виробничій дільниці. Критерії для визначення препарату як "найгіршого випадку" можуть включати розчинність, легкість очищення від нього, токсичність і активність.

10.11 У протоколах валідації очищення слід зазначити місця для відбору проб, обґрунтувати вибір цих місць і визначити критерії прийнятності або навести посилання на цю інформацію.

10.12 Відбір проб слід проводити за допомогою тампонів та/або змивів, або іншими методами залежно від виробничого обладнання. Матеріали для відбору проб і метод не мають впливати на результат. Слід доказати можливість вилучення препарату з усіх матеріалів для відбору проб з обладнання у разі застосування усіх методів відбору проб.

10.13 Щоб довести, що метод очищення є валідованим, процедуру очищення необхідно провести відповідну кількість разів, визначену на підставі оцінювання ризиків, із дотриманням критеріїв прийнятності.

10.14 Якщо процес очищення є неефективним або не підходить для деяких видів обладнання, то для кожного препарату слід використовувати спеціально призначене обладнання або вживати інші відповідні заходи, як зазначено в розділах 3 і 5 частини 1 *цієї настанови*[N].

10.15 Якщо очищення обладнання виконують вручну, особливо важливо з обґрунтованою періодичністю підтверджувати ефективність виконуваного вручну процесу.

11. Контроль змін

11.1 Контроль змін є важливою частиною управління знаннями та має бути задіяний у рамках фармацевтичної системи якості.

11.2 Слід мати в наявності письмові методики, де описано дії, що необхідно здійснити у разі пропозиції внесення запланованої зміни вихідної сировини, компонента препарату, процесу, обладнання, приміщень, номенклатури продукції, методу виробництва або випробування, розміру серії, простору проектних

параметрів або будь-якої іншої зміни протягом життєвого циклу, що може вплинути на якість продукції або відтворюваність.

11.3 Якщо застосовують простір проектних параметрів, слід розглянути вплив змін на простір проектних параметрів порівняно з тим, що зазначений у реєстраційному досьє, а також оцінити необхідність будь-яких регуляторних дій.

11.4 Для оцінювання планованих змін з метою визначення потенційного впливу на якість продукції, фармацевтичну систему якості, документацію, валідацію, нормативно-правовий статус, калібрування, технічне обслуговування та будь-яку іншу систему, а також щоб уникнути непередбачених наслідків і запланувати будь-яку необхідну валідацію процесу, верифікацію або повторну кваліфікацію, слід застосовувати управління ризиками для якості.

11.5 Зміни мають бути санкціоновані та затверджені відповідальними особами або відповідним персоналом за фахом згідно з фармацевтичною системою якості.

11.6 Слід здійснювати огляд допоміжних даних, наприклад, копій документів, для підтвердження того, що вплив зміни було виявлено до її остаточного затвердження.

11.7 Після впровадження, за необхідності, для підтвердження того, що зміна була успішною, слід проводити оцінку ефективності зміни.

Додаток 16
(обов'язковий)

СЕРТИФІКАЦІЯ УПОВНОВАЖЕНОЮ ОСОБОЮ ТА ВИПУСК СЕРІЇ

Сфера застосування

У цьому додатку містяться положення щодо сертифікації Уповноваженою особою (Qualified Person - QP) і випуску *в Україні*[N] серій лікарських препаратів для людини, на які видано реєстраційне посвідчення, або вироблених для експорту. Принципи цієї настанови також поширюються на досліджувані лікарські засоби (investigational medicinal products - IMP) для людини з урахуванням будь-яких відмінностей в правових положеннях і більш конкретних правил *згідно з чинним законодавством України*[N].

Відповідні правові вимоги викладені *у чинному законодавстві України, зокрема, у п. 2.6 частини 1 цієї настанови* [N,3].

---

[3] В ЄС відповідні правові вимоги викладені у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124]. Інформація витікає з положень, зазначених у статті 51 (2) Директиви 2001/83/ЕС з поправками, наприклад, щодо Угоди про взаємне визнання (Mutual Recognition Agreements - MRA). Положення п. 2.6 частини 1 цієї настанови гармонізовані з вимогами зазначених статей Директиви 2001/83/ЕС з поправками.

Цей додаток не призначений для контролю та дозволу офіційним уповноваженим органом випуску серії, специфічного для певних препаратів крові та імунобіологічних препаратів, *що визначаються чинним законодавством України*[N].[4] Однак цей додаток застосовується до сертифікації Уповноваженою особою *(Qualified Person* - QP) і подальшого випуску серій таких препаратів.

---

[4] В ЄС контроль серії і дозвіл на її випуск, специфічний для певних препаратів крові та імунобіологічних препаратів, здійснюється відповідно до статей 109, 110, 113 і 114 Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124].

Основні умови для випуску серії препарату визначені в реєстраційному досьє на цей препарат. Жодне з положень даного додатку не скасовує ці умови.

Основні принципи

Основну відповідальність за характеристики лікарського препарату протягом терміну його зберігання, за його безпеку, якість та ефективність несе власник реєстраційного посвідчення.

Проте Уповноважена особа несе відповідальність за гарантування того, що кожна окрема серія була вироблена та перевірена відповідно до *чинного законодавства України*[N], де відбувається сертифікація, та згідно з вимогами реєстраційного досьє і належної виробничої практики (GMP).

Процес випуску серії складається з:

і) перевірки виробництва та випробування серії відповідно до встановлених процедур видачі дозволу на випуск;

ii) здійснюваної Уповноваженою особою сертифікації серії готової продукції, яка означає, що серія вироблена із дотриманням GMP і відповідає вимогами реєстраційного досьє. Це є випуском серії за характеристикою якості;

iii) передачі у товарний запас та/або експорту серії готової продукції з урахуванням здійснюваної Уповноваженою особою сертифікації. Якщо таку передачу здійснюють не на тій дільниці, де відбувається сертифікація, то в письмовій угоді між дільницями слід задокументувати її механізм.

Метою контрольованого випуску серії є гарантія саме того, що:

i) серія була вироблена і перевірена відповідно до вимог реєстраційного досьє;

ii) серія була вироблена і перевірена відповідно до принципів і правил GMP;

iii) були враховані будь-які інші відповідні нормативно-правові вимоги;

iv) є можливість легкої ідентифікації будь-яких залучених до сертифікації та підтвердження відповідності[5] Уповноважених осіб і будь-яких відповідних протоколів у випадку дефекту якості, коли є необхідним розслідування або відкликання серії, як зазначено в розділі 8 частини 1 цієї настанови.

---

[5] Інформація, що є необхідною для підтвердження відповідності у випадку передачі між дільницями відповідальності Уповноваженої особи стосовно серії, наведена у доповненні 1 до цього додатка.

1. Процес сертифікації

1.1 Кожна серія готової продукції перед випуском для продажу або поставки в *Україні*[N], або для експорту має бути сертифікована[6] Уповноваженою особою на території *України*[N]. Сертифікацію може проводити тільки Уповноважена особа виробника та/або імпортера, яку зазначено у *відповідних документах, що додаються до ліцензії на виробництво та/або імпорт, згідно з чинним законодавством України*[N].

---

[6] Зміст сертифікату на серію для лікарських препаратів представлений у доповненні 2 до цього додатка.

1.2 Будь-яка Уповноважена особа, яка бере участь у сертифікації або підтвердженні відповідності серії, повинна мати детальні знання стосовно стадій, за які вона бере на себе відповідальність. Уповноважена особа повинна мати свідчення свого постійного навчання стосовно виду продукції, виробничих процесів, технічних досягнень і змін до GMP.

1.3 Перш ніж серія пройде сертифікацію, на різних стадіях її виробництва, імпорту, випробування і зберігання можуть бути задіяні декілька дільниць. Незалежно від того, скільки дільниць є задіяними, Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію готової продукції, має забезпечити виконання всіх необхідних дій відповідно до затвердженої фармацевтичної системи якості для гарантії відповідності серії з огляду на GMP, реєстраційне досьє та будь-які інші нормативно-правові зобов'язання в *Україні*[N], де відбувається сертифікація.

1.4 Якщо виробничі стадії здійснюють на різних дільницях, розташованих в *Україні*[N], на кожній виробничій дільниці має бути принаймні одна Уповноважена особа.

1.4.1 Якщо на дільниці здійснюють тільки частину виробничих операцій щодо серії, то Уповноважена особа на цій дільниці має принаймні підтвердити, що здійснювані на дільниці операції були виконані згідно з GMP і умовами письмової угоди з докладним описом операцій, за які дільниця несе відповідальність. Якщо Уповноважена особа стосовно цих операцій несе відповідальність за підтвердження відповідності умовам певного реєстраційного досьє, то ця Уповноважена особа повинна мати доступ до необхідних положень цього реєстраційного досьє.

1.4.2 Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію серії готової продукції, може взяти на себе повну відповідальність за всі стадії виробництва серії або може нести цю відповідальність спільно з іншими Уповноваженими особами, які підтверджують відповідність конкретних стадій виробництва і контролю серії. Це можуть бути інші Уповноважені особи, які працюють на того самого власника ліцензії на виробництво, або Уповноважені особи, які працюють на інших власників ліцензії на виробництво.

1.4.3 Будь-який розподіл обов'язків серед Уповноважених осіб стосовно відповідності серії має бути визначений в офіційно узгодженому усіма сторонами документі. У цьому документі слід детально визначити відповідальність за оцінку впливу будь-якого(-их) відхилення (відхилень) на відповідність серії щодо GMP і реєстраційного досьє.

1.5 У разі лікарських препаратів, виготовлених за межами *України*[N], кінцевими стадіями виробництва є фізичний імпорт і сертифікація, що передують передачі серії до товарного запасу.

1.5.1 Описаний у розділі 1 цього додатка процес сертифікації поширюється на всі лікарські препарати, призначені для ринку *України*[N] або експорту, незалежно від складності ланцюга поставок і глобального розташування задіяних виробничих дільниць.

1.5.2 Відповідно до принципів, викладених у підрозділі 1.4 цього додатка, Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію серії готового лікарського препарату, може брати до уваги підтвердження відповідності з боку інших Уповноважених осіб та розділяти з ними певні обов'язки щодо будь-яких операцій з виробництва та імпорту, що відбуваються на інших дільницях в *Україні*[N] з іншими власниками ліцензій на виробництво, зазначеними у відповідному реєстраційному досьє.

1.5.3 Перед сертифікацією серії слід взяти до уваги умови зберігання та транспортування серії і проби (зразка), якщо вони були відправлені окремо.

1.5.4 Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію готової продукції, несе відповідальність за гарантування того, що кожна серія готового лікарського препарату була виготовлена відповідно до GMP і реєстраційного досьє. Якщо між *Україною*[N] та країною-експортером не існує угоди про взаємне визнання або аналогічної угоди, Уповноважена особа також несе відповідальність за гарантування того, що для серії готового лікарського препарату в *Україні*[N] був проведений повний якісний та кількісний аналіз, як мінімум, стосовно всіх діючих речовин, а також всі інші випробування або перевірки, необхідні для забезпечення якості лікарських препаратів відповідно до вимог реєстраційного досьє.

1.5.5 Відбір проб імпортованої продукції має повною мірою забезпечувати репрезентативність стосовно серії. Проби можуть бути відібрані після прибуття в *Україну*[N] або на виробничій дільниці в іншій країні, відповідно до технічно обґрунтованого підходу, який задокументовано в рамках системи якості компанії. Обов'язки стосовно відбору проб слід визначити в письмовій угоді між дільницями. Будь-які проби, відібрані за межами *України*[N], слід транспортувати в таких самих умовах, що й серію, яку вони представляють.

1.5.6 Якщо відбір проб здійснюють на виробничій дільниці в іншій країні, технічне обґрунтування має включати офіційний процес управління ризиками для якості для виявлення та управління будь-якими ризиками, пов'язаними з таким підходом. Цей процес має бути повністю документованим і включати, як мінімум, такі елементи:

i) аудит виробничої діяльності, включаючи будь-яку діяльність з відбору проб на дільниці в іншій країні, а також оцінку наступних етапів транспортування як всієї серії, так і проб, щоб гарантувати репрезентативність проб щодо імпортованої серії;

ii) всебічне наукове дослідження, в тому числі дані для підтвердження будь-яких висновків стосовно того, що відібрані в іншій країні проби є репрезентативними для серії після імпортування. Це дослідження має включати принаймні:

• опис процесу відбору проб в іншій країні;

• опис умов транспортування проби та імпортованої серії. Будь-які відмінності слід обґрунтувати;

• порівняльний аналіз проб, відібраних в іншій країні, та проб, відібраних після імпортування;

• обговорення інтервалу часу між відбором проб і ввезенням серії, а також отримання даних для підтвердження відповідних визначених меж;

iii) положення щодо вибіркового періодичного аналізу відібраних після імпортування проб для підтвердження постійної впевненості у пробах, відібраних в іншій країні;

iv) перевірка будь-якого несподіваного результату або підтвердженого результату, що не відповідає специфікації. Такі результати можуть вплинути на впевненість у пробах, відібраних на виробничій дільниці в іншій країні; про них слід сповістити наглядовий уповноважений орган, що має відношення до дільниці, де здійснюють сертифікацію. Таке явище слід розглядати як потенційний дефект якості і досліджувати відповідно до вимог, викладених в розділі 8 частини 1 цієї настанови.

1.5.7 З тієї самої серії нерозфасованої продукції можуть бути виготовлені різні серії імпортованої готової продукції. Уповноважені особи, які здійснюють сертифікацію різних серій готової продукції, можуть засновувати свої рішення на випробуваннях з контролю якості першої імпортованої серії готової продукції за умови документованого обґрунтування, заснованого на принципах управління ризиками для якості. При цьому слід врахувати положення пункту 1.5.6 цього додатка стосовно впевненості щодо будь-яких проб, відібраних у інших країнах. Мають бути доступні фактичні дані для гарантування того, що цілість та ідентичність серії імпортованої готової продукції було встановлено на основі документованої перевірки принаймні таких факторів:

i) були дотримані відповідні вимоги щодо зберігання нерозфасованої продукції;

ii) серію готової продукції зберігали та транспортували в необхідних умовах;

iii) поставлена партія залишалася у безпеці та не існує ніяких свідчень фальсифікації під час зберігання або транспортування;

iv) встановлено коректну ідентичність препарату;

v) випробовувана(-і) проба(-и) є репрезентативною(-ими) для всіх серій готового препарату, отриманих з однієї серії нерозфасованої продукції (bulk).

1.6 Уповноважена особа має особисто переконатися, що до сертифікації серії для випуску на ринок або для експорту дотримано такі чинні зобов'язання:

i) сертифікацію дозволено відповідно до положень ліцензії на виробництво;

ii) дотримані будь-які додаткові обов'язки та вимоги *чинного законодавства України*[N]*;*

iii) здійснення сертифікації задокументовано в реєстрі або еквівалентному документі.

1.7 Крім того, Уповноважена особа несе відповідальність за дотримання вимог пунктів 1.7.1 - 1.7.21 цього додатка. Ці обов'язки можуть бути делеговані відповідним чином навченим співробітникам або третім особам. Визнано, що Уповноважена особа змушена буде покладатися на фармацевтичну систему якості, й Уповноваженій особі необхідно мати постійну впевненість в тому, що така довіра цілком обґрунтована.

1.7.1 Всі види діяльності, пов'язані з виробництвом і випробуванням лікарського препарату, слід здійснювати відповідно до принципів і правил GMP.

1.7.2 Весь ланцюг від постачання діючої речовини до етапу сертифікації лікарського препарату слід документувати; документ має бути доступним для Уповноваженої особи. У цьому документі слід зазначити дільниці з виробництва вихідної сировини та пакувальних матеріалів для лікарського препарату, а також будь-яких інших матеріалів, що вважають критичними на підставі оцінювання ризиків для виробничого процесу. Бажано, щоб документ був складений у форматі комплексної схеми, де включені кожна зі сторін, в тому числі субпідрядники, що здійснюють критичні стадії, такі як стерилізація компонентів та обладнання для обробки в асептичних умовах.

1.7.3 Мають бути проведені всі аудити дільниць, що задіяні у виробництві і проведенні випробувань лікарських препаратів, а також у виробництві діючої речовини; необхідно, щоб звіти стосовно аудитів були доступними для Уповноваженої особи, яка здійснює сертифікацію.

1.7.4 Всі дільниці з виробництва, аналізу та сертифікації мають відповідати умовам реєстраційного досьє для призначеної території.

1.7.5 Вся діяльність з виробництва та проведення випробувань має відповідати тому, що описано у реєстраційному досьє.

1.7.6 Джерело походження вихідної сировини і пакувальних матеріалів, що використовують для серії, та специфікації на них мають відповідати реєстраційному досьє. Постачальники повинні мати систему управління якістю, що забезпечує постачання матеріалів тільки необхідної якості.

1.7.7 Діючі речовини для лікарських препаратів, на які поширюється дія *чинного законодавства України стосовно лікарських засобів*[N 7], мають бути вироблені відповідно до принципів і правил GMP *(див. частину 2 цієї настанови)*[N] і, якщо необхідно, їх дистрибуцію слід здійснювати відповідно до належної практики дистрибуції (GDP) стосовно діючих речовин *(див. документ Комісії ЄС "Guidelines of 19 March 2015 on principles of good distribution practices of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)") та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини)*[N]*.*

---

[7] В ЄС це - лікарські препарати для людини, на які поширюється дія Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124].

1.7.8 Імпортування діючих речовин, що використовують у виробництві лікарських препаратів для людини, має відповідати вимогам *чинного законодавства України стосовно лікарських засобів*[N]*:*

1.7.9 Для лікарських препаратів, на які поширюється *чинне законодавство України стосовно лікарських засобів*[N]*,* слід використовувати допоміжні речовини, вироблені відповідно до певних принципів і правил GMP *згідно з вимогами чинного законодавства України*[N]*.*

Примітка. *Стосовно положення, зазначеного в п. 1.7.9 цього додатка, слід звертатися до Настанови 42-4.8:2016 "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини", яку введено до частини 3 цієї настанови.*[N 8]

---

[8] Настанова 42-4.8:2016 гармонізована з документом ЄС "Guideline of 19 March 2015 on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" [139], зазначеним у п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС [124].

1.7.10 Якщо це стосується справи, статус усіх використовуваних для виробництва серії матеріалів стосовно губчастої енцефалопатії (Transmissible Spongiform Encephalopathy - TSE) має відповідати умовам реєстраційного досьє.

1.7.11 Всі протоколи мають бути повними та схваленими відповідним персоналом. Слід здійснити весь необхідний контроль в процесі виробництва та всі перевірки.

1.7.12 Всі виробничі процеси та випробування мають залишатися у валідованому стані. Персонал повинен мати належну кваліфікацію та пройти відповідне навчання.

1.7.13 Результати випробувань для контролю якості готової продукції відповідають специфікації на готовий препарат, описаній в реєстраційному досьє, або, якщо це санкціоновано, програмі випуску та випробувань в реальному часі.

1.7.14 Необхідно дотримуватись будь-яких регуляторних постмаркетингових зобов'язань стосовно виробництва або проведення випробувань. Дані подальшого випробування стабільності можуть підтверджувати сертифікацію.

1.7.15 Слід оцінити вплив будь-яких змін у виробництві препарату або проведенні випробувань і завершити будь-які додаткові перевірки та випробування.

1.7.16 Всі дослідження, що стосуються сертифікованої серії (в тому числі випадки невідповідності специфікації та дослідження тенденцій) мають бути завершені до достатнього рівня, щоб дозволити провести сертифікацію.

1.7.17 Будь-які поточні рекламації, розслідування або відкликання не спростовують умови для сертифікації серії, що розглядається.

1.7.18 Мають бути в наявності необхідні технічні угоди.

1.7.19 Має бути в дії актуальна програма самоінспекції.

1.7.20 Мають бути в наявності відповідні механізми дистрибуції та доставки.

1.7.21 У разі лікарських препаратів для людини, призначених для розміщення на ринку *України*[N], за необхідності, слід вживати заходи безпеки стосовно упаковки.[9]

---

[9] В ЄС положення щодо заходів безпеки стосовно упаковки викладено в п. (o) статті 54 Директиви 2001/83/ЕС [124], де зазначено, що слід перевіряти автентичність лікарського препарату, справжність індивідуальної упаковки, а також засіб контролю, що дозволяє визначити, зазнавала упаковка несанкціонованого втручання чи ні.

1.8 Для певних препаратів можуть застосовуватися спеціальні вимоги, наприклад, викладені *у додатку 2 "Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів", а також у додатку 3 "Виробництво радіоактивних лікарських засобів" цієї настанови з GMP*[N].

1.9 У разі паралельного імпорту та паралельної дистрибуції будь-яка операція з перепакування, здійснювана для серії, що вже була дозволена до випуску, має бути санкціонована компетентним органом країни, що є передбачуваним ринком.

1.9.1 До початку сертифікації серії, що було перепаковано, Уповноважена особа має підтвердити дотримання вимог *чинного законодавства України*[N] щодо паралельного імпорту та правил *України*[N] щодо паралельної дистрибуції.

1.9.2 Уповноважена особа власника ліцензії на виробництво, яка в установленому порядку визначена відповідальною за сертифікацію серії перепакованого готового препарату, має засвідчити, що перепакування було здійснено згідно з відповідним дозволом стосовно перепакованого препарату та правилами GMP.

1.10 Протоколювання сертифікації Уповноваженою особою.

1.10.1 Сертифікацію лікарського препарату Уповноважена особа має протоколювати у реєстрі або еквівалентному документі, передбаченому для цієї мети. Запис має показати, що кожна серія *вироблена та перевірена згідно з чинним законодавством України та відповідає вимогам реєстраційного досьє*[N] [10]. Запис має бути зроблений на дату проведення операції і залишатися в розпорядженні представників компетентного уповноваженого органу протягом періоду, визначеного в *Україні*[N], але у будь-якому випадку, як мінімум, п'ять років.

---

[10] Це положення відповідає пункту (a) статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками.

1.10.2 *У разі Угоди про взаємне визнання між Україною та іншою державою порядок контролю та сертифікації серій, а також видача дозволу до випуску серій на ринки України та іншої держави визначається в Угоді про взаємне визнання*[N].

Примітка. В додатку 16 до Настанови з GMP ЄС у п. 1.10.2 наведено таке положення: "Щоб звільнитися від додаткового контролю при ввезенні до іншої держави ЄС, необхідно мати в наявності

контрольний звіт стосовно серії, зазначений в статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками, або інший доказ дозволу до випуску на конкретний ринок, заснований на еквівалентній системі"[11].

[11] Ця примітка містить положення, що є повідомленням.

2. Прийняття оцінки на відповідність GMP з боку третіх осіб, наприклад, прийняття результатів аудитів

У деяких випадках Уповноважена особа буде покладатися на належне функціонування фармацевтичної системи якості на задіяних у виробництві препарату дільницях; така довіра може бути заснована на аудитах, проведених третіми особами.

2.1 Щоб належним чином визначити, узгодити і контролювати будь-яку аутсорсингову діяльність, покладатися на оцінювання з боку третіх осіб (наприклад, на аудити) слід з дотриманням вимог *розділу 7 частини 1 цієї настанови*[N].

2.2 Особливу увагу слід приділити затвердженню звітів про результати аудиту:

i) у звіті про результати аудиту мають бути розглянуті загальні вимоги GMP, наприклад, система управління якістю, всі відповідні процедури виготовлення і контролю якості, пов'язані з препаратом, що поставляють, наприклад, виробництво діючої речовини, випробування з контролю якості, пакування у первинну упаковку тощо. В докладному звіті про результати аудиту мають бути точно описані всі перевірені сфери діяльності;

ii) слід визначити, чи відповідає виробництво і контроль якості діючої речовини і лікарського препарату вимогам GMP, або, в разі виробництва в інших країнах, вимогам GMP, що принаймні еквівалентні зазначеним *у цій настанові*[N];

iii) у разі аутсорсингової діяльності необхідно перевірити відповідність реєстраційному досьє;

iv) Уповноважена особа має гарантувати проведення письмового остаточного оцінювання та затвердження звітів про аудити з боку третьої особи. Уповноважена особа повинна мати доступ до всієї документації, що полегшує огляд підсумків аудиту та дозволяє мати впевненість стосовно аутсорсингової діяльності;

v) відповідно до принципів управління ризиками для якості слід визначити аутсорсингову діяльність, що має критичний вплив на якість продукції, як описано *в частині 3 цієї настанови*[N]. Згідно з цим перед сертифікацією відповідних серій Уповноважена особа має бути поінформована про результати аудиту стосовно критичного впливу на якість продукції;

vi) слід проводити повторні аудити відповідно до принципів управління ризиками для якості.

3. Дії у разі непередбачених відхилень

У разі несподіваного відхилення у виробничому процесі та/або аналітичних методиках контролю від умов, зазначених у реєстраційному досьє, або від вимог GMP Уповноважена особа може розглянути питання про підтвердження відповідності або сертифікацію серії за умови дотримання вимог зареєстрованих специфікацій на діючі речовини, допоміжні речовини, пакувальні матеріали та лікарські препарати. Відхилення слід ретельно розслідувати і виправити першопричину. Це може обумовити необхідність внесення змін до реєстраційного досьє з метою подальшого виробництва препарату.

3.1 Слід оцінити вплив відхилення згідно з процесом управління ризиками для якості, використовуючи відповідний підхід, як описано *в частині 3 цієї настанови*[N]. Процес управління ризиками для якості має включати в себе наступне:

i) оцінку потенційного впливу відхилення на якість, ефективність і безпеку відповідної(-их) серії(-й) і висновок про те, що вплив є незначним;

ii) розгляд питання про необхідність включення вироблених з відхиленням серій до програми подальшого випробування стабільності;

iii) у разі біологічних лікарських препаратів розгляд питання про те, чи можуть будь-які відхилення від затвердженого процесу мати несподіваний вплив на безпеку та ефективність лікарських препаратів.

Враховуючи те, що відповідальність може розподілятися між кількома Уповноваженими особами, задіяними у виробництві та контролі серії, Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію серії лікарського препарату, має знати про будь-які відхилення, що можуть вплинути на дотримання вимог GMP і/або на відповідність реєстраційному досьє, та брати їх до уваги.

4. Випуск серії

4.1 Серії лікарських препаратів можуть бути випущені для продажу або розміщення на ринку тільки після сертифікації Уповноваженою особою, як описано вище. Поки серія не сертифікована, її слід залишати на виробничій дільниці або відправити на карантин до іншої дільниці, що була ліцензована для цієї мети відповідним компетентним уповноваженим органом.

4.2 Мають бути запобіжні заходи для забезпечення того, щоб несертифіковані серії не передавали до товарного запасу; ці заходи можуть бути фізичними, наприклад, розділення та маркування або електронними, наприклад, використання валідованих комп'ютеризованих систем. Якщо несертифіковані серії переміщають з однієї ліцензованої дільниці до іншої, запобіжні заходи мають залишатися в силі, щоб запобігти передчасному випуску цих серій.

4.3 У рамках технічної угоди мають бути визначені заходи, необхідні для надання Уповноваженою особою, що здійснює сертифікацію, повідомлення на дільницю, де відбувається передача до товарного запасу. Таке повідомлення, надане Уповноваженою особою на дільницю, має бути офіційним та однозначним; необхідно дотримуватись вимог *розділу 4 частини 1 цієї настанови*[N].

Доповнення 1
Інформація для підтвердження відповідності у разі часткового виробництва лікарського препарату

[БЛАНК ВИРОБНИКА, ЯКИЙ ЗДІЙСНЮВАВ ВИРОБНИЧУ ДІЯЛЬНІСТЬ]

1. Найменування препарату та опис виробничої стадії (наприклад, парацетамол таблетки 500 мг, первинна упаковка в блістери).
2. Номер серії.
3. Назва та адреса дільниці, де здійснюють часткове виробництво.
4. Посилання на Технічну угоду щодо якості (відповідно до *розділу 7 цієї настанови*[N]).
5. Заява про підтвердження відповідності.

Цим підтверджую, що стадії виробництва, зазначені в Технічній угоді щодо якості, були здійснені у повній відповідності з *вимогами, зазначеними в чинній настанові з GMP, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України,*[N] та умовами, описаними в угоді щодо дотримання вимог *реєстраційного(-их) досьє*[N] (торгової(и-х) ліцензії(-й)), як це передбачено [замовником/виробником, який здійснює сертифікацію та випуск серії].

6. Ім'я та прізвище Уповноваженої особи, яка підтверджує відповідність часткового виробництва.
7. Підпис Уповноваженої особи, яка підтверджує відповідність часткового виробництва.
8. Дата підписання.

Доповнення 2
Зміст сертифікату на серію для лікарських препаратів

[БЛАНК ВИРОБНИКА, ЯКИЙ ЗДІЙСНЮВАВ СЕРТИФІКАЦІЮ ТА ВИПУСК]

1. Назва, сила дії / активність, лікарська форма та розмір упаковки (ідентично до тексту на упаковці готової продукції).
2. Номер серії готової продукції.
3. Назва країни/країн призначення для серії, як мінімум, *Україна*[N], коли призначено для *України*[N].
4. Заява про сертифікацію.

Цим підтверджую, що всі виробничі стадії для цієї серії готової продукції були здійснені в повній відповідності з *вимогами, зазначеними в чинній настанові з GMP, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України,*[N] і [якщо *в Україні*[N]] з вимогами *реєстраційного(-их) досьє*[N] (торгової(-их) ліцензії(-й)) країни/країн призначення.

5. Ім'я та прізвище Уповноваженої особи, яка здійснює сертифікацію серії.
6. Підпис Уповноваженої особи, яка здійснює сертифікацію серії.
7. Дата підписання.

Додаток 17
(обов'язковий)

ВИПУСК З ВИПРОБУВАННЯМИ В РЕЖИМІ РЕАЛЬНОГО ЧАСУ ТА ВИПУСК ЗА ПАРАМЕТРАМИ

1. Принцип

1.1 Лікарські препарати мають відповідати затвердженим специфікаціям, а при їх виробництві необхідно дотримання принципів і правил GMP; як правило, лікарські препарати можуть бути випущені на ринок після проведення повного комплексу випробувань діючих речовин та/або готових препаратів, як це визначено у відповідному реєстраційному досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань. За певних обставин, якщо це санкціоновано, на основі знань продукції та розуміння процесу, інформація, зібрана під час виробничого процесу, може використовуватися замість випробування кінцевої продукції для випуску серії. Будь-які окремі види діяльності, необхідні для такого виду випуску серії, мають бути інтегровані у фармацевтичну систему якості (PQS).

2. Сфера застосування

2.1 Цей документ призначений для визначення вимог щодо застосування випуску з випробуваннями в режимі реального часу (Real Time Release Testing - RTRT) та випуску за параметрами, коли регуляторними органами санкціонований контроль критичних параметрів і відповідних характеристик матеріалів замість рутинних випробувань діючих речовин і/або готових препаратів як кінцевої продукції. Конкретна мета цієї настанови полягає у впровадженні RTRT на будь-якій стадії виробничого процесу та стосовно будь-якого виду готової продукції або діючих речовин, включаючи відповідну для них проміжну продукцію.

3. Випуск з випробуваннями в режимі реального часу (RTRT)

3.1 В рамках RTRT комбінація моніторингу та контролю в процесі виробництва може замінити випробування кінцевої продукції як частини процедури прийняття рішення щодо випуску серії за умови санкціонування з боку регуляторних органів.

Необхідно взаємодіяти з усіма відповідними регуляторними органами до та протягом процесу оцінювання з їх боку, що передує офіційному дозволу. Рівень взаємодії залежатиме від складності процедури контролю при RTRT, застосовуваної на виробничій дільниці.

3.2 При розробці стратегії RTRT очікується встановлення та дотримання таких мінімальних критеріїв:

i) Дані вимірів в режимі реального часу та відповідні характеристики проміжної продукції, а також параметри процесів мають дозволяти точно прогнозувати відповідні показники якості готової продукції.

ii) Дієву комбінацію відповідних оцінюваних характеристик матеріалів та контролю в процесі виробництва на заміну визначення показників якості готової продукції слід встановити та науково обґрунтувати на підставі знань про матеріали, продукцію та процес.

iii) Комбінація даних вимірів у ході процесу (параметри процесу та характеристики матеріалів), а також будь-які інші дані, отримані під час виробничого процесу, мають забезпечувати надійну основу для застосування RTRT та прийняття рішення щодо випуску серії.

3.3 Стратегію RTRT слід інтегрувати в фармацевтичну систему якості (PQS) і контролювати через неї. Це має включати (або мати посилання на інформацію), принаймні, таке:

- управління ризиками для якості, включаючи повне загальне оцінювання ризиків, пов'язаних з процесом, відповідно до принципів, описаних у розділі 1 частини 1 та розділі 2 частини 2 цієї настанови,
- програму контролю змін,
- стратегію контролю,
- спеціальну програму навчання персоналу,
- політику щодо кваліфікації та валідації,
- систему відхилення / коригувальних дій та/або запобіжних дій (CAPAs),
- процедуру дій у непередбачуваних обставинах на випадок відмови технологічного датчика/обладнання,
- програму періодичного огляду / оцінювання для визначення ефективності плану RTRT щодо постійного гарантування якості продукції.

3.4 Згідно з принципами, описаними в розділі 1 частини 1, розділі 13 частини 2 та додатку 15 до частини 2 цієї настанови, програма контролю змін є важливою частиною такого підходу як випуск при проведенні випробувань в режимі реального часу. Будь-які зміни, що потенційно можуть вплинути на виробництво та випробування продукції або на статус валідації технічних засобів, систем, обладнання, аналітичних методик або процесів, слід оцінити на предмет ризиків для якості продукції та впливу на відтворюваність

процесу виробництва. Будь-які зміни слід обґрунтувати із належним застосуванням принципів управління ризиками для якості та повністю задокументувати. Після впровадження змін необхідно провести оцінку, щоб довести, що відсутній ненавмисний або негативний вплив на якість продукції.

3.5 Слід розробити стратегію контролю не тільки для моніторингу процесу, але й для підтримки контрольованого стану та забезпечення постійного виробництва препарату необхідної якості. Слід описати стратегію контролю та обґрунтувати обрані точки контролю в процесі виробництва, характеристики матеріалів та параметри процесу, для яких необхідний регулярний моніторинг і вибір яких має базуватися на розумінні препарату, його складу та процесу виробництва. Стратегія контролю є динамічною і може змінюватися протягом всього життєвого циклу препарату, через що необхідно використовувати підхід управління ризиками для якості та управління знаннями. Стратегія контролю також має містити план відбору проб та критерії прийнятності/невідповідності.

3.6 Персоналу слід надати спеціальну підготовку з технологій, принципів і процедур RTRT. Ключовий персонал має довести достатній досвід, знання та розуміння продукції та процесу. Для успішного впровадження RTRT необхідно задіяти багатофункціональну/мультидисциплінарну команду з відповідним досвідом кожного її учасника з конкретних дисциплін, таких як інженерія, аналітична хімія, хіміометричне моделювання або статистика.

3.7 Важливими складовими стратегії RTRT є політика валідації та кваліфікації з особливим акцентом на передових аналітичних методах. Особливу увагу слід приділяти кваліфікації, валідації та управлінню аналітичними методами в режимі *in-line* та *on-line,* коли зонд для відбору проб розміщується в технологічному обладнанні.

3.8 Будь-яке відхилення або порушення процесу слід ретельно дослідити, а стосовно будь-яких несприятливих тенденцій, що свідчать про зміну у контрольованому стані, необхідно вжити відповідні подальші заходи.

3.9 Безперервне навчання шляхом збору та аналізу даних протягом життєвого циклу препарату є важливим і має бути частиною фармацевтичної системи якості (PQS). З досягненнями в області технологій можуть спостерігатися певні тенденції даних, що є притаманними прийнятному процесу. Виробники мають провести наукове оцінювання таких даних при консультуванні, якщо це необхідно, з регуляторними органами, щоб визначити, чи можуть такі тенденції вказувати на можливості покращити якість та/або відтворюваність та яким чином це здійснити.

3.10 Якщо RTRT було санкціоновано, цей підхід слід використовувати для рутинного випуску серій. Якщо результати, отримані при RTRT, є незадовільними або мають тенденцію до виходу за критерії прийнятності, підхід RTRT не може бути замінений випробуваннями кінцевої продукції. Будь-які незадовільні дані слід ретельно дослідити та прийняти до уваги при прийнятті рішення щодо випуску серії залежно від результатів таких досліджень; необхідними є відповідність змісту реєстраційного досьє та дотримання вимог GMP. Стосовно тенденцій мають бути вжиті відповідні подальші заходи.

3.11 Показники якості (наприклад, однорідність вмісту), що опосередковано контролюють при санкціонованій процедурі RTRT, мають бути відображені в сертифікатах аналізу серій. Слід вказати затверджений метод випробування кінцевого препарату, а щодо результатів слід зазначити "Відповідає вимогам за умови проведення випробування" з приміткою "Контроль проведений через санкціоновану процедуру випуску з випробуваннями в режимі реального часу".

4. Випуск за параметрами і стерилізація

4.1 У цьому розділі наведені правила щодо випуску за параметрами, під яким розуміють випуск серії препарату, що піддають кінцевій стерилізації, на підставі розгляду результатів контролю критичних параметрів процесу, а не на підставі випробування на стерильність кінцевої продукції.

4.2 Випробування на стерильність кінцевої продукції має обмеження стосовно його здатності виявляти контамінацію, оскільки при його проведенні використовують лише невелику кількість зразків порівняно з загальним розміром серії, а, по-друге, живильні середовища можуть підтримувати ріст тільки деяких мікроорганізмів, але не всіх. Таким чином, випробування кінцевої продукції на стерильність дає можливість лише виявити значні збої в системі гарантування стерильності (тобто, збій, що призводить до контамінації великої кількості одиниць продукції та/або призводить до контамінації специфічними мікроорганізмами, ріст яких підтримують призначені середовища). Навпаки, дані, отримані від контролів у процесі виробництва (наприклад, мікробне навантаження для продукції до стерилізації або біологічний моніторинг навколишнього середовища) та шляхом моніторингу відповідних параметрів стерилізації, можуть забезпечити більш точну та відповідну інформацію для підтвердження гарантії стерильності продукції.

4.3 Випуск за параметрами можна застосовувати тільки у разі препаратів, що стерилізують у їх остаточному первинному пакованні з використанням вологого жару, сухого жару або іонізуючого

опромінення (випуск за результатами дозиметрії) відповідно до вимог Європейської Фармакопеї *та/або Державної Фармакопеї України*[N].

4.4 Щоб використовувати такий підхід, виробник повинен мати історію відповідного дотримання GMP та надійну програму гарантування стерильності, щоб довести постійний контроль процесу та розуміння процесу.

4.5 Має бути задокументована програма гарантування стерильності, що включає, принаймні, ідентифікацію та моніторинг критичних параметрів процесу, розробку та валідацію циклу стерилізації, перевірку цілості контейнерів/паковань, контроль мікробного навантаження, програму моніторингу навколишнього середовища, план розділення продукції, обладнання, обслуговування та конструкцію технічних засобів і програму їх кваліфікації, програму технічного обслуговування та калібрування, програму контролю змін, навчання персоналу, а також в ній має бути задіяний підхід управління ризиками для якості.

4.6 Управління ризиками є важливою вимогою у разі випуску за параметрами; воно має зосереджуватися на зменшенні факторів, що підвищують ризик нездатності досягти та підтримувати стерильність у кожній одиниці кожної серії. Якщо можливість випуску за параметрами розглядають для нової продукції або процесу, то при розробці процесу слід провести загальне оцінювання ризиків, включаючи оцінювання технологічного процесу для існуючих препаратів, якщо це можливо. Якщо розглядають існуючий препарат або процес, загальне оцінювання ризиків має включати оцінювання будь-яких даних, отриманих з історії виробництва.

4.7 Персонал, який бере участь у процесі випуску за параметрами, повинен мати досвід роботи в таких сферах: мікробіологія, гарантування стерильності, інжиніринг, виготовлення та стерилізація. Необхідно задокументувати кваліфікацію, досвід, компетентність і підготовку всього персоналу, задіяного у процедурі випуску за параметрами.

4.8 Будь-які запропоновані зміни, що можуть вплинути на гарантування стерильності, мають бути відображені в системі контролю змін і переглянуті відповідним персоналом, який має кваліфікацію і досвід у сфері гарантування стерильності.

4.9 Щоб сприяти випуску за параметрами, необхідно розробити програму моніторингу мікробного навантаження для препарату та компонентів перед стерилізацією. Визначення мікробного навантаження необхідно здійснювати для кожної серії. Вибір місць відбору проб заповнених одиниць препарату перед стерилізацією має ґрунтуватися на сценарії "найгірший випадок"; такі одиниці мають бути репрезентативними для серії. Будь-які мікроорганізми, виявлені під час визначення мікробного навантаження, слід ідентифікувати для підтвердження того, що вони не утворюють спори, які можуть бути більш стійкими до процесу стерилізації.

4.10 Мікробне навантаження для препарату слід мінімізувати шляхом відповідного проектування виробничого середовища та процесу за допомогою:

- належної конструкції обладнання та технічних засобів, що дозволяє здійснювати ефективне очищення, дезінфекцію та санітарну обробку;
- наявності детальних і ефективних процедур очищення, дезінфекції та санітарної обробки;
- використання фільтрів, що затримують мікроорганізми, де це можливо;
- наявності правил експлуатації та процедур, що примушують персонал дотримуватись вимог до гігієни та забезпечують відповідний контроль за одягом;
- відповідних вимог до мікробіологічної чистоти у специфікаціях на сировину, проміжну продукцію та допоміжні технологічні матеріали (наприклад, гази).

4.11 Для водних препаратів або інших препаратів, що нестабільні стосовно мікробіологічної чистоти, необхідно визначити певний час між розчиненням вихідних речовин, фільтрацією рідкої продукції та стерилізацією, щоб мінімізувати мікробне навантаження та запобігти збільшенню вмісту ендотоксинів (якщо необхідно).

Процес стерилізації

4.12 Кваліфікація та валідація є важливими заходами для гарантії того, що стерилізаційне обладнання здатне постійно забезпечувати робочі параметри циклу, і що прилади контролю забезпечують верифікацію процесу стерилізації.

4.13 Відповідно до вимог додатків 1 та 15 *до цієї настанови*[N] слід запланувати та обґрунтувати періодичну рекваліфікацію обладнання та ревалідацію процесів.

4.14 Критичною вимогою в програмі випуску за параметрами є належне вимірювання критичних параметрів процесу під час стерилізації. Необхідно визначити стандарти, використовувані для вимірювальних приладів, а калібрування слід здійснювати відповідно до національних або міжнародних стандартів.

4.15 Слід встановити, визначити та піддавати періодичному переоцінюванню критичні параметри процесу. Необхідно розробити робочі діапазони, що засновані на процесі стерилізації, можливостях процесу, припустимих межах калібрування та критичності параметрів.

4.16 При рутинному моніторингу стерилізатора слід довести, що валідовані умови, необхідні для досягнення визначеного процесу, досягаються в кожному циклі. Під час фази стерилізації слід особливо контролювати критичні процеси.

4.17 Протокол стерилізації має містити всі критичні параметри процесу. Протоколи стерилізації слід перевіряти на відповідність специфікації за допомогою принаймні двох незалежних систем. Ці системи можуть являти собою двох людей або валідовану комп'ютерну систему та людину.

4.18 Після санкціонування регуляторними органами випуску за параметрами рішення щодо випуску або відхилення серії мають базуватися на затверджених специфікаціях і огляді критичних даних контролю процесу. Рутинні перевірки стерилізатора, змін, відхилень, незапланованих і планових робіт з технічного обслуговування слід реєструвати, оцінювати та затверджувати до видачі дозволу на випуск препаратів на ринок. Невідповідність специфікації для випуску за параметрами не може бути скасовано задовільним випробуванням готової продукції 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 та зберігання контрольних зразків вихідної сировини, пакувальних матеріалів або готової продукції та 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 і/або архівних зразків готової продукції.

2.3 Контрольні та/або архівні зразки є частиною протоколу серії готової продукції або вихідної сировини та можуть бути оцінені у випадку, наприклад, рекламацій щодо якості лікарської форми, запитів щодо відповідності реєстраційному досьє, запитів з приводу маркування/паковання або звіту з фармаконагляду.

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 пакування або в пакування з того ж матеріалу, що й первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

3.2 За винятком випадків, коли *чинним законодавством України*[N] 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, що 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 обґрунтовано та 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 обґрунтовано та узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

4.4 Необхідно забезпечити, щоб всі необхідні аналітичні матеріали та обладнання були в наявності (або були легко доступні) для проведення всіх наведених в специфікації випробувань ще один рік після закінчення терміну придатності останньої виробленої серії.

5 Умови зберігання

5.1 Зберігати контрольні зразки готової продукції та 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*[N], обов'язок по відбору та 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* [N]; в письмовій угоді мають бути визначені домовленості між кожною з дільниць щодо відбору та зберігання контрольних і 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 і 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*[N]

лікарських засобів, таким місцем зберігання зразків є початкова дільниця виробництва готової продукції. Для готових препаратів, вироблених в *Україні*[N], 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 та 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 та виробником, розташованим поза *Україною*[N].

7.2.2 Якщо не існує діючої угоди про взаємне визнання (MRA), контрольні зразки готових лікарських засобів слід відбирати та зберігати у уповноваженого виробника, розташованого в *Україні*[N]. 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 та 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*[N] та можуть знадобитися для аналізу з метою підтвердження нетехнічних характеристик для відповідності реєстраційному досьє або законодавчим положенням *України*[N]. Отже, архівні зразки у будь-якому випадку мають знаходитися в *Україні*[N]. 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*[N] (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*[N] 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 і архівних зразків (а також відповідної документації з GMP) на уповноважену дільницю зі зберігання. Виробник повинен задовольнити компетентний уповноважений орган стосовно того, що угоди стосовно зберігання є задовільними, а зразки, за необхідності, можуть бути легко доступні та 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 та за надання всієї необхідної інформації до компетентного уповноваженого органу. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен консультуватися з компетентним уповноваженим органом *України*[N], на ринку якої

знаходиться серія з неминулим терміном придатності, щодо придатності пропонованих угод відносно зберігання контрольних і архівних зразків.

10.3 Ці вимоги застосовні також у разі припинення роботи виробника, що знаходиться поза *Україною*[N]. В таких випадках імпортер несе особливу відповідальність за забезпечення того, що задовільні угоди мають місце та проведені консультації з компетентним(-и) уповноваженим(-и) органом/органами.

Додаток НВ
(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/indexen.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, N 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/3 85/99 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, N 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, Brussels, 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, Brussels, 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, Brussels, 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 for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. - Annex 2. Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. - European Comission, 2018. - 26 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) N 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) N 726/2004, OJ L 324/121, 10.12.2007.
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
132. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика. - Київ: МОЗ України, 2013. - 319 с.
http://www.moz.gov.ua
133. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2014. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика. - Київ: МОЗ України, 2014. - 319 с.
http://uphig.org/service/moz/moz_17072014-2
134. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика. - Київ: МОЗ України, 2015. - 334 с.
www. diklz.gov.ua/doccatalog/document
135. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. - Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.
136. 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
137. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014.
138. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products.
139. Guideline of 19 March 2015 on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02).
140. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. - European Comission, Brussels, 22.11.2017 C(2017) 7694 final. -88 p.
141. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific pupposes, OJ L 276, 10.10.2010, p. 33.
142. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. - Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release. - European Comission, Brussels, 2018. - 8 p.
143. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1. - Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release). - European Medicines Agency, 29 March 2012. - 10 p.
144. ICH Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10, Questions & Answers).

145. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика. - Київ: МОЗ України, 2016. - 293 с.
www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160729_0798.html
146. EMA/CHMP/ICH/425213/2011 ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), November 2012

Додаток НГ
(довідковий)

ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ[1]

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами, прийнятими гармонізованими нормативними документами та конкретними потребами фармацевтичної промисловості України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються, позначено *курсивом* та літерою *N.*

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- до назви цієї настанови додатково введено груповий складник "Лікарські засоби", що визначає сферу до якої належить настанова, відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 "Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів". Позначення цієї настанови відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення";

- у розділі "Передмова до документа "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use"", що є ідентичним перекладом з англійської мови, додатково у п'ятому абзаці стосовно речення "Ця Настанова складається із трьох частин та доповнена серією додатків" зроблено таку виноску: "З 2018 р. Настанова з GMP ЄС складається з чотирьох частин та серії додатків. Частина IV називається "GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product" ("Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії") і містить нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" (див. [140] в додатку НВ "Бібліографія")";

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Познаки та скорочення", а також додаток НВ "Бібліографія" та додаток НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень" за вимогами ДСТУ 1.5:2015 "Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів" та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) "Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів"; 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 нормативних документах, що входять до частини 3 і частини 4 цієї настанови) наведено за абеткою у розділі "Терміни та визначення понять"; спочатку у п. 1 за абеткою наведені терміни, що містяться у глосаріях до частини 1 та додатків до 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 у п. 2 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;

---

[1] Див. також розділ "Національний вступ".

- 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) замінили деякі слова та вирази, наприклад, "Member States" ("країни-учасниці"), "EC/EEA" ("Європейське Співтовариство / Європейська економічна зона"), "EEA", "EC" або "EU" ("Європейський Союз") замінили на "Україна", якщо це не суперечило законодавству; "Marketing Authorisation" ("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.;

- оскільки ця настанова установлює положення належної виробничої практики лікарських засобів для людини та не поширюється на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії, до неї не включені положення Настанови з GMP ЄС [27], що стосуються виробництва лікарських засобів для

застосування у ветеринарії, а також посилання на відповідні директиви та настанови, крім окремо обґрунтованих випадків;

- 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*^{N}". 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 і/або розділ цієї настанови зазначали номер правила та додатково номер частини або додатка з уточненням, що це структурні елементи "цієї настанови". 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 поясненнями, при необхідності, наведено нижче.

Розділ "Терміни та визначення понять":

- 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 і 2001/82/ЕС, а також додаток 16 тому 4 Eudralex наведено посилання на розділ 2 частини 1 цієї настанови та додаток 16 до цієї настанови;

- 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"),* що було наведено 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 і 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 2 (revision 2) додатка 2 до розділу "Терміни та визначення понять" було введено актуальні терміни та їх визначення, наведені у розділі "Glossary to Annex 2" [117]. З розділу "Терміни та визначення понять" виключено терміни "вектор" *(vector)* та "вектор вірусний" *(viral vector),* оскільки їх було виключено з розділу "Glossary to Annex 2" [117]. Якщо замість визначення термінів було посилання на директиву ЄС, то замість цього посилання наводили переклад українською мовою відповідного тексту з зазначеної директиви, а в примітках давали на них посилання. Щодо визначення деяких термінів до додатка 2 зробили такі редакційні зміни та доповнення:

• у визначенні терміна "біологічний лікарський препарат" *(biological medicinal product)* щодо лікарських засобів передової терапії зроблено таку виноску: "Стосовно лікарських засобів передової терапії, на які не розповсюджується додаток 2 до частини 1 цієї настанови, див. частину IV Додатка 1 до Директиви 2001/83/ЕС (див. [124] в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови), а також нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що входить до тому 4 "Good Manufacturing Practice" The Rules Governing Medicinal Products in the European Union [140], і/або гармонізовану з цим нормативним документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 "Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії", що входить до частини 4 цієї настанови". Тобто, крім посилання на Директиву 2001/83/ЕС у виносці додатково зроблено посилання на зазначені нормативні документи Європейської Комісії та МОЗ України;

• 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 Директиви 2004/23/ЕС винесли в примітку, а замість них дали посилання на чинне законодавство України;

• стосовно терміна "допоміжна речовина" *(excipient)* крім визначення із ст. 1(3b) Директиви 2001/83/ЕС [124] додатково наведено визначення з настанови CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) [122];

- у зв'язку з переглядом 1 (revision 1) додатка 17 до розділу "Терміни та визначення понять" було введено актуальні терміни та їх визначення, наведені у розділі 5 "Glossary" [142]. З розділу "Терміни та визначення понять" вилучено термін "Система гарантування стерильності" *(sterility assurance system)* та його визначення, оскільки його було вилучено з розділу 5 "Glossary" додатка 17 (revision 1) [142], а визначення терміна "випуск за параметрами" *(parametric release)* замінено на актуалізоване визначення.

Частина 1:

- 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 на 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 посилання тільки на додаток 16 ("in accordance with annex 16") зазначено: "згідно з положеннями додатка 16 *та чинним законодавством України*^{N}*";*

- 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. 2.5 вилучено посилання на статтю 51 Директиви 2001/83/ЕС щодо службових обов'язків Уповноваженої особи, а наведено посилання на п. 2.6, де ці обов'язки викладені; при цьому виноску стосовно статті 55 Директиви 2001/82/ЕС виключено, оскільки вона стосується препаратів для застосування у ветеринарії;

- у п. 2.6 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. 2.6(a) замінено: "Європейський Союз" на "Україну", "чинне законодавство держави ЄС" на "чинне законодавство України", "торгова ліцензія" на "реєстраційне досьє";

- у п. 2.6(b) замінено: "треті країни" на "інші країни", "Європейський Союз" та "держава ЄС" на "Україну", "торгова ліцензія" на "реєстраційне досьє";

- у п. 2.6(b) замість посилання на вимоги статті 51 Директиви 2001/83/ЕС дано посилання на вимоги пунктів 2.6(a) і 2.6(b) цієї настанови, що в цілому відповідають вимогам пунктів 1 та 3 статті 51 Директиви 2001/83/ЕС. Відповідно пункту 2 статті 51 Директиви 2001/83/ЕС у п. 2.6(b) цієї настанови введено таке положення: *"Уповноважена особа може бути звільнена від обов'язків щодо проведення такого контролю тільки в окремих випадках, передбачених чинним законодавством України (зокрема, при імпорті лікарських препаратів із іншої країни та наявності відповідної міжнародної угоди України з країною-експортером щодо заходів стосовно дотримання виробником лікарських препаратів стандартів GMP, що еквівалентні правилам цієї настанови, та проведення в країні-експортері контролю відповідно до умов, зазначених в першому абзаці п. 2.6(b)*^{N}*",* а в виносці зазначено: "Положення, що наведено *курсивом* та позначено літерою *N,* гармонізовано з пунктом 2 статті 51 Директиви 2001/83/ЕС";

- у п. 2.6(b) замість посилання на вимоги чинного законодавства, викладені в статті 49 Директиви 2001/83/ЕС, дано посилання на чинне законодавство України, а в виносці зазначено, що в ЄС кваліфікаційні вимоги до Уповноваженої особи викладено у статті 49 Директиви 2001/83/ЕС; при цьому виноску стосовно статті 53 Директиви 2001/82/ЕС виключено, оскільки вона стосується препаратів для застосування у ветеринарії;

- у п. 2.6(b) в останньому абзаці зазначено: "Положення щодо ролі Уповноваженої особи в *Україні*^{N} ретельно викладені у додатку 16 до цієї настанови", тобто, "ЄС" замінено на "Україну", оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні;

- у п. 2.8 замість посилання на розділ 6 зазначено "... в розділі 6 частини 1 цієї настанови";

- у п. 2.11 замість "Good Manufacturing Practice" зазначено "GMP";

- у п. 2.22 замість слів "відображені в додатках" зазначено "відображені в додатках до цієї настанови";

- у п. 3.6 після позначення кожного з підпунктів (i, ii, iii) замість крапки застосовано дужку, оскільки далі речення починається з малої літери;

- у п. 3.6 замість слів "... в розділі 5 та в додатках 2, 3, 4, 5 & 6" зазначено "... в розділі 5 частини 1 та в додатках 2, 3 і 6 цієї настанови"; посилання на додатки 4 і 5 виключено, оскільки вони стосуються виробництва препаратів для застосування в ветеринарії, на які ця настанова не поширюється;

- 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 додатку НВ "Бібліографія"];

- в п. 4.2 замість слів "manufacturing authorisation dossier" ("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 та нерозфасовану продукцію, як це передбачено у п. 4.15 частини 1 цієї настанови;

- в п. 4.17(b) і п. 4.19(b) розтлумачено поняття "сила дії" - додатково у скобках зазначено: "(активності, концентрації або маси лікарської речовини)";

- в 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. 5.17 і п. 5.19 замість посилання на розділ 3 зазначено "... в розділі 3 частини 1 цієї настанови";

- в пунктах 5.21, 5.32, 5.36, 5.59 після позначення кожного з підпунктів (i, ii, iii тощо) замість крапки застосовано дужку, оскільки далі речення починається з малої літери;

- в п. 5.29 замість слів "by the EEA" указано *"в Україні[N]";*

- в п. 5.29 виключено речення: "Для ветеринарних лікарських засобів аудити слід проводити, засновуючись на ризику", оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво препаратів для застосування у ветеринарії;

- в п. 5.29 замість посилання на документ Європейської Комісії *"Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use",* що знаходився в стадії розробки, дано посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини" і зроблено виноску: "Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use" (2015/C 95/02)". Бібліографічні описи зазначених документів включено до розділу "Нормативні посилання";

- в п. 5.32 замість слів "see section 13" зазначено "див. п. 5.13 частини 1 цієї настанови";

- в п. 5.33 замість посилання на розділ 6 зазначено "(див. розділ 6 частини 1 цієї настанови)";

- в п. 5.35 та у виносці до цього пункту замість слів "in the marketing authorisation dossier" ("в досьє торгової ліцензії") зазначено "в реєстраційному досьє";

- в п. 5.35 замість слів "... to Annex 8" зазначено "... до додатку 8 цієї настанови";

- у виносці до п. 5.35 замість посилання на "Section 5.42", що помилково наведене в Настанові з GMP ЕС, зроблено посилання на п. 5.52 частини 1 цієї настанови;

- в п. 5.36 замість слів "in the marketing authorisation dossier" ("в досьє торгової ліцензії") зазначено "в реєстраційному досьє";

- в п. 5.42 замість слів (see "Validation" in this Chapter) (див. "Валідація" в цьому розділі) зазначено (див. пункти 5.23-5.26 частини 1 цієї настанови);

- в п. 5.64 замість слів "in Chapter 6 (Quality Control)" зазначено "в розділі 6 ("Контроль якості") частини 1 цієї настанови";

- в п. 5.71 слова "the marketing authorization holder (МАН)" та скорочення "МАН" замінено на слова "власник реєстраційного посвідчення";

- в п. 5.71 після слів "... відповідно до його правових обов'язків" додатково зазначено *"згідно з чинним законодавством України[N],* а у виносці указано: "В ЄС ці правові обов'язки визначені в статтях 23а та 81 Директиви 2001/83/ЕС";

- в підрозділі "Принцип" розділу 6 замість слів "... настанови з GMP" зазначено "... цієї настанови з GMP";

- в п. 6.2 замість слів "in Chapter 2" зазначено "в розділі 2 частини 1 цієї настанови";

- в п. 6.5 замість слів "in Chapter 3" зазначено "в розділі 3 частини 1 цієї настанови";

- в п. 6.6 замість слів "in Chapter 7" зазначено "в розділі 7 частини 1 цієї настанови";

- в п. 6.7 і 6.8 замість слів "in Chapter 4" зазначено "в розділі 4 частини 1 цієї настанови";

- в пунктах 6.7, 6.11, 6.17, 6.30, 6.39 після позначення кожного з підпунктів (i, ii, iii тощо) замість крапки застосовано дужку, оскільки далі речення починається з малої літери;

- в п. 6.14 замість слів "... in Annex 19" зазначено "... у додатку 19 цієї настанови";

- в п. 6.15 замість слів "... in the marketing authorisation or technical dossier..." ("... в торговій ліцензії або в технічному досьє...") зазначено "... в реєстраційному досьє або в технічному досьє...", а стосовно технічного досьє в кінці сторінки додатково зроблено виноску, де зазначено: "Технічне досьє - це частина реєстраційного досьє на субстанцію. Про технічне досьє див. http://echa.europa.eu/regulations/reach/substance-registration/the-registration-dossiers";

- в п. 6.29 замість слів "of Chapter 4" та "of Chapter 3 and Annex 15" відповідно зазначено "у розділі 4 частини 1 цієї настанови" "у розділі 3 частини 1 та додатку 15 цієї настанови";

- в пунктах 6.30, 6.31, 6.37 та 6.39 замість двох скорочень "ICH/VICH" наведено тільки одне скорочення "ICH", а скорочення "VICH" (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) виключено, оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво препаратів для застосування у ветеринарії;

- у п. 6.30 і п. 6.31 замість посилань на рекомендації ICH дано посилання на Настанову 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності" і зроблено виноску: "Настанова 42-3.3:2004 гармонізована з відповідними настановами ICH";

- в п. 6.35 замість слів "Chapter 8 of the GMP Guide" зазначено "у розділі 4 частини 1 цієї настанови" "розділу 8 частини 1 цієї настанови";

- в п. 6.37 замість слів "... in the marketing authorisation or the relevant technical dossier..." ("... в торговій ліцензії або у відповідному технічному досьє...") зазначено "... у реєстраційному досьє або у відповідному технічному досьє...", а стосовно технічного досьє в кінці сторінки додатково зроблено виноску, де зазначено: "Технічне досьє - це частина реєстраційного досьє на субстанцію. Про технічне досьє див. http://echa.europa.eu/regulations/reach/substance-registration/the-registration-dossiers";

- в п. 6.41 стосовно слів "в інших настановах ЄС" додатково зазначено *"і/або гармонізованих з ними відповідних настановах МОЗ України[N]";*

- в 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";

- в 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";

- в п. 7.3 замість слів "the marketing authorization holder" зазначено "власник реєстраційного посвідчення";

- в оригінальному документі [116] частина останнього речення у п. 7.4 "... in notably include:" ("... та особливо включати:") не має продовження, тому ці слова було вилучено;

- в підрозділі "Принцип" розділу 8 вилучено слова "... і тварин" та "... або для застосування у ветеринарії", оскільки ця настанова не поширюється на виробництво препаратів для застосування у ветеринарії;

- в підрозділі "Принцип" розділу 8 замість слів "in Chapter 1", "the Annex 16", "in Chapter 7" відповідно зазначено "у розділі 1 частини 1 цієї настанови", "додатку 16 до цієї настанови", "у розділі 7 частини 1 цієї настанови";

- в підрозділі "Принцип" розділу 8 і п. 8.13 слова "the marketing authorisation" ("торгова ліцензія") замінено на слова "реєстраційне досьє";

- в підрозділі "Принцип" розділу 8 (останній абзац), п. 8.15 і п. 8.24 замість слів "the marketing authorisation holder" зазначено "власник реєстраційного посвідчення";

- в п. 8.9 після позначення кожного з підпунктів (i, ii, iii тощо) замість крапки застосовано дужку, оскільки далі речення починається з малої літери;

- в пп. 8.9(vi) замість двох слів "пацієнтів / тварин" наведено тільки одне слово "пацієнтів", а слово "тварин" виключено, оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- в п. 8.13 замість слів "пацієнтів і тварин" наведено тільки одне слово "пацієнтів", оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- в п. 8.13 замість скорочення "(CAPAs)" зазначено "коригувальні та запобіжні дії (CAPAs)";

- в п. 8.22 вилучено слова "або здоров'я тварин", оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- в п. 8.24 слова "marketing authorisation" ("торгова ліцензію") замінено на слова "реєстраційне посвідчення", а слова "autorised medicinal product" ("ліцензований лікарський засіб" - на "зареєстрований лікарський засіб";

- в п. 8.25 слова "або здоров'я тварин" вилучено, оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- в п. 8.26 слова "або тварин" вилучено, оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- п. 8.27 замість слів "authorised alternative" ("ліцензованої альтернативи") зазначено "зареєстрованого альтернативного препарату";

- 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.

Частина 2:

- в розділі 1 "Вступ" до першого абзацу додатково зроблено примітку, де зазначено: "Цей текст з розділу "Вступ" є ідентичним щодо тексту з розділу "Introduction" частини II настанови з GMP ЄС; його наведено як повідомлення";

- в розділі 1 "Вступ" частини 2 слова "ця настанова" були замінені на слова "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";

- в тексті п. 1.2 вилучені посилання на Директиви 2003/94/ЕС та 2002/98/ЕС, ці посилання зроблені у виносках;

- в п. 1.2 вилучено другий абзац: "In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than these guidelines, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used" ("У разі протипаразитарних засобів для застосування у ветеринарії можна застосовувати інші ніж викладені у цій настанові стандарти, що гарантують відповідну якість речовини"), оскільки ця настанова не розповсюджується на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії;

- у п. 1.2 замість посилання на додатки 2 - 7 дали посилання на додатки 2, 3, 6 та 7 та виключили посилання на додатки 4 і 5, де містяться правила щодо виробництва лікарських засобів для застосування у ветеринарії, оскільки ця настанова на них не розповсюджується;

- у п. 1.2 навели повну назву та позначення прийнятого Європейською Комісією документа "Guidelines of 19 March 2015 on principles of good distribution practices of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" та додатково зазначили: "..., *з яким гармонізовано Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 "Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини"*^{N}*;*

- 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 те ж 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. 2.21 замість посилання на частину III настанови з GMP відносно управління ризиками для якості наведено посилання на гармонізовану з Настановою ICH Q9 *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)"*N, що входить до частини 3 цієї настанови;

- 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 - матеріалів, що застосовують для виробництва;

- у пп. 2.41, 2.50, 2.51 поряд з коригувальними діями додатково зазначені запобіжні дії;

- у п. 4.14 в положенні "зберігання проміжної продукції та АФІ в статусі карантину до видачі дозволу на випуск *(використання*[N]*)* або до відбракування" додатково зазначено "використання", оскільки випуск стосується АФІ, що виробляються, а використання може стосуватися проміжної продукції, що далі застосовують для виробництва АФІ на тому самому підприємстві;

- у п. 4.30, що містить таке положення: "Вода, що використовується у виробництві АФІ, має бути придатною для застосування відповідно до передбачуваного призначення", додатково зазначено: *"Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-НМОЗУ42-3.7:2013 "Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації"*[N]*",* оскільки зазначена 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: "Див. розділ "Нормативні посилання", де зазначені 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 поряд з посиланням на Настанову ICH Q6B зроблено додаткове посилання на *гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013 "Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів"*[N]*.*

- у п. 11.56 замість посилань на документи ICH щодо стабільності дано посилання на Настанову 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності" і зроблено виноску: "Настанова 42-3.3:2004 гармонізована з відповідними настановами ICH";

- у п. 12.80 замість слів "relevant pharmacopoeia" зазначено *"Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї*[N]*";*

- у 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 2.0 (том 1)*[N]*",* у кінці сторінки зроблено виноску: "Рекомендується додатково користуватися Настановою CPMP/ICH/381/95, що поєднала настанови ICH Q2A та Q2B, а також гармонізованим з ними загальним текстом 5.3.N.2 "Валідація аналітичних методик і випробувань" Державної Фармакопеї України 2.0";

- у п. 18.16 при посиланні на Настанову ICH Q5A зроблено додаткове посилання на *гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 "Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))"*[N]*;*

- у п. 18.24 при посиланні на Настанову ICH Q5D зроблено виноску: "Рекомендується додатково користуватися цією настановою до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа";

- у п. 18.50 при посиланні на Настанову ICH Q5A зроблено додаткове посилання на *гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 "Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))"* [N]*.*

Частина 3:

- в частині 3 наведені посилання на 7 настанов 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

• СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів

• СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування

• СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

У примітках зазначено, що кожна з цих настанов гармонізована з відповідним нормативним документом, який включено до частини III Настанови з GMP ЄС.

Частина 4:

- в частині 4 наведено посилання на настанову МОЗ України:

• СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії.

У примітці зазначено, що ця настанова гармонізована з нормативним документом "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що включено до частини IV Настанови з GMP ЄС.

Додатки:

- у додатках були додатково пронумеровані таблиці (з вказівкою номера додатка та номера таблиці в цьому додатку), а примітки до таблиць дані у складі таблиць відповідно до прийнятої практики стандартизації;

- при посиланнях у тексті додатків на конкретні правила поряд з номером пункту указували додатково номер додатка та уточнювали, що це - структурні елементи цієї настанови, наприклад, "див. пункти 28-30 додатка 1 до цієї настанови".

Додаток 1:

- у примітці до розділу "Принцип" додатково поряд із стандартами EN/ISO указано стандарти ДСТУ ISO, що ідентичні відповідним стандартам ISO. У кінці сторінки зроблено виноску: "Див. розділ "Нормативні посилання" та додаток НВ "Бібліографія", що містять посилання на деякі із зазначених стандартів";

- у пунктах 4 і 5 додатково до стандарту EN ISO 14644-1 зазначено стандарт *ДСТУ ГОСТ ИСО 14644-1:2004*^{N}, що введено в Україні та гармонізовано зі стандартом ISO 14644-1:1999;

- в п. 83 додатка 1 зазначено: "Європейської Фармакопеї, *Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї*^{N}".

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;

- замість посилання в тексті на статтю 1(1) Постанови (ЄС) N 1394/2007 стосовно визначення лікарських засобів передової терапії (advanced therapy medicinal products - ATMPs) в кінці сторінки зроблено виноску: "Див. статтю 1(1) Постанови (ЄС) N 1394/2007 (див. [129] у додатку НВ "Бібліографія")". При цьому замість того, щоб навести бібліографічний опис Regulation (EC) N 1394, наведено посилання на цей бібліографічний опис у додатку НВ "Бібліографія" під номером 129. Замість пояснення про те, що спеціальна настанова з належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії передбачена в статті 5 зазначеної Постанови указано, що така настанова *входить до частини 4 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"*^{N}, а в кінці сторінки зроблено виноску: "Настанова МОЗ України стосовно спеціальних правил належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", що входить до тому 4 "Good Manufacturing Practice" The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (див. [140] у додатку НВ "Бібліографія")". В додатку НВ "Бібліографія" наведено посилання під номером 140 на зазначену настанову Європейської Комісії;

- щоб полегшити сприйняття інформації, у додатку 2 замість скорочень (акронімів) наведені відповідні їм терміни з вказівкою при необхідності в дужках акроніму (див. розділи "Терміни та визначення понять" і "Познаки та скорочення");

- у додатку 2 замість посилань на настанову з GMP в томі 4 EudraLex наведені посилання на *"цю настанову з GMP*^{N}", оскільки настанова з GMP МОЗ України гармонізована з настановою з GMP, що наведена в томі 4 EudraLex;

- 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" за правилами національної стандартизації змінено номер таблиці з 1 на 2.1, де цифра 2 вказує на номер додатка, а цифра 1 - на номер таблиці в цьому додатку; стосовно таблиці 2.1 внесено такі редакційні зміни:

• замість слів "людського походження" зазначено "донорського походження";

• замість скорочень (акронімів) 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 акронімів");

• 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 5 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 акронімів "Marketing Authorisation (MA)" та "Clinical Trial Authorisation (CTA)" відповідно зазначено "реєстраційне досьє" та "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 НВ "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 та додатків до них до прийняття в Україні гармонізованих з їх положеннями нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у розділі "Принцип" поряд з посиланням на нормативний документ "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" наведено посилання на загальний текст 5.2.8 "Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії" Державної Фармакопеї України (Друге видання). У виносці в кінці сторінки зазначено, що загальний текст 5.2.8 "Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії" Державної Фармакопеї України (Друге видання) є ідентичним нормативному документу EMA/410/01 Rev. 3 "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" [97], що є чинним на цей час;

- у п. 6 замість слів "... sections of Annex I to EudraLex, Volume 4" зазначено "... пунктах додатка 1 *до цієї настанови* [N]";

- у п. 17 замість слів "регіональних регуляторних вимог" зазначено "встановлених регуляторних вимог";

- у п. 21 замість слів "вимог монографії PhEur" зазначено "вимог Європейської Фармакопеї *та/або Державної Фармакопеї України*[N]";

- у п. 23 вилучено посилання на Директиву 2010/63/EU, а замість цього у кінці сторінки зроблено виноску, де зазначено: "Додаток 2 до цієї настанови не встановлює вимог стосовно захисту тварин, використовуваних у наукових цілях. В ЄС такі вимоги визначені в Директиві 2010/63/EU (див. розділ "Нормативні посилання" та [141] в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови). Рекомендується дотримуватись вимог, встановлених в зазначеній директиві до прийняття в Україні відповідних нормативно-правових актів";

- у п. 28 вилучено посилання на Директиви ЄС, а замість цього у кінці сторінки зроблено виноску, де зазначено: "В ЄС такі вимоги встановлено Директивою 2002/98/ЕС та Директивою 2005/61/ЕС щодо реалізації Директиви 2002/98/ЕС (див. відповідно [128] та [131] у додатку НВ "Бібліографія"). 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. 68, п. 2 розділу В3, п. 4 розділу В7 замість акронімів "МА" (Marketing Authorisation) і "СТА" (Clinical Trial Authorisation) відповідно зазначено "реєстраційне досьє" і "досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань";

- у п. 36 замість посилань на директиви ЄС наведено посилання на *чинне законодавство України*[N], а у виносках вказані відповідні директиви та зазначено, що рекомендується додатково користуватися положеннями цих директив до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів або нормативно-правових актів;

- у п. 36b стосовно імпорту клітин або тканин людини з інших країн поряд з посиланням на Директиву 2004/23/ЕС *(у разі імпорту з країн ЄС)*^{N} додатково дали посилання на *чинне законодавство України (у разі імпорту з інших країн)*^{N}*;*

- у п. 36c стосовно відповідальної особи вилучено посилання на Директиву 2004/23/ЕС, а в виносці зазначено: "В ЄС наявність відповідальної особи (Responsible Person - RP) для цього передбачена Директивою 2004/23/ЕС (див. [123] у додатку НВ "Бібліографія")";

- у п. 36d та п. 36g замість акронімів "RP" (Responsible Person) та "MA" (Marketing Authorisation) відповідно зазначено "відповідальна особа" й "реєстраційне посвідчення";

- оскільки при актуалізації додатка 2 до Настанови з GMP ЄС було вилучено п. 37, то стосовно номера п. 38 зроблено виноску: "Нумерація правил відповідає такій у актуалізованому додатку 2 до Настанови з GMP ЄС. Такий порядок номерів обумовлений вилученням правила 37, що містилося у попередній версії додатка 2";

- у п. 38 замість посилання на Директиву 2004/23/ЕС зроблено посилання на *чинне законодавство України*^{N}*,* а в виносці указано: "В ЄС зазначена діяльність регламентується положеннями Директиви 2004/23/ЕС (див. [123] у додатку НВ "Бібліографія"). Рекомендується додатково користуватися положеннями цієї директиви до прийняття в Україні гармонізованих з ними 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 *та/або загальної монографії "Вакцини для застосування людиною" Державної Фармакопеї України*^{N}*",* оскільки остання гармонізована з загальною монографією "Vaccines for human use" Європейської Фармакопеї;

- оскільки при актуалізації додатка 2 до Настанови з GMP ЄС було вилучено п. 44, то стосовно номера п. 45 зроблено виноску: "Нумерація правил відповідає такій у актуалізованому додатку 2 до Настанови з GMP ЄС. Такий порядок номерів обумовлений вилученням правила 44, що містилося у попередній версії додатка 2";

- у п. 50 та 59, а також у першому абзаці розділу B1 замість акроніму "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 назви розділу B1 замість слів "Див. також вимоги монографії 0333 PhEur" зазначено "Див. також вимоги чинної монографії "Heparin sodium" Європейської Фармакопеї *та/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. 1 розділу B8 замість "Part A" (частина А) зазначено "частина А 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";

- вилучено розділ "Glossary to Annex 2", а терміни з визначеннями понять наведено за абеткою у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять".

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 наведено за абеткою у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять".

Додаток 6:

- 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;

- у пунктах 16 і 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 наведено за абеткою у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять".

Додаток 7:

у підрозділі "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", а у виносці зазначено, що Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 гармонізована з цим документом;

- у підрозділі "Принцип" поряд з назвою таблиці додатково наведено її зазначення "Таблиця 7.1"; у виносці стосовно скорочення GACP замість тексту: "as published by the European Medicines Agency EMEA" ("як опубліковано Європейським агентством з лікарських засобів EMEA") зазначено: "Відповідно до документа EMEA/HMPC/246816/2005 *та гармонізованої з ним Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012*^{N}. Див. розділ "Нормативні посилання"";

- 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 з 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 та пасти;

- 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 та мікробіологічної чистоти, додатково зазначено: *"Слід враховувати рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 "Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації"*^{N}*".* Зазначена 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 максимальні 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, що створюються для рідких і м'яких лікарських засобів у нерозфасованому стані при неналежних умовах зберігання; крім того, це правило відповідає вимогам додатка 1 до Директиви 2003/63/ЕС.

Додаток 10:

- 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, норфлуран (HFC 134a), що мають низькі температури кипіння. Етанол може зовсім не входити до складу препаратів. В зв'язку з цим методи виробництва та 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: *"При необхідності у відповідних зонах слід підтримувати та контролювати визначені температуру та/або відносну вологість повітря*^{N}*";*

- 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

Додаток 11:

- вилучено розділ "Glossary", а терміни з визначеннями понять наведено за абеткою у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять".

Додаток 12:

- 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 СРМР...";

- у примітці та п. 9 додатка 12 щодо настанови СРМР "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")";

- в п. 3 та п. 46 слова "торгова ліцензія" замінено на "реєстраційне досьє", а у п. 33 та п. 44 - на "реєстраційне посвідчення".

Додаток 13:

- вилучено розділ "Glossary", а терміни з визначеннями понять наведено за абеткою в 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 стосовно лікарського засобу, що не досліджується, 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 указано: "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 додаток НВ "Бібліографія"";

- у п. 26 замість посилання на Директиву 2003/94/ЕС стосовно вимог до маркування досліджуваних лікарських засобів наведено відповідний текст статті 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 указано: "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 у виносці указано: "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 у виносці указано: "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 1.5:2015;

- 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 "МА" 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 наведені 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 authorization" ("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 визначення цього терміна із ст. 9 Директиви 2002/98/ЕС; 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 слова "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 слова "інші країни";

- у п. 2.1 речення "(як установлено в 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 у 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 у 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 та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти, а також технічні 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 у 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 у 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 та 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)" указано "(зазначених у п. 3.5 цього додатка)";

- у п. 4.5 вилучено посилання на Директиву 2005/61/ЕС, а у виносці до п. 4.5 додатково зазначено: "Див. також випадки, наведені у Додатку II, частині A та у Додатку III, частині A 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 слова "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".

Додаток 15:

- у розділі "Принцип" замість документа ЄС "to EudraLex, Volume 4, Part II" зазначено *"до частини 2 цієї настанови*^{N}", а замість "... of Annex 11" - "... додатка 11 *цієї настановиN"* оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у розділі "Принцип" замість посилань на документи ICH Q8, Q9, Q10 наведено посилання на гармонізовані з ними настанови МОЗ України: СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)", 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)", а при посиланні на Настанову ICH Q11 зроблено виноску: "Рекомендується додатково користуватися настановою ICH Q11 (див. розділ "Нормативні посилання") до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа"; бібліографічний опис зазначених настанов наведено в розділі "Нормативні посилання";

- у розділі "Загальні положення" стосовно речення: "Ретроспективну валідацію більше не вважають прийнятним підходом", - додатково зроблено виноску, в якій надано визначення терміна "ретроспективна валідація", наведеного у попередній версії документа "Annex 15: Qualification and Validation", з метою однозначного розуміння, на яку валідацію розповсюджується це положення;

- якщо поряд з терміном українською мовою в дужках давали скорочення літерами англійського алфавіту, то в перший раз поряд зі скороченням давали термін англійською мовою, наприклад: "В основному плані валідації (validation master plan - VMP)";

- у п. 1.5, в назві розділу 2 і надалі замість скорочення "VMP" зазначено "основний план валідації (VMP)";

- у п. 3.2 і надалі замість скорочення "URS" зазначено "специфікація вимог користувача (URS)";

- у п. 5.2 при посиланні на положення розділу 5 додатково внесли уточнення: "Положення розділу 5 *цього додатка*^{N}", оскільки розділи з таким номером є і в інших структурних елементах цієї настанови;

- у п. 5.2 при посиланні на чинний документ ЕМА щодо валідації процесів додатково зроблено виноску, в якій надано назву цього документа з зазначенням його порядкового номера в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови, а також в тексті зроблено посилання на гармонізовану з ним Настанову 42-3.5:2016 "Лікарські засоби. Валідація процесів"; назви цих документів включено до розділу "Нормативні посилання";

- у п. 5.2.1 додатково внесли уточнення: "Настанови щодо валідації процесів, *зазначені вп. 5.2 цього додатка* ^{N}";

- у пунктах 5.6, 5.14, 6.1, 11.3 слова "marketing authorisation" ("торгова ліцензія") замінено на слова "реєстраційне досьє" відповідно до чинного законодавства України;

- у п. 5.8 замість слів "in other sections of EudraLex, Volume 4" ("в інших розділах EudraLex, том 4") зазначено "в інших розділах цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС, що викладена в EudraLex, том 4;

- у п. 5.15 замість посилання на додаток 13 (Annex 13) дали посилання на додаток 13 цієї настанови, оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у п. 5.20 при посиланні на п. 5.19 додатково внесли уточнення: "...п. 5.19 *цього додатка*^{N}", оскільки пункти з таким номером є і в інших структурних елементах цієї настанови;

- у п. 5.25 при посиланні на пп. 5.1 - 5.14 додатково внесли уточнення: "...пп. 5.1 - 5.14 *цього додатка*^{N}", оскільки пункти з такими номерами є і в інших структурних елементах цієї настанови;

- у п. 5.28 при посиланні на пп. 5.28 - 5.32 додатково внесли уточнення: ". пп. 5.28 - 5.32 *цього додатка*^{N}" за зазначеними вище причинами;

- у п. 8.1 при посиланні на розділ 3 додатково внесли уточнення: "... в розділі 3 *цього додатка*^{N}" за зазначеними вище причинами;

- у п. 9.1 замість слів "in Chapter 6 of the EudraLex, Volume 4, Part I" ("в розділі 6 EudraLex, том 4, частина I") зазначено "в розділі 6 частини 1 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС, що викладена в EudraLex, том 4;

- у п. 10.6 у виносці стосовно токсикологічної оцінки наведено повне позначення документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 із зазначенням його порядкового номера в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови; додатково також зроблено посилання на гармонізовану з цим документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 з вказівкою, що зазначену гармонізовану настанову включено до частини 3 цієї настанови;

- у п. 10.14 замість слів "in chapters 3 and 5 of EudraLex, Volume 4, Part I" ("в розділах 3 і 5 EudraLex, том 4, частина I") зазначено "в розділах 3 і 5 частини 1 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС, що викладена в EudraLex, том 4;

- терміни та визначення понять з розділу 12 "Glossary" розміщено в п. 1 розділу "Терміни та визначення понять" цієї настанови; терміни надані за українською абеткою. До кожного терміна з визначенням або групи термінів з визначеннями зроблено примітку, що ці терміни та визначення стосуються додатка 15. У розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови залишили термін "ревалідація; повторна валідація", який не входить до розділу 12 "Glossary" документа "Annex 15: Qualification and Validation", що прийнятий Європейською Комісією 30 березня 2015 р. Цей термін та його визначення були наведені у попередній версії документа "Annex 15: Qualification and Validation". Оскільки у додатку 15 наведені положення стосовно ревалідації, цей термін та його визначення залишили в актуалізованій Настанові 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика". В деяких термінах і позначеннях понять, що були залучені з інших нормативних документів, було вилучено позначення відповідного нормативного документа, зокрема, ICH Q8, ICH Q9 або ICH Q10, а замість цього зазначено його порядковий номер в додатку НВ "Бібліографія" цієї настанови.

Додаток 16:

- у додатку 16, включаючи терміни та визначення понять до цього додатка, замінено: слова "marketing authorisation" ("торгова ліцензія") та скорочення "МА", що означає "marketing authorisation" - на "реєстраційне досьє" або "реєстраційне посвідчення" залежно від контексту, слова "marketing authorisation holder (МАН)" ("власник торгової ліцензії (МАН)") - на "власник реєстраційного посвідчення"; слова та

скорочення "manufacturing authorisation (MIA) holder" ("власник ліцензії на виробництво (MIA)") або "MIA holder" ("власник MIA") - на "власник ліцензії на виробництво"; слова "the Member State" ("держава-учасниця (держава ЄС)") - на "Україна"; слова "third country" ("третя країна") - на "інша країна"; скорочення: "EU" ("European Union") - на "Україна", "QP" ("Qualified Person") - на "Уповноважена особа", - згідно з чинним законодавством України;

Примітка. У доповненні 1 та доповненні 2 до додатка 16, а також у визначенні терміна "підтвердження відповідності" термін "реєстраційне досьє" застосовують поряд з терміном "торгова ліцензія"; кожний з цих термінів може використовуватись залежно від ситуації, наприклад, у разі випуску препарату українським виробником на ринок України або у разі його імпорту чи експорту.

- у додатку 16 до цієї настанови, включаючи визначення термінів до цього додатка в розділі "Терміни та визначення понять", виключені положення щодо лікарських препаратів для застосування у ветеринарії та посилання на відповідну Директиву 2001/82/ЕС, оскільки ця настанова поширюється на лікарські препарати для людини та затверджується МОЗ України;

- у розділі "Сфера застосування" замінено слова: "within the European Union (EU)" ("в межах Європейського Союзу (ЄС)") замінено на слова "в Україні"; "holding a marketing authorization (MA)" ("на які одержана торгова ліцензія") - "на які видано реєстраційне посвідчення"; "subject to any difference in the legal provisions and more specific guidance published by the European Commission" ("з урахуванням будь-яких відмінностей в правових положеннях і більш конкретних правил, опублікованих Європейською Комісією") - "з урахуванням будь-яких відмінностей в правових положеннях і більш конкретних правил згідно з чинним законодавством України";

- у другому абзаці розділу "Сфера застосування" стосовно відповідних правових вимог замість посилання на статті Директиви 2001/83/ЕС наведено посилання на чинне законодавство України, зокрема, на вимоги, викладені у п. 2.6 частини 1 цієї настанови, а у виносці зазначено: "В ЄС відповідні правові вимоги викладені у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками. Інформація витікає з положень, зазначених у статті 51 (2) Директиви 2001/83/ЕС з поправками, наприклад, щодо Угоди про взаємне визнання *(Mutual Recognition Agreements* - MRA). Положення п. 2.6 частини 1 цієї настанови гармонізовані з вимогами зазначених статей Директиви 2001/83/ЕС з поправками";

- у третьому абзаці розділу "Сфера застосування" стосовно контролю та дозволу офіційним уповноваженим органом випуску серії, специфічного для певних препаратів крові та імунобіологічних препаратів, замість посилання на статі Директиви 2001/83/ЕС з поправками наведено посилання на чинне законодавство України, а у виносці зазначено: "В ЄС контроль серії і дозвіл на її випуск, специфічний для певних препаратів крові та імунобіологічних препаратів, здійснюється відповідно до статей 109, 110, 113 і 114 Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124]";

- у розділі "Основні принципи" та у п. 1.5.6(iv) замість слів "in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I" ("в розділі 8 EudraLex, том 4, частина I") зазначено "в розділі 8 частини 1 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС, що викладена в EudraLex, том 4;

- у п. 1.1 замість положення "Сертифікацію може проводити тільки Уповноважена особа виробника та/або імпортера, яку зазначено у торговій ліцензії" зазначено: "Сертифікацію може проводити тільки Уповноважена особа виробника та/або імпортера, яку зазначено *у відповідних документах, що додаються до ліцензії на виробництво та/або імпорт, згідно з чинним законодавством України*[N]", оскільки Уповноважену особу в Україні указують в документах, що додаються до ліцензій на виробництво та/або імпорт;

- у п. 1.6.2(ii) замість слів "requirements of national legislation" ("вимоги національного законодавства") зазначено "вимоги чинного законодавства України";

- у п. 1.7.7 і п. 1.7.9 замість посилання на Директиву 2001/83/ЕС з поправками дали посилання на чинне законодавство України стосовно лікарських засобів, а в виносці зазначили, що в ЄС це - лікарські препарати для людини, на які поширюється дія Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124];

- у п. 1.7.7 стосовно виробництва діючих речовини для лікарських препаратів відповідно до принципів і правил GMP додатково зазначено: *(див. частину 2 цієї настанови)*[N], а стосовно належної практики дистрибуції (GDP) діючих речовин додатково зазначено: *(див. документ Комісії ЄС "Guidelines of 19 March 2015 on principles of good distribution practices of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)") та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини)*[N];

- у п. 1.7.8 стосовно "імпортування діючих речовин, що використовують у виробництві лікарських препаратів для людини" замість посилання на вимоги статті 46(b) Директиви 2001/83/ЕС з поправками наведено посилання на вимоги чинного законодавства України;

- у п. 1.7.9 стосовно виробництва допоміжних речовин згідно з правилами GMP замість посилання на статтю 46(f) Директиви 2001/83/ЕС наведено посилання на чинне законодавство України. Додатково в

примітці указали, що стосовно положення, зазначеного у п. 1.7.9 цього додатка, слід звертатися до Настанови 42-4.8:2016 "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини", яку введено до частини 3 цієї настанови. У виносці зазначили, що Настанова 42-4.8:2016 гармонізована з документом ЄС "Guideline of 19 March 2015 on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" [139], зазначеним у п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС [124];

- у п. 1.7.21 замість посилання на пункт (o) статті 54 Директиви 2001/83/ЕС зроблено виноску, де указано: "В ЄС положення щодо заходів безпеки стосовно упаковки викладено в п. (o) статті 54 Директиви 2001/83/ЕС [124], де зазначено, що слід перевіряти автентичність лікарського препарату, справжність індивідуальної упаковки, а також засіб контролю, що дозволяє визначити, зазнавала упаковка несанкціонованого втручання чи ні";

- у п. 1.8 замість посилання на (EudraLex, Volume 4) наведено посилання на два додатки "цієї настанови з GMP", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС, що викладена в EudraLex, том 4;

- у п. 1.9.1 замість слів "national requirements" ("національні вимоги") зазначено "вимоги чинного законодавства України";

- у п. 1.9.2 замість слів "зазначена в торговій ліцензії" указано "визначена в установленому порядку";

- у п. 1.10.1 замість посилання на статтю 51 Директиви 2001/83/ЕС зазначено: "...що кожна серія *вироблена та перевірена згідно з чинним законодавством України і відповідає вимогам реєстраційного досьє*[N]", а в виносці указано, що це положення відповідає пункту (a) статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками;

- у п. 1.10.2 додатка 16 до Настанови з GMP ЄС наведено положення стосовно умов звільнення від додаткового контролю при ввезенні серії лікарського препарату до іншої держави ЄС та дозволу до випуску на її ринок, що визначаються законодавством ЄС". Це положення не може бути застосовано в Україні, яка не є державою ЄС. Але аналогічні положення можуть бути включені в Угоди про взаємне визнання між Україною та іншими державами. Тому пункт 1.10.2 виклали в такій редакції: *"У разі Угоди про взаємне визнання між Україною та іншою державою порядок контролю та сертифікації серій, а також видача дозволу до випуску серій на ринки України та іншої держави визначається в Угоді про взаємне визнання*[N]", а у примітці навели як повідомлення положення, викладене у п. 1.10.2 додатка 16 до Настанови з GMP ЄС; у виносці зазначили, що ця примітка містить положення, що є повідомленням;

- у п. 2.1 замість слів "Chapter 7 of the GMP Guide" зазначено "розділ 7 частини 1 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMPЄС;

- у п. 2.2(ii) стосовно вимог GMP замість посилання на статтю 46 Директиви 2001/83/ЕС з поправками наведено посилання на "цю настанову з GMP", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС (див. EudraLex, Vol. 4);

- у п. 2.2(v) стосовно критичного впливу на якість продукції аутсорсингової діяльності замість посилання на "Part III of EudraLex, Volume 4" наведено посилання на "частину 3 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у п. 3.1 стосовно оцінки впливу відхилення згідно з процесом управління ризиками для якості замість посилання на "Part III of the GMP Guide" наведено посилання на "частину 3 цієї настанови", оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у п. 4 доповнення 1 замість посилання ("in accordance with Chapter 7 of the Guide") ("відповідно до розділу 7 цієї настанови"), в якому мають на увазі Настанову з GMP ЄС, зазначено (відповідно до *розділу 7 цієї настанови*[N]), оскільки ця настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- у п. 5 доповнення 1 та п. 4 доповнення 2 замість слів "in full compliance with the GMP requirements of the EU" ("у повній відповідності з вимогами GMP ЄС") зазначено "у повній відповідності з *вимогами, зазначеними в чинній настанові з GMP, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України,* [N]";

- у п. 5 доповнення 1 та п. 4 доповнення 2, а також у визначенні терміна "підтвердження відповідності" поряд з терміном "торгова ліцензія" використали термін "реєстраційне досьє", оскільки в різних країнах призначення може бути різне законодавство з цього приводу;

- терміни та визначення понять з розділу 5 "Glossary" розміщено у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять" цієї настанови; терміни надані за українською абеткою. До кожного терміна з визначенням зроблено примітку, що цей термін і визначення стосуються додатка 16. В зв'язку з цим вилучено наведені у розділі 5 "Glossary" вступні речення: "Certain words and phrases in this annex are used with the particular meanings defined below. Reference should also be made to the Glossary in the main part of the Guide" ("Певні слова та фрази в цьому додатку використані у конкретному значенні, наведеному нижче. Також слід звертатися до глосарію в основній частині настанови");

- у визначенні терміна "сертифікація серії готової продукції" ("certification of the finished product batch") замість посилання на статтю 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками указано *(як встановлено у п. 2.6 частини 1 цієї настанови та додатку 16 до цієї настанови[N]),* а у виносці зазначено: "В ЄС відповідні правові вимоги викладені у статті 51 Директиви 2001/83/ЕС з поправками [124]";

- у визначенні терміна "серія готової продукції" ("finished product batch") замість посилання на пункт 3.2.2.5 частини I додатка II Директиви 2001/83/ЕС зазначено "... **у цьому розділі** *(тобто у п. 1 розділу "Терміни та визначення понять")* **стосовно терміна "серія"** ***("batch"; "lot")",*** оскільки другий варіант визначення терміна "серія" відповідає визначенню терміна *"batch",* наведеному в пункті 3.2.2.5 частини I додатка I Директиви 2001/83/ЕС. Крім того, у визначенні терміна "серія готової продукції" замість слів "In the context of this annex..." ("В контексті цього додатка...") зазначено "В контексті додатка 16...", оскільки цей термін та його визначення наведені в розділі "Терміни та визначення понять", а не в додатку 16;

- у визначенні терміна "імпортер" *("importer")* замість посилання на статтю 40(3) Директиви 2001/83/ЕС з поправками дали посилання на чинне законодавство України;

- у визначенні терміна "Уповноважена особа" *("qualified person - QP")* замість посилання на статтю 48 Директиви 2001/83/ЕС з поправками зазначили: "Див. розділ 2 частини 1 цієї настанови та додаток 16 до цієї настанови", тобто структурні елементи цієї настанови, в яких наведені положення щодо Уповноваженої особи, гармонізовані з відповідними положеннями Директиви 2001/83/ЕС з поправками. Крім того, до визначення цього терміна зробили виноску, в якій виклали суть основних положень статті 48 Директиви 2001/83/ЕС з поправками.

Додаток 17:

- у розділі "Принцип" замість слів "marketing Authorization or clinical trial authorization" зазначено "реєстраційне досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань";

- щоб полегшити сприйняття інформації, у п. 3.3 і 3.9 замість акроніму "PQS" зазначено "фармацевтична система якості (PQS)";

- у п. 3.3 замість посилання на "EudraLex, Volume 4, Part I Chapter 1 and Part II Chapter 2" дали посилання на "розділ 1 частини 1 та розділ 2 частини 2 цієї настанови";

- у п. 3.3 замість акроніму "CAPA" зазначено "коригувальні дії та/або запобіжні дії (CAPAs)";

- у п. 3.4 замість посилання на "EudraLex, Volume 4, Part I Chapter 1, Part II Chapter 13 and Annex 15" дали посилання на "розділ 1 частини 1, розділ 13 частини 2 та додаток 15 до частини 2 цієї настанови";

- у п. 3.10 замість слів "marketing authorization" ("торгова ліцензія") зазначено "реєстраційне досьє";

- в п. 4.3 крім посилання на Європейську Фармакопею додатково наведено посилання на Державну Фармакопею України, оскільки вона гармонізована з Європейською Фармакопеєю;

- в п. 4.13 при посиланні на "Annexes 1 and 15" ("додатки 1 та 15") додатково зазначено "додатки 1 та 15 *до цієї настанови[N]",* оскільки ця настанова гармонізована з настановою з GMP ЕС;

Додаток 19:

- 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, що 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 "ЕЕА" (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 ЕЕА" замінено на текст: "Для готової продукції, виробленої в інших країнах";

- у п. 8.2 замість тексту "...окремі архівні зразки мають зберігатися в ЕЕА" зазначено "...окремі архівні зразки мають зберігатися в *Україні згідно з чинним законодавством[N]";*

- у п. 8.2 замість слів "кожної країни-учасниці" наведено "України".

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 ризиками для якості, управління якістю.

(додаток у редакції наказів Міністерства
охорони здоров'я України від 24.09.2010 р. N 809,
від 06.07.2011 р. N 392,
від 03.10.2011 р. N 634,
від 18.07.2013 р. N 617,
від 16.07.2014 р. N 497,
від 30.07.2015 р. N 478,
від 29.07.2016 р. N 798,
від 04.05.2020 р. N 1023)

Проект

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна клінічна практика
СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008

ВСТУП

Належна клінічна практика (Good Clinical Practice - GCP) - міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосуванні у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів. Дотримання правил належної клінічної практики для суспільства становить гарантію вірогідності результатів клінічних випробувань, безпеки суб'єктів випробувань, охорони їх прав і здоров'я відповідно до основних принципів Гельсінської декларації.

Метою керівництва ICH GCP було встановлення для країн Європейського Союзу (ЄС), Японії та Сполучених Штатів Америки єдиного стандарту, виконання якого має сприяти взаємному визнанню клінічних даних регуляторними уповноваженими органами різних держав.

Це керівництво розроблено з урахуванням чинних вимог Належної клінічної практики ЄС, Японії та Сполучених Штатів Америки, а також Австралії, Канади, Скандинавських країн і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Вимогам Належної клінічної практики необхідно дотримуватися при проведенні клінічних випробувань, результати яких планується надати до регуляторних уповноважених органів.

Крім того, принципи Належної клінічної практики можуть бути поширені на інші клінічні дослідження, при проведенні яких не можна виключити небажаний вплив на безпеку й благополуччя людини.

З моменту створення Керівництва ICH GCP масштаб, складність та вартість клінічних випробувань збільшилися. Розвиток технологій і процесів управління ризиками відкривають нові можливості для підвищення результативності та зосередження уваги на відповідних видах діяльності. Коли створювався оригінальний текст попередньої редакції ICH E6 (R1), процес проведення клінічних випробувань відбувався переважно на паперових носіях.

(розділ доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Прогрес у використанні електронного запису даних та звітності полегшує реалізацію інших підходів. Наприклад, централізований моніторинг тепер може мати більшу перевагу для ширшого спектра випробувань, ніж це пропонується в оригінальному тексті попередньої редакції.

(розділ доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Це Керівництво доповнено з метою впровадження поліпшених і ефективніших підходів до дизайну, проведення, контролю, ведення записів та звітності клінічних випробувань, при цьому продовжуючи забезпечувати захист суб'єктів та цілісність даних. Також були оновлені стандарти щодо електронних записів та основних документів, що призначені для підвищення якості та ефективності клінічного випробування.

(розділ доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Це Керівництво слід використовувати у поєднанні з іншими керівними принципами ICH, що стосуються проведення клінічних випробувань (наприклад, E2A (управління клінічною безпекою даних), E3 (звіти про клінічні дослідження), E7 (геріатрична популяція), E8 (загальні міркування щодо клінічних випробувань), E9 (статистичні принципи) та E11 (дитяча популяція)).

(розділ доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Цей Інтегрований Додаток для Керівних принципів ICH GCP забезпечує єдиний стандарт для Європейського Союзу, Японії, Сполучених Штатів, Канади та Швейцарії для сприяння взаємному прийняттю даних клінічних випробувань регулюючими органами в цих юрисдикціях. У разі будь-якого конфлікту між текстом E6 (R1) та доповненням до E6 (R2) текст доповнення E6 (R2) повинен мати пріоритет.

(розділ доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

У фармацевтичному секторі України відбувається гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами й нормами Європейського Союзу (ЄС).

Перш ніж готовий лікарський засіб може бути виготовлений і розміщений на ринку, він має бути належним чином розроблений, досліджений та зареєстрований. У ЄС структура реєстраційного досьє встановлена в Загальному технічному документі (Common Technical Document - CTD). У CTD наведені посилання на спеціальні настанови, відповідно до яких слід проводити фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження лікарських засобів.

Основним стандартом планування, організації та проведення клінічних досліджень на людині, а також оформлення і подання результатів цих випробувань є настанова CPMP/ICH/135/95 (E6) "Note for guidance on good clinical practice", на підставі якої і розроблена ця настанова.

У настанову внесено такі редакційні й структурні зміни:

а) відповідно до ДСТУ 1.5:2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладення, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" додатково введені розділи "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення" і додаток "Бібліографія". У зв'язку з цим положення настанови CPMP/ICH/135/95 (E6) наведені в таких розділах, пунктах і додатках цієї настанови:

- терміни і визначення з розділу 1 "Glossary" наведені в розділі 1 "Терміни та визначення понять" за англійським алфавітом, що дало можливість зберегти зіставну нумерацію термінів
- скорочення, що використовуються в настанові CPMP/ICH/135/95 (E6) і в цій настанові, містяться в розділі "Познаки та скорочення";
- основні положення настанови CPMP/ICH/135/95 (E6), викладені у вступі (Introduction) і розділах 2 - 8;

б) посилання на нормативні документи, що зазначені в тексті, наведені в повному обсязі в розділі "Нормативні посилання". Поряд з посиланням на настанову з GMP, прийняту в ЄС, у тексті зроблено посилання на прийняту Мінздравом України відповідну гармонізовану настанову 42-01-2001. При наведенні в тексті настанов, прийнятих ЄС/ICH, у виносках у кінці відповідних сторінок зазначено: "Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку";

в) у настанові замінені слова: "настанова ICH GCP" - на "ця настанова";

"заявка на отримання торгової ліцензії" - на "заявка на реєстрацію";

"ліцензований лікарський засіб" - на "зареєстрований лікарський засіб";

"країна-учасниця (або регіон) ICH" - на "Україна чи відповідна держава";

"IRB/IEC" - на "експертна рада/незалежний етичний комітет";

г) замість слів "вимоги належної клінічної практики (GCP)" зазначено "принципи належної клінічної практики (GCP)". Це пов'язане з тим, що на момент введення цієї настанови її положення мають форму рекомендацій, інструкцій і повідомлень, а не вимог. Після того як на цю настанову буде зроблене відповідне посилання в технічному регламенті, її положення стануть вимогами.;

д) оскільки в Україні, на відміну.від деяких держав, що представляють сторони ICH, стоматологи мають таку ж кваліфікацію лікаря, як і фахівці в інших галузях медицини, за текстом цієї настанови, на відміну від настанови CPMP/ICH/135/95 (E6), під словами "кваліфікований лікар" у відповідних випадках також слід розуміти і лікаря-стоматолога. Згідно з цим у тексті цієї настанови зроблені редакційні зміни, наприклад, замість слів "кваліфікований лікар (чи стоматолог)" зазначено "кваліфікований лікар (у тому числі стоматолог)" або "кваліфікований лікар". Якщо з тексту виключене згадування про стоматолога чи

стоматологію, то у виносках в кінці відповідних сторінок наведено переклад оригінального тексту настанови.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Цей стандарт розповсюджується на всі види лікарських засобів для людини та встановлює загальні вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Цей стандарт рекомендується використовувати для спонсорів клінічних випробувань, контрактно-дослідницьких організацій, медичних закладів, у яких проводяться клінічні випробування, комісій з питань етики, осіб, які проводять аудит та інспектування клінічних випробувань, а також, експертів уповноваженого регуляторного органу, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цьому стандарті є посилання на такі нормативні документи:

Закон України Про лікарські засоби

Закон України Про ліцензування певних видів господарської діяльності

Цивільний кодекс України

Господарський кодекс України

ДСТУ 2923-94 Засоби лікарські. Терміни та визначення

ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги

ДСТУ 1.0:2003 Національна стандартизація. Основні положення

ДСТУ 1.1:2003 Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності. Терміни та визначення основних понять

ДСТУ 1.2:2003 Національна стандартизація. Правила розроблення національних нормативних документів

ДСТУ 1.5:2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів

The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

(Керівництво ICH з поводження з даними щодо клінічної безпеки: Терміни і стандарти для термінової звітності)

CPMP/IGH/137/95 (E3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995

(CPMP/ICH/137/95 (E3) Керівництво щодо структури та змісту звітів з клінічного вивчення, 1995)

CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for guidance on good clinical practice, 2002

(CPMP/ICH/135/95 (E6) Керівництво з належної клінічної практики, 2002).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ЄС - Європейський Союз

ADR - Adverse Drug Reaction (побічна реакція на ліки)

AE - Adverse Event (побічне явище)

CPMP - Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет з патентованих лікарських засобів)

CRF - Case Report Form (індивідуальна реєстраційна форма)

CRO - Contract Research Organization (контрактна дослідна організація)

GCP - Good Clinical Practice (належна клінічна практика)

GMP - Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)

IB - Investigator's Brochure (брошура дослідника)

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)

IDMC - Independent Data-Monitoring Committee (комітет з незалежної оцінки результатів дослідження)

IEC - Independent Ethics Committee (незалежний етичний комітет)

IRB - Institutional Review Board (експертна рада медичного закладу)

QA - Quality Assurance (гарантія (забезпечення) якості)

QC - Quality Control (контроль якості)

SAE - Serious Adverse Event (серйозне побічне явище)

SOPs - Standard Operational Procedures (стандартні робочі методики)

WMA - World Medical Association (Всесвітня медична асоціація).

1. ТЕРМІНОЛОГІЯ

1.1 Побічна реакція на ліки *(Adverse Drug Reaction - ADR)*

У межах передреєстраційного клінічного дослідження нового лікарського засобу чи його вивчення за новими показниками, особливо у разі якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на ліки слід відносити всі негативні чи непередбачені реакції, пов'язані із введенням будь-якої дози лікарського засобу. Вираз "пов'язані із введенням лікарського засобу" означає, що існує хоча б мінімальна ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між лікарським засобом і негативним проявом (побічним явищем), тобто взаємозв'язок не можна виключити.

Щодо зареєстрованих лікарських засобів цей термін означає всі негативні чи непередбачені ефекти, пов'язані із введенням лікарського засобу у звичайних дозах, що використовуються для профілактики, діагностики чи лікування захворювань, або з метою впливу на фізіологічні функції (див. керівництво ICH "Оцінка даних щодо клінічної безпеки:

термінологія і стандарти для термінової звітності").

1.2 Побічне явище *(Adverse Event - AE)*

Будь-які несприятливі клінічні прояви, виявлені у хворого чи суб'єкта випробування, якому було введено лікарський засіб, незалежно від наявності причинно-наслідкового зв'язку з його застосуванням. Таким чином, побічним явищем може бути будь-який небажаний чи непередбачений симптом (включаючи патологічні зміни лабораторних показників), скарга чи захворювання, що в часі пов'язане із застосуванням лікарського (досліджуваного) препарату, незалежно від наявності причинного зв'язку з його застосуванням (див. керівництво ICH "Оцінка даних щодо клінічної безпеки: Термінологія і стандарти для термінової звітності").

1.3 Поправка (до протоколу) *(Amendment (to the protocol)*

Див. термін "поправка до протоколу".

1.4 Діючі регуляторні вимоги *(Applicable Regulatory Requirement(s)*

Будь-який(і) закон(и) і положення нормативних документів, що регулюють проведення клінічних випробувань досліджуваних препаратів.

1.5 Схвалення (експертної ради медичного закладу) *(Approval (in relation to Institutional Review Boards)*

Прийнятий експертною радою медичного закладу висновок, що підтверджує факт проведення експертизи клінічного випробування і є дозволом на його проведення в цьому медичному закладі згідно з інструкціями експертної ради медичного закладу, а також правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

1.6 Аудит *(Audit)*

Систематична й незалежна перевірка документації та діяльності залучених у проведення клінічного випробування сторін, що проводиться для підтвердження факту здійснення цієї діяльності, а також для оцінки відповідності процедур збору, обробки й подання даних вимогам протоколу дослідження, стандартних операційних процедур спонсора, належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

1.7 Сертифікат аудита *(Audit Certificate)*

Документ, складений аудитором на підтвердження факту проведення аудита.

1.8 Звіт про аудит *(Audit Report)*

Письмовий висновок про результати аудита, складений аудитором спонсора.

1.9 Документальний слід *(Audit Trail)*

Документація, що дозволяє відновити хід подій.

1.10 Сліпий/замаскований метод *(Blinding/Masking)*

Метод, при якому одній чи більше стороні, що бере участь у клінічному випробуванні, не відомо, яке лікування призначене. Простий сліпий метод передбачає непоінформованість суб'єктів дослідження про призначений їм вид лікування, в той час як подвійний сліпий метод, як правило, передбачає непоінформованість суб'єктів випробування, дослідників, осіб, що здійснюють моніторинг, і в деяких випадках - осіб, які виконують статистичну обробку даних.

1.11 Індивідуальна реєстраційна форма *(Case Report Form - CRF)*

Друкований, електронний чи оптичний документ, призначений для внесення в нього всієї інформації, що передбачена протоколом дослідження й підлягає передачі спонсору, щодо кожного суб'єкта випробування.

1.12 Клінічне випробування/дослідження *(Clinical Trial/Study)*

Будь-яке дослідження на людях - суб'єктах випробування, призначене для виявлення чи перевірки фармакологічних і/або інших фармакодинамічних властивостей досліджуваного(их) препарату(ів), його (їх)

впливу на клінічні прояви захворювання і/або для виявлення побічних реакцій, і/або для вивчення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, і проведене з метою підтвердження його (їх) безпеки та/чи ефективності. Терміни "клінічне випробування" і "клінічне дослідження" - синоніми.

1.13 Звіт про клінічне випробування/дослідження *(Clinical Trial/Study Report)*

Наведені в письмовій формі результати випробування/дослідження на людині будь-якого терапевтичного, профілактичного чи діагностичного засобу. Звіт містить опис клінічних і статистичних методів, а також наведені. в наочній формі результати аналізу даних дослідження (див. керівництво ICH "Структура та зміст звіту про клінічне випробування").

1.14 Препарат порівняння *(Comparator (Product)*

Досліджуваний препарат або препарат, що перебуває на ринку, тобто активний контроль, або плацебо, використовувані для порівняння в межах клінічного випробування.

1.15 Відповідність (щодо клінічних випробувань) *(Compliance (in relating to trials)*

Точне дотримання всіх вимог, пов'язаних із клінічним випробуванням, вимог належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

1.16 Конфіденційність *(Confidentiality)*

Збереження в таємниці від неуповноважених осіб інформації, що належить спонсорові чи дозволяє встановити особистість суб'єкта випробування.

1.17 Договір *(Contract)*

Письмова, датована й підписана угода між двома чи більше сторонами, що визначає будь-які домовленості щодо розподілу обсягу робіт і обов'язків, а також, якщо доречно, фінансових питань. Основою договору може бути протокол дослідження.

1.18 Координаційний комітет *(Coordinating Committee)*

Комітет, який може бути організований спонсором для координації проведення багатоцентрового клінічного випробування.

1.19 Дослідник-координатор *(Coordinating Investigator)*

Дослідник, який відповідає за координацію діяльності дослідників у різних центрах, що беруть участь у багатоцентровому клінічному випробуванні.

1.20 Контрактна дослідницька організація *(Contract Research Organization - CRO)*

Фізична особа чи організація (комерційна, науково-дослідна чи інша), яка в межах договору зі спонсором виконує один чи більше його обов'язків або одну чи більше функцію, пов'язані з проведенням клінічного випробування.

1.21 Прямий доступ *(Direct Access)*

Дозвіл на вивчення, аналіз, перевірку та копіювання будь-яких записів і звітів, необхідних для оцінки клінічного випробування. Всі особи, які мають право прямого доступу (наприклад, національні чи зарубіжні регуляторні уповноважені органи, особи, що здійснюють моніторинг, і аудитори спонсора), мають вживати оптимальних заходів обережності для дотримання нормативних вимог щодо збереження анонімності суб'єктів випробування та конфіденційності інформації, що належить спонсору.

1.22 Документація *(Documentation)*

Усі записи в будь-якій формі (наприклад, записи на паперових, електронних, магнітних або оптичних носіях, сканограми, рентгенівські плівки, електрокардіограми тощо), які описують або реєструють методи, проведення та/чи результати клінічного випробування, фактори, що вплинули на випробування, і виконані дії.

1.23 Основні документи *(Essential Documents)*

Документи, які разом або окремо дозволяють оцінити проведення дослідження та якість отриманих даних (див. розділ 8 "Основні документи для проведення клінічного випробування").

1.24 Належна клінічна практика *(Good Clinical Practice - GCP)*

Стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудита і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їх результатів. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров'я суб'єктів дослідження, а також дотримання конфіденційності щодо них.

1.25 Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (комітет з оцінки результатів і безпеки дослідження, комітет з моніторингу дослідження, комітет з оцінки результатів дослідження) *(Independent Data-Monitoring Committee - IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*

Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження, що може бути організований спонсором для періодичного розгляду ходу клінічного випробування, даних щодо безпеки лікарського засобу, основних показників його ефективності, а також для підготовки рекомендацій для спонсора щодо продовження, зміни чи припинення випробування.

1.26 Незаінтересований свідок *(Impartial Witness)*

Фізична особа, непричетна до проведення клінічного випробування, на яку не можуть чинити тиску учасники клінічного випробування, і яка у разі якщо суб'єкт випробування чи його законний представник не вміють або не можуть читати, присутня під час отримання інформованої згоди й зачитує текст форми згоди та іншу інформацію, надану суб'єкту випробування.

1.27 Незалежний етичний комітет *(Independent Ethics Committee - IEC)*

Незалежний орган (експертна рада чи комітет, що діє на рівні медичного закладу, регіону, країни чи співтовариства держав), до складу якого входять медичні наукові фахівці та представники інших спеціальностей, і який відповідає за забезпечення прав, безпеки і благополуччя суб'єктів випробування; за надання суспільству відповідних гарантій, у тому числі шляхом розгляду й схвалення/ухвалення позитивного рішення щодо протоколу випробування, відповідності дослідників, матеріально-технічного забезпечення медичного закладу, а також методів і засобів отримання від суб'єктів випробування інформованої згоди та її документального оформлення.

Хоча правовий статус, склад, функції, діяльність незалежного етичного комітету, а також регуляторні вимоги щодо нього можуть відрізнятися в різних країнах, однак вони не повинні суперечити положенням належної клінічної практики, викладеному у цьому керівництві.

1.28 Інформована згода *(Informed Consent)*

Процедура, за допомогою якої суб'єкт добровільно підтверджує свою згоду на участь у певному клінічному випробуванні після ознайомлення з усіма особливостями дослідження, які можуть вплинути на його рішення. Інформована згода документально оформляється за допомогою підписання і датування форми згоди.

1.29 Інспекція *(Inspection)*

Офіційна перевірка представником регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) документів, матеріально-технічних засобів, записів, а також інших матеріалів, які розглядаються представником уповноваженого органу як ті, що стосуються клінічного випробування, і які можуть перебувати в медичному закладі, у спонсора та/чи в контрактній дослідницькій організації, а також в інших закладах на розсуд регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

1.30 Медичний заклад *(Institution (medical)*

Будь-яке приватне або державне підприємство чи відомство, чи медичний (у тому числі стоматологічний) заклад, у якому проводиться клінічне випробування.

1.31 Експертна рада медичного закладу (експертна рада) *(Institutional Review Board - IRB)*

Незалежний орган, до складу якого входять медичні та наукові фахівці, а також представники інших спеціальностей, який відповідає за забезпечення прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування, в тому числі шляхом розгляду, схвалення і перегляду протоколу дослідження і поправок до нього, а також методів і засобів отримання від суб'єктів випробування інформованої згоди та його документального оформлення.

1.32 Проміжний звіт про клінічне випробування/дослідження *(Interim Clinical Trial/Study Report)*

Звіт про проміжні результати та їх оцінку, оснований на аналізі, проведеному в ході клінічного випробування.

1.33 Досліджуваний препарат *(Investigation Product)*

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

1.34 Дослідник *(Investigator)*

Фізична особа, яка несе відповідальність за проведення клінічного випробування в медичному закладі. Якщо випробування проводиться колективом співробітників медичного закладу, дослідником (відповідальним дослідником) є керівник колективу. Див. також термін "субдослідник".

1.35 Дослідник/медичний заклад *(Investigator/Institution)*

Термін, що означає "дослідник і/чи медичний заклад залежно від діючих регуляторних вимог".

1.36 Брошура дослідника *(Investigator's Brochure - IB)*

Реферативний виклад результатів клінічного і доклінічного вивчення лікарського засобу, значимих для його дослідження на людині (див. розділ 7 "Брошура дослідника").

1.37 Законний представник *(Legally Acceptable Representative)*

Фізична чи юридична особа чи інша організація, що має законне право дати від імені потенційного суб'єкта випробування згоду на участь у клінічному дослідженні.

1.38 Моніторинг *(Monitoring)*

Процедура нагляду за ходом клінічного випробування і забезпеченням його проведення, за збором даних і поданням результатів дослідження згідно з протоколом, стандартними операційними процедурами, належною клінічною практикою і діючими регуляторними вимогами.

1.39 Звіт щодо моніторингу *(Monitoring Report)*

Письмовий звіт монітора спонсору про кожний візит на клінічну базу і/чи переговори/переписку відповідно до стандартних операційних процедур спонсора.

1.40 Багатоцентрове клінічне випробування *(Multicentre Trial)*

Клінічне випробування, що проводиться за єдиним протоколом більше ніж на одній клінічній базі й, отже, більше ніж одним дослідником.

1.41 Неклінічне дослідження (доклінічне дослідження) *(Nonclinical Study)*

Біомедичні дослідження, що не включають експериментів на людині.

1.42 Рішення незалежного етичного комітету *(Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)*

Висновок і/або рекомендації незалежного етичного комітету.

1.43 Вихідний (первинний) медичний документ *(Original Medical Record)*

Див. термін "первинні документи".

1.44 Протокол *(Protocol)*

Документ, що описує завдання, дизайн, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Крім того, протокол звичайно містить отримані раніше дані й обґрунтування дослідження, однак ці розділи можуть бути наведені в інших документах, на які робляться посилання у протоколі випробування. У межах цього керівництва ICH GCP термін "протокол" означає як сам протокол, так і поправки до нього.

1.45 Поправка до протоколу *(Protocol Amendment)*

Письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу.

1.46 Забезпечення якості *(Quality Assurance - QA)*

Комплекс планомірних і систематичних заходів, передбачених для забезпечення дотримання правил належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог у ході проведення клінічного випробування, збору даних, документального оформлення (записів) і подання результатів дослідження.

1.47 Контроль якості *(Quality Control - QC)*

Методи і заходи, що є частиною системи забезпечення якості та використовуються для перевірки якості діяльності, здійснюваної в межах випробування.

1.48 Рандомізація *(Randomization)*

Процес розподілу суб'єктів випробування за основними і контрольними групами випадково, що дозволяє звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість.

1.49 Регуляторні уповноважені органи *(Regulatory Authorities)*

Органи, що мають право здійснювати регуляторні функції. У межах цього керівництва ICH GCP термін "регуляторні уповноважені органи" означає регуляторні органи, уповноважені розглядати надані їм клінічні дані, а також проводити інспекції (див. пункт 1.29). Іноді їх називають компетентними уповноваженими органами.

1.50 Серйозне побічне явище чи серйозна побічна реакція на ліки

(Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)

Будь-який несприятливий клінічний прояв, незалежно від доз лікарського засобу:

• призводить до смерті;

• становить загрозу для життя;

• потребує госпіталізації чи її продовження;

• призводить до стійкої чи вираженої непрацездатності/інвалідності;

• є вродженою аномалією/вадою розвитку

(див. керівництво ICH "Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності").

1.51 Первинні дані *(Source Data)*

Уся необхідна для відтворення картини клінічного випробування та його оцінки інформація, що міститься у вихідних записах чи їх засвідчених копіях, які відображають результати клінічного обстеження, спостереження чи інших дій у межах дослідження. Первинні дані містяться в первинних документах (оригіналах або їх засвідчених копіях).

1.52 Первинні документи *(Source Documents)*

Дійсні документи, дані й записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні картки, лабораторні записи, службові записки, щоденники суб'єктів або контрольні таблиці для оцінки, журнали видачі медикаментів, роздруківки приладів, верифіковані й засвідчені копії чи розшифрування фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи,

записи, що зберігаються в аптеці, лабораторії та відділенні інструментальної діагностики, які,. беруть участь у клінічному випробуванні).

1.53 Спонсор *(Sponsor)*

Фізична особа, компанія, установа чи організація, що приймає рішення про початок клінічного випробування і несе відповідальність за його організацію, контроль і/чи фінансування.

1.54 Спонсор-дослідник *(Sponsor-Investigator)*

Особа, що одноосібне чи у співробітництві з іншими особами організовує і проводить клінічне випробування, під безпосереднім керівництвом якої досліджуваний препарат вводиться чи видається суб'єкту випробування, або приймається останнім. Цей термін поширюється лише на фізичних осіб (не стосується компаній чи відомств). Обов'язки спонсора-дослідника включають як обов'язки спонсора; так і обов'язки дослідника.

1.55 Стандартні операційні процедури (СОП) *(Standard Operating Procedures - SOPs)*

Докладні письмові інструкції, що забезпечують однаковість виконання певних функцій.

1.56 Субдослідник *(Subinvestigator)*

Будь-який член дослідницького колективу (наприклад, інтерн, ординатор, науковий співробітник), що перебуває в підпорядкуванні у дослідника й уповноважений ним для виконання процедур клінічного випробування та/чи прийняття відповідальних рішень. Див. також термін "дослідник".

1.57 Суб'єкт/суб'єкт випробування/досліджуваний *(Subject/Trial Subject)*

Особа, яка бере участь у клінічному випробуванні, що або приймає досліджуваний препарат, або включається у групу контролю.

1.58 Ідентифікаційний код суб'єкта *(Subject identification Code)*

Унікальний ідентифікатор, що присвоюється дослідником кожному суб'єкту випробування для забезпечення його анонімності та використовується замість прізвища у звітах про побічні явища і/чи інших звітах щодо випробування.

1.59 Місце випробування (клінічна база) *(Trial Site)*

Місце(я), де виконується діяльність, що пов'язана з безпосереднім проведенням клінічного випробування.

1.60 Непередбачена побічна реакція на ліки *(Unexpected Adverce Drug Reaction)*

Побічна реакція, характер або тяжкість якої не відповідає наявній інформації про препарат (наприклад, брошурі дослідника у разі незареєстрованого досліджуваного препарату чи листку-вкладишу, інструкції з медичного застосування і стислій характеристиці у разі зареєстрованого лікарського засобу) (див. керівництво ICH "Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності").

1.61 Вразливі суб'єкти *(Vulnerable Subjects)*

Особи, чия добровільна згода на участь у клінічному випробуванні може бути результатом їх надмірної заінтересованості, пов'язаної з обґрунтованими чи необґрунтованими уявленнями про переваги участі в дослідженні чи про санкції з боку керівництва у разі відмови від участі. До вразливих суб'єктів належать, зокрема, представники підлеглої ланки ієрархічних організацій: учні вищих і середніх медичних (у тому числі тих, що спеціалізуються в галузі стоматології) і фармацевтичних навчальних закладів, персонал клінік і лабораторій, співробітники фармацевтичних компаній, а також службовці збройних сил і ув'язнені. Крім того, до вразливих, суб'єктів належать пацієнти з невиліковними захворюваннями, особи, які проживають у будинках пристарілих, безробітні та малозабезпечені, пацієнти, які перебувають у стані, що потребує невідкладної медичної допомоги, представники національних меншостей, бездомні, бродяги, біженці, неповнолітні, а також особи, не здатні дати інформовану згоду.

1.62 Благополуччя (суб'єктів випробування) *(Well-being (of the trial subjects)*

Фізичне і психічне благополуччя суб'єктів, які беруть участь у клінічних випробуваннях

1.63 Завірена копія

Копія (незалежно від типу носія, що використовується) оригінального запису, яка була завірена (наприклад, підписана та датована або була створена за допомогою валідованого процесу) стосовно відповідності інформації, включаючи дані, що описують суть (контекст), зміст та структуру, як в оригіналі.

(розділ 1 доповнено пунктом 1.63 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

1.64 План моніторингу

Документ, що описує стратегію, методи, обов'язки та вимоги щодо моніторингу дослідження.

(розділ 1 доповнено пунктом 1.64 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

1.65 Валідація комп'ютеризованих систем

Процес встановлення та документування, того що визначені вимоги до комп'ютеризованої системи можуть бути послідовно виконані від проектування до виведення з експлуатації системи або переходу на

нову систему. Підхід до валідації повинен базуватися на оцінці ризику, яка враховує передбачуване використання системи та потенціал системи для впливу на захист суб'єктів дослідження та надійність (достовірність) результатів випробувань.

(розділ 1 доповнено пунктом 1.65 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

2. ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

2.1 Клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики. і діючими регуляторними вимогами.

2.2 До початку клінічного випробування має бути проведена оцінка співвідношення ризику, що передбачається, і незручностей з очікуваною користю для суб'єкта випробування та суспільства. Клінічне випробування може бути почате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

2.3 Права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші - від інтересів науки і суспільства.

2.4 Наявних даних доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату має бути достатньо для обґрунтування клінічного випробування, що планується.

2.5 Клінічне випробування має бути науково обґрунтоване, докладно і чітко описане у протоколі.

2.6 Випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримане схвалення/позитивне рішення експертної ради медичного закладу/незалежного етичного комітету.

2.7 Лише кваліфікований лікар або стоматолог може взяти на себе відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру.

2.8 Усі особи, що беруть участь у проведенні клінічного випробування, повинні мати освіту, професійну підготовку й досвід, що відповідають виконуваним функціям.

2.9 До включення суб'єкта у клінічне випробування необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.

2.10 Реєструвати, обробляти і зберігати всю інформацію, що отримують в ході клінічного випробування, слід таким чином, щоб забезпечити коректне подання, інтерпретацію та верифікацію даних.

Цей принцип поширюється на всі записи, зазначені у цьому Керівництві, незалежно від типу використовуваного носія.

(пункт 2.10 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

2.11 Необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють установити особистість суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя та конфіденційність згідно з відповідними регуляторними вимогами.

2.12 Виробництво й зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними слід здійснювати відповідно до правил належної виробничої практики (GMP). Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколу.

2.13 Слід використовувати систему процедур, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах.

У центрі уваги таких систем мають бути аспекти клінічного випробування, що необхідні для забезпечення захисту суб'єктів дослідження та надійності (достовірності) результатів випробування.

(пункт 2.13 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

3. ЕКСПЕРТНА РАДА МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ/НЕЗАЛЕЖНИЙ ЕТИЧНИЙ КОМІТЕТ

3.1. Обов'язки

3.1.1 Основним завданням експертної ради/незалежного етичного комітету є захист прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування. Особливу увагу слід приділяти тим випробуванням, учасниками яких можуть бути вразливі суб'єкти.

3.1.2 Експертна рада/незалежний етичний комітет має отримувати на розгляд такі документи:

протокол(и) випробування/поправку(и) до протоколу, форму(и) письмової інформованої згоди та її (їх) подальші редакції, які пропонує дослідник для використання при випробуванні, методики залучення суб'єктів (наприклад, рекламні оголошення) та інші надавані суб'єктам письмові матеріали, брошуру дослідника (ІВ), наявну інформацію щодо безпеки, інформацію про виплати й. компенсації суб'єктам, *curriculum vitae* дослідника на даний момент і/чи іншу документацію, що підтверджує його кваліфікацію, а

також будь-які інші документи, що можуть знадобитися експертній раді/незалежному етичному комітету для виконання своїх обов'язків.

Експертна рада/незалежний етичний комітет має обов'язок розглянути питання про проведення клінічного випробування в оптимальний термін і дати висновок у письмовому вигляді, однозначно зазначаючи назву дослідження, розглянуті документи й дату одного із можливих рішень:

• схвалення/позитивного рішення;

• вимоги про внесення змін для отримання схвалення/позитивного рішення;

• відмови у схваленні/негативного рішення;

• скасування/призупинення даного раніше схвалення/позитивного рішення.

3.1.3 Експертна рада/незалежний етичний комітет має оцінити кваліфікацію дослідника на підставі його *curriculum vitae* на дійсний момент і/чи іншої необхідної документації, отриманої за запитом експертної ради/незалежного етичного комітету.

3.1.4 У процесі дослідження експертна рада/незалежний етичний комітет має періодично розглядати документацію з частотою, що залежить від ступеня ризику, якому піддаються суб'єкти випробування, але не рідше одного разу на рік.

3.1.5 Експертна рада/незалежний етичний комітет може вимагати, щоб суб'єктам випробування, крім інформації, зазначеної в п. 4.8.10, були надані додаткові дані про дослідження, якщо на думку експертної ради/незалежного етичного комітету це необхідно для захисту прав, безпеки та/чи благополуччя суб'єктів.

3.1.6 Якщо згоду на участь суб'єкта в нетерапевтичному випробуванні дає його законний представник (див. п. 4.8.12 і 4.8.14), експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що в наданому протоколі та/чи іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження і ця документація відповідає відповідним регуляторним вимогам до подібних клінічних випробувань.

3.1.7 Якщо в протоколі зазначено про неможливість отримання згоди на участь у дослідженні в суб'єкта випробування чи його законного представника (див. п. 4.8.15) до моменту включення суб'єкта в дослідження (наприклад, терапія станів, що потребують невідкладної медичної допомоги), експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що в наданому протоколі та/чи іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження і ця документація відповідає відповідним регуляторним вимогам до таких клінічних випробувань.

3.1.8 Експертна рада/незалежний етичний комітет має розглядати порядок і суми виплат суб'єктам випробування, щоб переконатися у відсутності як необґрунтованої заінтересованості, так і примусу суб'єктів. Суми виплат мають бути пропорційні тривалості участі суб'єкта у випробуванні й не можуть повністю залежати від того, чи брав суб'єкт участь у дослідженні протягом усього встановленого протоколом терміну.

3.1.9 Експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що інформація щодо матеріальної винагороди суб'єктів, включаючи методи, суми й порядок виплат, повністю відображена у формі письмової інформованої згоди та/чи іншій письмовій інформації, що надається суб'єктам. Необхідно зазначити, на яких етапах дослідження будуть проводитися виплати, і навести їх суми.

3.2. Склад, функції та діяльність

3.2.1 До експертної ради/незалежного етичного комітету має входити достатня кількість осіб, які мають необхідний сумарний досвід і кваліфікацію для експертної оцінки наукових, медичних і етичних аспектів планованого випробування. Рекомендується включення до складу експертної ради/незалежного етичного комітету:

а) принаймні, п'яти членів;

б) принаймні, одного члена, який не є науковцем;

в) принаймні, одного члена, який не є співробітником медичного закладу/місця випробування.

Лише члени експертної ради/незалежного етичного комітету, що не залежать від дослідника або спонсора випробування, можуть брати участь у голосуванні при ухваленні рішення щодо цього дослідження.

Експертна рада/незалежний етичний комітет має вести список своїх членів із зазначенням їх кваліфікації.

3.2.2 Експертна рада/незалежний етичний комітет має здійснювати свої функції відповідно до письмових стандартних операційних процедур, вести письмові протоколи в ході своєї діяльності й протоколювати свої засідання. Його діяльність повинна відповідати правилам належної клінічної практики і діючим регуляторним вимогам.

3.2.3 На своїх офіційних засіданнях експертна рада/незалежний етичний комітет має приймати рішення за наявності кворуму, визначеного у відповідній стандартній процедурі.

3.2.4 Лише ті члени експертної ради/незалежного етичного комітету, які беруть участь у розгляді та обговоренні, можуть брати участь у голосуванні/висловлювати свої думки та/чи давати рекомендації.

3.2.5 Дослідник може надавати інформацію щодо будь-яких аспектів випробування, однак він не повинен брати участь ні в дебатах експертної ради/незалежного етичного комітету, ні в голосуванні/ухваленні рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

3.2.6 Експертна рада/незалежний етичний комітет може звертатися за допомогою до незалежних експертів щодо спеціальних питань.

3.3 Процедури

Експертна рада/незалежний етичний комітет має розробити, документально оформити і дотримуватися стандартних операційних процедур, які мають включати:

3.3.1 Склад експертної ради/незалежного етичного комітету (прізвища і кваліфікацію осіб, які входять до нього) із зазначенням уповноваженого органу, що його заснував.

3.3.2 Складання графіка засідань, оповіщення про них членів і проведення засідань.

3.3.3 Первинний і повторний розгляд документації щодо випробування.

3.3.4 Визначення періодичності розгляду документації щодо дослідження за необхідності.

3.3.5 Розгляд за спрощеною процедурою та схвалення/ухвалення позитивного рішення щодо незначного(их) зміни (змін) у ході дослідження, раніше схваленого експертною радою/незалежним етичним комітетом.

3.3.6 Зазначення того, що жоден суб'єкт не може бути включений у випробування раніше, ніж експертна рада/незалежний етичний комітет видасть письмове схвалення/позитивне рішення щодо клінічного випробування.

3.3.7 Зазначення щодо неприпустимості відхилень від протоколу чи його змін без попереднього письмового схвалення/позитивного рішення щодо відповідних поправок експертною радою/незалежним етичним комітетом, за винятком тих випадків, коли зміни спрямовані на усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування, або коли вони стосуються лише адміністративних і матеріально-технічних аспектів дослідження (наприклад, заміна монітора(ів), зміна номера(ів) телефону) (див. п. 4.5.2)

3.3.8 Зазначення того, що дослідник повинен вчасно повідомляти експертну раду/незалежний етичний комітет про такі події:

а) про відхилення від протоколу чи зміни протоколу з метою усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування (див. п. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

б) про обставини, що підвищують ступінь ризику для суб'єктів і/чи істотно впливають на проведення клінічного випробування (див. п. 4.10.2);

в) про всі серйозні й непередбачені побічні реакції на ліки;

г) про появу нових даних, які можуть свідчити про несприятливий вплив на безпеку суб'єктів випробування або вплинути на хід дослідження в цілому.

3.3.9 Зазначення того, що експертна рада/незалежний етичний комітет має вчасно в письмовому вигляді повідомити дослідника/медичний заклад:

а) про свої рішення/висновки щодо випробування;

б) про причини цих рішень/висновків;

в) про процедури оскарження цих рішень/висновків.

3.4 Документи

Експертна рада/незалежний етичний комітет має зберігати всі документи, що стосуються дослідження (наприклад, письмові стандартні операційні процедури, списки членів із зазначенням роду діяльності та місця роботи, подані на розгляд документи, протоколи засідань і кореспонденцію) протягом, принаймні, трьох років після завершення дослідження і надавати їх на вимогу регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

Дослідники, спонсори, регуляторні уповноважені органи можуть запросити в експертної ради/незалежного етичного комітету його письмові стандартні операційні процедури і списки його членів.

4. ДОСЛІДНИК

4.1 Кваліфікація та обов'язки дослідника

4.1.1 Дослідник(и) повинен (повинні) мати освіту, професійну підготовку та досвід, що дозволяють йому (їм) взяти на себе відповідальність за належне проведення клінічного випробування. Дослідник повинен

мати кваліфікацію, що відповідає діючим регуляторним вимогам і підтверджується його *curriculum vitae* на дійсний момент і/чи іншими необхідними документами, що пред'являються на вимогу спонсора, експертної ради/незалежного етичного комітету і/чи регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

4.1.2 Дослідник повинен уважно ознайомитися зі способом належного застосування досліджуваного(их) препарату(ів) відповідно до протоколу, поточної редакції брошури дослідника, інформації про препарат та інших джерел інформації, отриманих від спонсора.

4.1.3 Дослідник повинен знати й дотримуватися правил належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

4.1.4 Дослідник/медичний заклад не повинні перешкоджати проведенню моніторингу й аудита спонсором, а також інспекції з боку відповідного(их) регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

4.1.5 Дослідник повинен вести список відповідних кваліфікованих співробітників, яким він передає важливі обов'язки, пов'язані із проведенням випробування.

4.2 Можливості дослідника

4.2.1 Дослідник повинен мати можливість довести (наприклад, на підставі ретроспективних даних) свою здатність набрати протягом встановленого терміну необхідну кількість суб'єктів, які відповідають критеріям відбору.

4.2.2 Дослідник повинен мати достатньо часу, щоб належним чином провести і завершити дослідження протягом встановленого терміну.

4.2.3 Дослідник повинен мати у своєму розпорядженні достатню кількість кваліфікованих співробітників і відповідні матеріально-технічні засоби протягом усього передбачуваного терміну дослідження для проведення його належним чином і безпечно.

4.2.4 Дослідник має гарантувати, що весь персонал, який бере участь у випробуванні, ознайомлений із протоколом, інформацією про. досліджуваний(і) препарат(и), а також зі своїми функціями й обов'язками у випробуванні.

4.2.5 Дослідник несе відповідальність за контроль будь-якої особи або сторони, якій він делегує обов'язки в рамках дослідження, що виконуються в місці випробування.

(пункт 4.2 доповнено пунктом 4.2.5 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

4.2.6 Якщо дослідник / медичний заклад вдаються до послуг будь-якої зі сторін для виконання пов'язаних з клінічним випробуванням обов'язків чи функцій, то вони повинні забезпечити наявність у цієї сторони кваліфікації для виконання цих обов'язків чи функцій та повинні впровадити процедури для забезпечення достовірності виконання цих обов'язків чи функцій і будь-яких даних, що отримуються.

(пункт 4.2 доповнено пунктом 4.2.6 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

4.3 Медична допомога суб'єктам випробування

4.3.1 Кваліфікований лікар (або стоматолог), що є дослідником або субдослідником, повинен відповідати за всі рішення з питань щодо надання відповідної медичної допомоги у межах дослідження.

4.3.2 Протягом і після закінчення участі суб'єкта у випробуванні дослідник/медичний заклад повинні забезпечити надання суб'єкту необхідної медичної допомоги у разі будь-яких виявлених у ході дослідження негативних проявів, включаючи клінічно значимі зміни лабораторних показників. Дослідник/медичний заклад зобов'язані повідомити суб'єкта про необхідність лікування інтеркурентного(их) захворювання(нь), виявленого(их) у ході випробування.

4.3.3 Досліднику рекомендується повідомити участкового лікаря (лікуючого лікаря) про участь суб'єкта у випробуванні, якщо суб'єкт перебуває під наглядом цього лікаря і не заперечує проти повідомлення. останнього.

4.3.4 Хоча суб'єкт випробування і не зобов'язаний повідомляти про причини, що спонукали його достроково перервати участь у випробуванні, дослідник повинен спробувати з'ясувати ці причини, не порушуючи при цьому прав суб'єкта.

4.4 Контакти з експертною радою/незалежним етичним комітетом

4.4.1 Дослідник/медичний заклад можуть починати випробування лише після того, як експертна рада/незалежний етичний комітет дасть письмове схвалення/позитивне рішення із зазначенням дати щодо протоколу випробування, форми письмової інформованої згоди, її нових редакцій, методик залучення суб'єктів до участі в дослідженні (наприклад, рекламні оголошення) та іншої письмової інформації, призначеної для суб'єктів випробування.

4.4.2 Разом з іншими документами дослідник/медичний заклад повинні надати експертній раді/незалежному етичному комітету копію брошури дослідника в поточній редакції. Якщо брошура дослідника актуалізується в процесі випробування, дослідник/медичний заклад повинні надати експертній раді/незалежному етичному комітету примірник брошури дослідника в новій редакції.

4.4.3 Під час проведення дослідження дослідник/медичний заклад повинні надавати експертній раді/незалежному етичному комітету всі документи, що підлягають розгляду.

4.5 Дотримання протоколу

4.5.1 Дослідник/медичний заклад повинні проводити випробування відповідно до протоколу, погодженого зі спонсором і, за необхідності, з регуляторним(и) уповноваженим(и) органом(ами) і схваленого експертною радою/незалежним етичним комітетом. Дослідник/медичний заклад і спонсор на підтвердження досягнутої домовленості підписують протокол або окремий договір.

4.5.2 Дослідник не повинен допускати ніяких відхилень від протоколу чи вносити в нього зміни без згоди спонсора і без попереднього розгляду та документально оформленого схвалення/позитивного рішення щодо поправки експертної ради/незалежного етичного комітету, крім випадків, коли необхідно усунути безпосередню небезпеку, що загрожує суб'єктам випробування, або коли зміни стосуються лише матеріально-технічних чи адміністративних аспектів дослідження (наприклад, заміна монітора(ів), зміна номера(ів) телефону).

4.5.3 Дослідник або призначена ним особа зобов'язані реєструвати і пояснювати будь-яке відхилення від затвердженого протоколу.

4.5.4 Дослідник може відхилитися від протоколу або внести в нього зміни для усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування, без попереднього схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету. У найкоротший термін опис допущеного відхилення чи зміни,, їх причини й, за необхідності, пропонована(і) поправка(и) до протоколу повинні бути надані:

а) експертній раді/незалежному етичному комітету для розгляду і схвалення/позитивного рішення;

б) спонсору для узгодження;

в) регуляторному(им) уповноваженому(им) органу(ам), якщо потрібно.

4.6 Досліджуваний(і) препарат(и)

4.6.1 Відповідальність за облік досліджуваного(их) препарату(ів) на місці(ях) випробування покладається на дослідника/медичний заклад.

4.6.2 Якщо це дозволено/необхідно, дослідник/медичний заклад можуть/повинні передати деякі чи всі обов'язки щодо обліку досліджуваного(их) препарату(ів) на місці(ях) випробування відповідному фармацевту чи іншій особі, що перебуває під контролем дослідника/медичного закладу.

4.6.3 Дослідник/медичний заклад і/або фармацевт чи інша відповідна особа, призначена дослідником/медичним закладом, повинні вести документи про доставку препарату(ів) на місце випробування, його (їх) інвентаризацію на місці, використання кожним суб'єктом і повернення спонсорові чи інші способи ліквідації невикористаного(их) препарату (ів). У цих документах мають бути зазначені дати, кількості, номери партій/серій, дати закінчення терміну придатності (якщо застосовно) та унікальні числові коди, присвоєні досліджуваному (им) препарату (ам) і суб'єктам випробування. Дослідники зобов'язані вести записи, які документально підтверджують, що суб'єкти отримують досліджуваний препарат у передбачених протоколом дозах, і які повністю враховують кількість досліджуваного(их) препарату(ів), отриману від спонсора.

4.6.4 Досліджуваний, препарат необхідно зберігати згідно з інструкціями спонсора (див. п. 5.13.2 і 5.14.3) і відповідними регуляторними вимогами.

4.6.5 Дослідник повинен забезпечити використання досліджуваного(их) препарату(ів) лише відповідно до схваленого протоколу.

4.6.6 Дослідник або особа, призначена дослідником/медичним закладом, повинні пояснити правила прийому досліджуваного(их) препарату(ів) кожному суб'єкту випробування і перевіряти через певні проміжки часу (залежно від характеру дослідження) належне дотримання кожним суб'єктом цих правил.

4.7 Процедури рандомізації та розкриття коду

Дослідник повинен дотримуватися процедури рандомізації в ході дослідження, якщо така передбачена, і забезпечувати, щоб розкриття коду здійснювалося лише згідно з протоколом. Якщо випробування проводиться сліпим методом, дослідник повинен негайно зареєструвати й пояснити спонсорові будь-яке передчасне розкриття коду досліджуваного(их) (наприклад, випадкове розкриття коду чи розкриття коду у зв'язку із серйозним побічним явищем).

4.8 Інформована згода суб'єктів випробування

4.8.1 При отриманні та документальному оформленні інформованої згоди дослідник повинен дотримуватися діючих регуляторних вимог, правил належної клінічної практики і етичних принципів Гельсінської декларації. Перед початком випробування дослідник повинен мати письмове схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету форми письмової інформованої згоди та будь-якої іншої письмової інформації, що надається суб'єктам випробування.

4.8.2 Форму письмової інформованої згоди та іншу письмову інформацію, що надається суб'єктам, слід переглядати з появою нової важливої інформації, здатної вплинути на згоду суб'єктів. Нові редакції форми письмової інформованої згоди і письмової інформації можна застосовувати після попередньої оцінки і схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні бути вчасно ознайомлені з новою інформацією, здатною вплинути на бажання суб'єкта продовжити участь у випробуванні. Факт повідомлення цієї інформації має бути документально підтвердженим.

4.8.3 Ні дослідник, ні співробітники, які беруть участь у випробуванні, не повинні чинити тиску на суб'єкта або викликати в нього необґрунтовану заінтересованість в участі чи продовженні участі у випробуванні.

4.8.4 Ні усна, ні письмова інформація про випробування, включаючи форму письмової інформованої згоди, не повинні містити будь-якого формулювання, що прямо змушує суб'єкта чи законного представника суб'єкта відмовитися від своїх законних прав або допускає подібне тлумачення. Вони також не повинні містити заяв, що звільняють дослідника, медичний заклад, спонсора чи його представників від відповідальності за допущену халатність, або формулювань, що дозволяють подібну інтерпретацію.

4.8.5 Дослідник або призначена дослідником особа повинні повною мірою проінформувати суб'єкта або, якщо суб'єкт не здатний дати інформовану згоду, законного представника суб'єкта про всі значимі аспекти випробування, у тому числі ознайомити його з письмовими інформаційними матеріалами і схваленням/позитивним рішенням експертної ради/незалежного етичного комітету.

4.8.6 Усна інформація та письмові інформаційні матеріали про дослідження, включаючи форму письмової інформованої згоди, за можливістю не повинні містити спеціальних термінів і мають бути зрозумілими суб'єкту чи законному представнику суб'єкта й, у разі потреби, незаінтересованому свідку.

4.8.7 Дослідник або призначена дослідником особа до отримання інформованої згоди повинні дати суб'єкту чи законному представнику суб'єкта достатній час для ухвалення рішення про участь у випробуванні й надати можливість зробити запит щодо інформації про подробиці випробування. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримати вичерпні відповіді на всі запитання про дослідження.

4.8.8 До включення суб'єкта у випробування він сам або його законний представник і особа, яка проводила роз'яснювальну бесіду, повинні підписати й датувати форму письмової інформованої згоди.

4.8.9 Якщо суб'єкт або його законний представник не вміють або не можуть читати, протягом всієї бесіди про інформовану згоду має бути присутній незаінтересований свідок. Після того як суб'єкту чи законному представнику суб'єкта прочитали й роз'яснили форму письмової інформованої згоди та інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єкту, суб'єкт або законний представник суб'єкта дають усну згоду на участь суб'єкта у випробуванні та, якщо спроможні, особисто підписують і датують форму інформованої згоди. Свідок також повинен підписати й особисто датувати форму письмової інформованої згоди; цим він підтверджує, що інформація, яка міститься в цьому документі й будь-яких інших письмових інформаційних матеріалах, була точно роз'яснена й, очевидно, зрозуміла суб'єкту чи законному представникові суб'єкта, і що згода на участь у дослідженні дана добровільно суб'єктом або законним представником суб'єкта.

4.8.10 У бесіді при отриманні інформованої згоди, у самій формі письмової інформованої згоди, а також у будь-яких інших письмових інформаційних матеріалах, що надаються суб'єктам, повинні бути пояснені такі питання:

а) дослідний характер випробування;

б) мета дослідження;

в) лікування в ході випробування та ймовірність розподілу в одну із груп дослідження;

г) процедури, що застосовуються в ході випробування, включаючи всі інвазивні процедури;

д) зобов'язання суб'єкта випробування;

е) аспекти випробування, що мають експериментальний характер;

ж) незручності для суб'єкта, а також об'єктивно передбачуваний ризик як для самого суб'єкта, так і для ембріона, плоду чи немовляти;

і) об'єктивно очікувана користь; якщо дослідження не має терапевтичної мети, необхідно сповістити про це суб'єкту;

к) альтернативні процедури чи курс(и) лікування, які можуть бути призначені суб'єкту, а також їх потенційні користь і ризик;

л) компенсація та/чи лікування, на які суб'єкт може розраховувати у разі нанесення йому шкоди в ході дослідження;

м) передбачуваний розмір виплат суб'єкту, якщо такі передбачені, пропорційно тривалості його участі в дослідженні;

н) передбачувані витрати суб'єкта, якщо такі очікуються, пов'язані з його участю в дослідженні;

п) участь у дослідженні добровільна, суб'єкт може відмовитися від участі в дослідженні чи вибути з нього в будь-який момент без будь-яких штрафів або втрати привілеїв суб'єкта;

р) монітор(и), аудитор(и), експертна рада/незалежний етичний комітет і регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и) отримають безпосередній доступ до записів у первинній медичній документації суб'єкта в обсязі, визначеному відповідними законами і правилами, для перевірки процедур і/або даних клінічного дослідження, не порушуючи при цьому анонімності суб'єкта випробування. Підписуючи форму письмової інформованої згоди, суб'єкт або законний представник суб'єкта дають дозвіл на такий доступ до цієї документації;

с) документація, що ідентифікує особистість суб'єкта, буде зберігатися в таємниці й не буде доступна громадськості в межах, установлених відповідними законами та/чи правилами. При публікації результатів дослідження анонімність суб'єкта буде збережена;

т) суб'єкт або законний представник суб'єкта будуть вчасно ознайомлені з новою інформацією, що може вплинути на бажання суб'єкта продовжити участь у дослідженні;

у) до якої особи чи осіб (з наданням списку) можна звернутися для отримання додаткової інформації про дослідження й права суб'єктів випробування, а також у разі нанесення шкоди суб'єкту в ході дослідження;

ф) можливі обставини і/чи причини, за якими участь суб'єкта у випробуванні може бути припинена;

х) передбачувана тривалість участі суб'єкта в дослідженні;

ц) приблизна кількість суб'єктів, які беруть участь у випробуванні.

4.8.11 До включення у випробування суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримати копію підписаної та датованої форми письмової інформованої згоди та інші письмові інформаційні матеріали, призначені для суб'єктів. Під час участі суб'єкта у випробуванні суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримувати копії датованих і підписаних актуалізованих версій форми інформованої згоди й копії будь-яких поправок до письмових інформаційних матеріалів, призначених для суб'єкта.

4.8.12 Якщо в клінічному випробуванні (терапевтичному або нетерапевтичному) беруть участь суб'єкти, які можуть бути включені в дослідження лише на підставі згоди їх законних представників (наприклад, неповнолітні діти чи пацієнти з вираженим слабоумством), суб'єкту повинна. бути надана доступна його розумінню інформація про дослідження, і, якщо суб'єкт спроможний, він повинен підписати й особисто датувати форму письмової інформованої згоди.

4.8.13 Крім випадків, описаних у п. 4.8.14, у нетерапевтичні дослідження (тобто, дослідження, які не передбачають безпосередньої терапевтичної користі для суб'єктів) слід включати лише тих суб'єктів, які особисто дають свою згоду, а також підписують і датують форму письмової інформованої згоди.

4.8.14 У нетерапевтичні дослідження можуть бути включені суб'єкти за згодою їх законних представників при дотриманні таких положень:

а) мета випробування потребує включення суб'єктів, стан яких не дозволяє їм особисто дати згоду на участь;

б) можливий ризик для суб'єктів невисокий;

в) негативний вплив на благополуччя суб'єктів зведено до мінімуму й незначний;

г) дослідження не є протизаконним;

д) для включення таких суб'єктів зроблено запит щодо схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету, і в такому письмовому схваленні/позитивному рішенні враховані ці аспекти.

Подібні випробування слід проводити на пацієнтах, які перебувають у стані або із захворюванням, що є показанням до застосування досліджуваного препарату (винятки можливі лише за наявності обґрунтування). У таких випробуваннях стан суб'єктів потребує особливо ретельного контролю, а їх участь у дослідженні має бути припинена, якщо вони відчувають невиправдані страждання.

4.8.15 Якщо суб'єкт перебуває в стані, що потребує невідкладної медичної допомоги, і в нього неможливо отримати згоду до включення в дослідження, вона повинна бути отримана у його законного представника, якщо останній присутній при цьому. Коли неможливо дістати попередню згоду суб'єкта і відсутній його законний представник, для включення суб'єкта в дослідження необхідно вжити заходів, передбачених протоколом і/або іншим документом, з документованим схваленням/позитивним рішенням

експертної ради/незалежного етичного комітету для захисту прав, безпеки й благополуччя суб'єкта, а також дотримання діючих регуляторних вимог. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні бути поінформовані про дослідження в найкоротший термін, і в них необхідно отримати згоду на продовження випробування та іншу згоду у разі потреби (див. п. 4.8.10).

4.9 Документи й звіти

4.9.0 Дослідник / медичний заклад повинен підтримувати (вести) адекватні та точні первинні документи та записи щодо клінічного випробування, що включають усі відповідні дані спостережень кожного досліджуваного в місці випробування. Первинні дані мають бути зрозумілими, розбірливими, оригінальними, достовірними та повними. Зміни в первинних даних повинні прослідковуватись, вони не повинні приховувати початковий запис та бути такими, щоб за необхідності їх можна було пояснити (наприклад, в разі аудиту випробування).

(пункт 4.9 доповнено пунктом 4.9.0 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

4.9.1 Дослідник має забезпечити точність, повноту, зручність читання і своєчасне надання спонсору даних в індивідуальних реєстраційних формах (CRFs) і всіх необхідних звітах.

4.9.2 Дані, наведені в індивідуальних реєстраційних формах, мають відповідати первинним документам, з яких вони перенесені, або відмінності повинні бути пояснені.

4.9.3 Будь-які зміни чи виправлення в індивідуальній реєстраційній формі мають дозволяти прочитати первинний запис (тобто, необхідно зберегти документальний слід); вони повинні бути підписані, датовані й, за необхідності, пояснені. Це стосується змін і виправлень в індивідуальній реєстраційній формі як на паперовому, так і на електронному носії (див. п. 5.18.4(р). Спонсори мають проінструктувати дослідника(ів) та/чи співробітників, які його представляють, про порядок внесення таких виправлень. У спонсорів мають бути письмові стандартні операційні процедури, виконання яких гарантує, що зміни чи виправлення в індивідуальних реєстраційних формах, зроблені його представниками, є необхідними й погодженими з дослідником. Дослідник повинен зберігати записи про ці зміни та виправлення.

4.9.4 Дослідник/медичний заклад повинні вести документи щодо випробування згідно з основними документами для проведення клінічного випробування (див. розділ 8 "Основні документи для проведення клінічного випробування") і обов'язково згідно з діючими регуляторними вимогами. Дослідник/медичний заклад мають вживати заходів, що запобігають випадковому чи передчасному знищенню цих документів.

4.9.5 Основні документи слід зберігати не менше 2 років після затвердження останньої заявки на реєстрацію в Україні чи відповідній державі, тобто, коли жодна із заявок не перебуває на розгляді й не планується нових заявок, або не "менше 2 років після офіційного припинення клінічної розробки досліджуваного препарату. Ці документи необхідно зберігати протягом тривалішого терміну, якщо це передбачається відповідними регуляторними вимогами чи договором зі спонсором. Спонсор зобов'язаний повідомити дослідника/медичний заклад про закінчення терміну зберігання документів (див. п. 5.5.12).

4.9.6 Фінансові аспекти дослідження мають бути відображені в договорі між спонсором і дослідником/медичним закладом.

4.9.7 На вимогу монітора, аудитора, експертної ради/незалежного етичного комітету чи регуляторного уповноваженого органу дослідник/медичний заклад мають забезпечити їм прямий доступ до всіх необхідних документів щодо дослідження.

4.10 Звіти про хід дослідження

4.10.1 Дослідник має надавати на розгляд експертній раді/незалежному етичному комітету стислі письмові звіти про хід дослідження щорічно або частіше на вимогу експертної ради/незалежного етичного комітету.

4.10.2 Дослідник повинен негайно надавати письмові звіти спонсорові, експертній раді/незалежному етичному комітету (див. п. 3.3.8) і, в разі потреби, медичному закладу про всі зміни, що істотно впливають на проведення випробування та/чи ті, що підвищують ризик для суб'єктів.

4.11 Складання звітів про безпеку

4.11.1 Слід негайно повідомляти спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих серйозних побічних явищ, які визначені в протоколі чи в іншому документі. (наприклад, у брошурі дослідника) як такі, що не потребують негайного повідомлення. Слідом за негайними звітами необхідно відразу надавати докладні письмові звіти. Негайний і подальший звіти мають ідентифікувати суб'єктів за їх індивідуальними числовими кодами, а не за прізвищами, особистими ідентифікаційними номерами і/чи адресами. Дослідник повинен дотримуватися також діючих регуляторних вимог щодо складання звітів про

непередбачені серйозні побічні реакції на ліки регуляторному(им) уповноваженому(им) органу(ам) і експертній раді/незалежному етичному комітету.

4.11.2 Відповідно до вимог щодо звітності та в строки, визначені спонсором у протоколі, необхідно повідомляти спонсора про побічні явища та/чи патологічні відхилення лабораторних параметрів, передбачені протоколом для оцінки безпеки.

4.11.3 Разом із повідомленням про смерть суб'єкта випробування дослідник повинен за вимогою надати спонсору й експертній раді/незалежному етичному комітету будь-яку додаткову інформацію (наприклад, звіти про розтин і заключні медичні звіти).

4.12 Передчасне припинення чи призупинення випробування

У разі передчасного припинення чи призупинення випробування з будь-якої причини дослідник/медичний заклад повинні негайно сповістити про це суб'єктів випробування, забезпечити їм відповідне лікування й подальше спостереження, а також повідомити регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и), якщо це передбачено відповідними регуляторними вимогами. Крім того:

4.12.1 Якщо дослідник передчасно припиняє чи призупиняє випробування без попередньої згоди спонсора, дослідник, у разі потреби, повинен повідомити про це медичний заклад. Дослідник/медичний заклад мають негайно поінформувати спонсора й експертну раду/незалежний етичний комітет про припинення чи призупинення дослідження з докладним поясненням причин у письмовій формі.

4.12.2 Якщо спонсор припиняє чи призупиняє випробування (див. п. 5.21), дослідник повинен негайно повідомити про це медичний заклад, у разі потреби, а дослідник/медичний заклад повинні негайно поінформувати експертну раду/незалежний етичний комітет і надати експертній раді/незалежному етичному комітету докладне письмове пояснення причин припинення чи призупинення дослідження.

4.12.3 Якщо експертна рада/незалежний етичний комітет припиняє чи призупиняє винесення схвалення/позитивного рішення щодо проведення випробування (див. п. 3.1.2 і 3.3.9), дослідник повинен сповістити про це медичний заклад, у разі потреби, а дослідник/медичний заклад мають негайно повідомити спонсора й надати спонсору докладне письмове пояснення причин припинення чи призупинення.

4.13 Заключний(і) звіт(и) дослідника

При завершенні випробування дослідник, у разі потреби, повинен сповістити про це медичний заклад; дослідник/медичний заклад мають надати резюме результатів дослідження в експертну раду/незалежний етичний комітет, а також будь-які звіти, що вимагаються, в регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и).

5. СПОНСОР

5.0 Управління якістю

Спонсор повинен впровадити систему управління якістю на всіх етапах процесу клінічного випробування.

Спонсори повинні зосередити увагу на діяльності в рамках випробування, необхідної для забезпечення захисту досліджуваних та надійності результатів випробування. Управління якістю включає дизайн раціонально розроблених протоколів клінічних випробувань, інструменти та процедури для збору та обробки даних, а також збору важливої інформації, необхідної для прийняття рішень.

Методи, які використовуються для забезпечення і контролю якості випробування, повинні бути пропорційними ризикам, притаманним дослідженню, та важливості інформації, що збирається.

Спонсор повинен забезпечити виконання в процесі роботи всіх аспектів дослідження, при цьому слід уникати зайвих процедур, складності та зайвого збору даних. Протоколи, індивідуальні реєстраційні форми та інші операційні документи повинні бути чіткими, стислими та послідовними.

Система управління якістю повинна використовувати підхід, заснований па оцінці ризику, що описано нижче.

5.0.1 Критичний процес та ідентифікація даних

У процесі розробки протоколу спонсор повинен визначити ті процеси та дані, які є критичними для забезпечення захисту досліджуваних та надійності результатів випробування.

5.0.2 Ідентифікація ризику

Спонсор повинен визначити ризики для критичних процесів та даних дослідження. Ризики слід розглядати як на системному рівні (наприклад, стандартні операційні процедури, комп'ютеризовані системи, персонал), так і на рівні клінічних випробувань (наприклад, дизайн дослідження, збір даних, процес отримання інформованої згоди).

5.0.3 Оцінка ризиків

Спонсор повинен оцінити визначені ризики в порівнянні з наявним контролем за ризиком, розглянувши:

а) ймовірність виникнення помилок;

б) діапазон, в якому можуть бути виявлені такі помилки;

в) вплив таких помилок на захист досліджуваних та надійність результатів випробувань.

5.0.4 Контроль ризиків

Спонсор повинен вирішити, які ризики не беруться до уваги та/або які ризики припускаються. Підхід, який використовується для зменшення ризику до припустимого рівня, повинен бути пропорційним значимості (важливості) ризику. Дії зі зниження ступеня ризику можуть бути включені до дизайну та реалізації протоколу, планів моніторингу, до угод між сторонами, що відіграють визначальні ролі та функції, до послідовних заходів, що гарантують дотримання стандартних операційних процедур, та до навчання процесам та процедурам.

Попередньо визначені допустимі межі якості повинні бути встановлені з урахуванням характеристик медичних та статистичних змінних, а також статистичного дизайну випробування для виявлення системних питань, що можуть вплинути на безпеку досліджуваних або надійність результатів випробування.

Виявлення відхилень від попередньо визначених допустимих меж якості повинно ініціювати оцінку визначення наявності необхідності прийняття певних дій.

5.0.5 Інформування про ризики

Спонсор повинен документувати діяльність з управління якістю. Спонсор повинен інформувати щодо діяльності з управління якістю тих, хто має відношення або залежить від такої діяльності, щоб полегшити огляд ризику та неперервне вдосконалення під час проведення клінічного випробування.

5.0.6 Огляд ризику

Спонсор повинен періодично переглядати заходи з контролю ризику, щоб з'ясувати, чи впроваджені заходи з управління якістю залишаються ефективними та відповідними, беручи до уваги нові знання та досвід, що з'явилися.

5.0.7 Звітність про ризики

Спонсор повинен описати підхід до управління якістю, застосований у дослідженні, та підсумувати важливі відхилення від попередньо встановлених допустимих меж якості та заходи щодо усунення недоліків, зазначені у звіті про клінічне дослідження (ICH E3, розділ 9.6 "Забезпечення якості даних").

(розділ 5 доповнено пунктом 5.0 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.1 Забезпечення якості та контроль якості

5.1.1 Спонсор відповідає за впровадження і підтримку систем забезпечення якості та контролю якості з письмовими стандартними операційними процедурами, які гарантують проведення дослідження, отримання, документування (протоколювання) і подання даних згідно з протоколом, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

5.1.2 Спонсор відповідає за отримання письмової згоди всіх залучених сторін на надання прямого доступу (див. п. 1.21) в усі місця, пов'язані з випробуванням, до всіх первинних даних/документів і звітів з метою моніторингу й аудиторської перевірки з боку спонсора, а також інспекції з боку вітчизняних і зарубіжних регуляторних уповноважених органів.

5.1.3 Контроль якості слід здійснювати на кожному етапі обробки даних, щоб забезпечити їх вірогідність і правильність обробки.

5.1.4 Договори, що укладаються між спонсором і дослідником/медичним закладом або будь-якою іншою стороною, що бере участь у клінічному. випробуванні, мають бути в письмовому вигляді як частина протоколу чи у вигляді окремої угоди.

5.2 Контрактна дослідна організація

5.2.1 Спонсор може повністю або частково передати обов'язки та функції, пов'язані з проведенням дослідження, контрактній дослідній організації, однак, зрештою, відповідальність за якість і повноту даних, отриманих у ході випробування,,завжди несе спонсор. Контрактна дослідна організація повинна здійснювати забезпечення якості та контроль якості.

5.2.2 Факт передачі контрактній дослідній організації будь-якого обов'язку і будь-якої функції, пов'язаних з випробуванням, має бути письмово визначений у договорі.

Спонсор повинен забезпечити нагляд за будь-якими пов'язаними з випробуваннями обов'язками та функціями, що виконуються від його імені, включаючи обов'язки та функції, що передані контрактною дослідницькою організацією іншій стороні за контрактом.

(пункт 5.2.2 доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.2.3 Будь-які обов'язки й функції, пов'язані з випробуванням, що конкретно не передані контрактній дослідній організації і не прийняті нею до виконання, залишаються в компетенції спонсора.

5.2.4 Усі рекомендації спонсору, викладені в цьому керівництві, також дійсні щодо контрактної дослідної організації настільки, наскільки контрактна дослідна організація бере на себе обов'язки та функції щодо проведення випробування.

5.3 Медична компетентність

Спонсор повинен призначити співробітників, компетентних у відповідній галузі медицини, для вирішення питань або проблем медичного характеру, пов'язаних з дослідженням. У разі необхідності для цієї мети можуть залучатися зовнішні консультанти.

5.4 Дизайн випробування

5.4.1 Спонсор повинен використовувати кваліфікованих відповідних осіб (наприклад, біостатистиків, клінічних фармакологів і лікарів) на всіх етапах проведення випробування, починаючи з розробки протоколу та індивідуальних реєстраційних форм, планування аналізу для обробки даних і закінчуючи підготовкою проміжного й остаточного звітів клінічного випробування.

5.4.2 Для отримання додаткової інформації дивись розділ 6 "Протокол клінічного випробування та поправка(и) до протоколу", керівництво ICH "Структура та зміст звіту про клінічне випробування", а також інші відповідні керівництва щодо дизайну, протоколу й проведення випробування.

5.5 Організація дослідження, збір даних і ведення документів

5.5.1 Спонсор повинен використовувати послуги відповідних кваліфікованих осіб для здійснення загального нагляду за проведенням випробування, обробки даних, перевірки даних, проведення статистичного аналізу й підготовки звітів про випробування.

5.5.2 Спонсор може сформувати комітет з незалежної оцінки результатів дослідження для оцінки ходу клінічного випробування, включаючи дані щодо безпеки й критичні показники ефективності, а також для надання рекомендацій спонсору щодо продовження, зміни чи припинення випробування. Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження повинен мати письмові стандартні операційні процедури й вести письмові протоколи всіх своїх засідань.

5.5.3 При використанні електронних способів обробки даних і/або передачі даних випробування за допомогою електронних систем, спонсор повинен:

а) забезпечити й документально оформити відповідність систем електронної обробки даних вимогам, пропонованим спонсором, щодо повноти, правильності, надійності й сталості експлуатаційних якостей (тобто, валідацію);

Спонсор повинен базувати свій підхід на перевірці таких систем оцінювання величини ризику, що беруть до уваги передбачуване використання системи та потенціалу системи для впливу на захист досліджуваних та надійність результатів випробування;

(підпункт "а" пункту 5.5.3 доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

б) мати стандартні операційні процедури щодо використання цих систем;

СОП повинні охоплювати налаштування системи, її встановлення та використання. СОП повинні описувати валідацію системи та оцінку функціональності, збір та обробку даних, технічне обслуговування системи, заходи безпеки системи, контроль зміни, резервне копіювання даних, відновлення системи, планування дій на випадок надзвичайних ситуацій та виведення системи з експлуатації. Обов'язки спонсора, дослідника та інших сторін стосовно використання цих комп'ютерних систем мають бути чіткими, а користувачі мають бути навчені щодо їх використання;

(підпункт "б" пункту 5.5.3 доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

в) гарантувати, що функціонування системи дозволяє змінювати дані таким чином, щоб одночасно реєструвати внесені зміни, і щоб уведені дані не могли бути вилучені (тобто підтримувати документальний слід, простежуваність даних, простежуваність редагування);

г) мати систему захисту від несанкціонованого доступу до даних;

д) вести список осіб, уповноважених вносити зміни в дані (див. п. 4.1.5 і 4.9.3);

е) регулярно здійснювати резервне копіювання даних;

ж) гарантувати збереження маскування, якщо застосовується сліпий метод (наприклад, підтримувати маскування в ході введення й обробки даних);

з) забезпечити цілісність даних, включаючи будь-які дані, що описують контекст, зміст та структуру. Це особливо важливо при внесенні змін в комп'ютеризовані системи, зокрема, під час оновлення програмного забезпечення або переміщення даних.

(пункт 5.5.3 доповнено підпунктом "з" згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.5.4 Якщо в ході обробки дані перетворюються, завжди має існувати можливість порівняння вихідних даних і спостережень з обробленими даними.

5.5.5 Спонсор повинен використовувати недвозначні ідентифікаційні коди суб'єктів (див. п. 1.58), що дозволяють ідентифікувати всі звітні дані для кожного суб'єкта випробування.

5.5.6 Спонсор або інші власники даних повинні зберігати всі спеціальні основні документи спонсора щодо випробування (див. розділ 8 "Основні документи для проведення клінічного випробування").

5.5.7 Спонсор повинен зберігати всі спеціальні основні документи спонсора згідно з відповідними регуляторними вимогами тих країн, у яких препарат зареєстрований, і/або в які спонсор планує подати заявку на його. реєстрацію.

5.5.8 При припиненні спонсором клінічної розробки досліджуваного препарату (тобто за одним або всіма показаннями, шляхами введення або лікарськими формами) спонсор повинен зберігати всі специфічні основні документи спонсора протягом принаймні 2 років з моменту офіційного припинення розробки або згідно з відповідними регуляторними вимогами.

5.5.9 При припиненні спонсором клінічної розробки досліджуваного препарату спонсор повинен повідомити про це всім дослідникам/медичним закладам, які беруть участь у випробуванні, і регуляторним уповноваженим органам.

5.5.10 Про будь-яке передавання прав власності на дані необхідно повідомити відповідні уповноважені органи згідно з регуляторними вимогами.

5.5.11 Спеціальні основні документи спонсора слід зберігати не менше 2 років після затвердження останньої заявки на реєстрацію лікарського засобу у відповідній країні - учасниці ICH й доти, поки хоча б одна заявка перебуває на розгляді чи планується подання нових заявок, або не менше 2 років після офіційного припинення клінічної розробки досліджуваного препарату. Ці документи потрібно зберігати протягом тривалішого терміну, якщо це передбачено відповідними регуляторними вимогами чи необхідно спонсору.

5.5.12 Спонсор повинен письмово інформувати дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и) про необхідність зберігати документи (записи) і повинен письмово повідомляти дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и), якщо немає необхідності надалі зберігати документи (записи), пов'язані з випробуванням.

5.6 Вибір дослідника

5.6.1 Спонсор відповідає за вибір дослідника(ів)/медичного(их) закладу(ів). Кожен дослідник повинен мати отримані в результаті навчання кваліфікацію та досвід, а також достатні можливості (див. п. 4.1 і 4.2), щоб належним чином провести випробування, для якого його вибрали. При багатоцентрових дослідженнях повинен бути організований координаційний комітет і/чи обраний(і) дослідник(и)/координатор(и); організація координаційного комітету та/чи вибір дослідника(ів)/координатора(ів) входить в обов'язки спонсора.

5.6.2 До підписання договору з дослідником/медичним закладом на проведення випробування спонсор повинен надати досліднику/медичному закладу для ознайомлення протокол і брошуру дослідника в поточній редакції й дати достатній час для того, щоб дослідник/медичний заклад розглянули отримані протокол та інформацію.

5.6.3 Спонсор повинен отримати згоду дослідника/медичного закладу:

а) проводити випробування згідно з правилами належної клінічної практики, діючими регуляторними вимогами (див. п. 4.1.3) і протоколом, який погоджений спонсором і отримав схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету (див. п. 4.5.1);

б) реєструвати дані/складати звіти відповідно до встановлених процедур;

в) дозволяти здійснювати моніторинг, аудит і інспектування (див. п. 4.1.4);

г) зберігати основні документи, пов'язані з випробуванням, доти, поки спонсор не повідомить дослідника/медичний заклад, що немає необхідності в їх подальшому зберіганні (див. п. 4.9.4 і 5.5.12).

Спонсор і дослідник/медичний заклад повинні підписати протокол або альтернативний документ на підтвердження цієї угоди.

5.7 Розподіл функцій та обов'язків

Перед початком випробування спонсор повинен визначити, встановити й. розподілити всі обов'язки та функції, пов'язані з випробуванням.

5.8 Компенсація суб'єктам випробування та дослідникам

5.8.1 Якщо це передбачено відповідними діючими регуляторними вимогами, спонсор повинен забезпечити страхування чи компенсувати затрати (судові й фінансові витрати) дослідника/медичного закладу у разі пред'явлення йому позовів у зв'язку з дослідженням, за винятком тих із них, які є результатом злочинної халатності та/чи недбалості.

5.8.2 У страхових полісах і процедурах спонсора повинні бути зазначені суми витрат на лікування суб'єктів випробування у разі нанесення їм шкоди в ході дослідження згідно з відповідними регуляторними вимогами.

5.8.3 Якщо суб'єкти випробування отримують компенсацію, то порядок і спосіб виплат повинні відповідати відповідним діючим регуляторним вимогам.

5.9 Фінансування

Фінансові аспекти випробування мають бути документовані в угоді між спонсором і дослідником/медичним закладом.

5.10 Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) і подання йому (їм) документів

До початку клінічного(их) випробування(нь) спонсор (або спонсор і дослідник, якщо це необхідно згідно з діючими регуляторними вимогами) повинен подати у відповідний(і) уповноважений(і) орган(и) будь-яку необхідну заявку (заявки) для експертної оцінки, схвалення та/чи дозволу (як передбачено відповідними регуляторними вимогами) початку, дослідження(нь). Будь-яке повідомлення/подання має бути датоване; воно повинне містити достатньо інформації для ідентифікації протоколу.

5.11 Схвалення експертного висновку експертною радою/незалежним етичним комітетом

5.11.1 Спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу:

а) назву й адресу експертної ради/незалежного етичного комітету дослідника/медичного закладу;

б) документ, отриманий від експертної ради/незалежного етичного комітету про те, що він заснований і діє відповідно до правил належної клінічної практики, які відповідають законам і положенням;

в) документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету та, якщо вимагає спонсор, копію поточної версії протоколу, форму(и) письмової інформованої згоди та будь-які інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам, методики залучення суб'єктів, документи щодо виплат і компенсацій суб'єктам, а також будь-які інші документи, які можуть вимагати експертна рада/незалежний етичний комітет.

5.11.2 Якщо для отримання схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету необхідна(і) зміна(и) щодо будь-якого аспекту випробування, наприклад, внесення змін до протоколу, у форму письмової інформованої згоди й будь-які інші інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам випробування, та/чи інші методики, спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу копії всіх змінених документів і з'ясувати дату отримання схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

5.11.3 Спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу, документацію, а також з'ясувати дати кожного повторного схвалення/позитивного рішення чи рішення про відкликання або припинення схвалення/позитивного рішення.

5.12 Інформація про досліджуваний(і) препарат(и)

5.12.1 Під час планування випробування спонсор повинен забезпечити достатню кількість даних про безпеку та ефективність досліджуваного препарату, отриманих у результаті доклінічного дослідження та/чи клінічних випробувань, для обґрунтування його застосування в людини при досліджуваних шляхах, тривалості введення й дозах у цій популяції суб'єктів випробування.

5.12.2 Спонсор повинен актуалізувати брошуру дослідника в міру отримання нової важливої інформації (див. розділ 7 "Брошура дослідника").

5.13 Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного(их) препарату(ів)

5.13.1 Спонсор повинен гарантувати, що досліджуваний(і) препарат(и) (включаючи активні препарати порівняння та плацебо, у разі потреби) має(ють) характеристики, що відповідають стадії його (їх) розробки, що він (вони) виготовлений(і) згідно з відповідними правилами належної виробничої практики, а також закодований(і) і маркірований(і) таким чином, щоб забезпечити, якщо необхідно, дослідження з використанням сліпого методу. Крім того, маркування має відповідати діючим регуляторним вимогам.

5.13.2 Спонсор повинен зазначити прийнятну температуру й умови зберігання (наприклад, у захищеному від світла місці) досліджуваного(их) препарату(ів), терміни зберігання, методики й рідини для розчинення чи розведення, а також, у разі потреби, пристрій для інфузійного введення препарату. Спонсор зобов'язаний довести ці вимоги до відома всіх учасників дослідження (моніторів, дослідників, фармацевтів, осіб, відповідальних за зберігання).

5.13.3 Пакування досліджуваного препарату має захищати його від контамінації чи псування при транспортуванні та зберіганні.

5.13.4 При випробуванні із застосуванням "сліпого методу" система кодування досліджуваного препарату повинна включати механізм, що дозволяє швидко ідентифікувати препарат у разі станів, що потребують невідкладної медичної допомоги, але водночас не допускає можливості непомітного розкриття коду.

5.13.5 У разі істотних змін складу досліджуваного препарату чи препарату порівняння під час клінічної розробки, перш ніж новий склад піддасться клінічному вивченню, мають бути проведені додаткові дослідження (наприклад, стабільності, розчинення, біодоступності), щоб оцінити, наскільки суттєво ці зміни можуть вплинути на фармакокінетичний профіль.

5.14 Поставка досліджуваного(их) препарату(ів) і поводження з ним(и)

5.14.1 Спонсор відповідає за поставку досліднику/медичному закладу досліджуваного(их) препарату(ів).

5.14.2 Спонсор не повинен поставляти досліднику/медичному закладу досліджуваний(і) препарат(и) доти, поки не отримає всієї необхідної документації (наприклад, схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету й регуляторного(их) уповноваженого(их) органу (ів).

5.14.3 У письмових процедурах спонсора мають міститися інструкції щодо зберігання досліджуваного препарату і поводження з ним, а також щодо ведення відповідної документації, яких дослідник/медичний заклад повинні дотримуватися. У методиках мають бути описані процедури отримання, обробки, зберігання, видачі, вилучення невикористаного препарату в суб'єктів випробування та повернення невикористаного досліджуваного препарату спонсорові, які відповідають вимогам та безпечні (чи інші способи ліквідації, що санкціоновані спонсором і відповідають діючим регуляторним вимогам).

5.14.4 Спонсор повинен:

а) забезпечити своєчасну поставку досліджуваного(их) препарату(ів) дослід нику(ам);

б) вести документи щодо поставки, отримання, розміщення, повернення та. знищення досліджуваного(их) препарату(ів) (див. розділ 8 "Основні документи для проведення клінічного випробування");

в) організувати систему вилучення досліджуваних препаратів і документування цього вилучення (наприклад, відкликання бракованого препарату, повернення після закінчення випробувань або після закінчення терміну придатності);

г) організувати систему ліквідації невикористаного(их) досліджуваного(их) препарату(ів) і документування цієї ліквідації.

5.14.5 Спонсор повинен:

а) вжити заходів, що забезпечують стабільність досліджуваного препарату протягом періоду його застосування;

б) мати достатню кількість досліджуваного(их) препарату(ів), що використовується(ються) при випробуванні, для підтвердження його (їх) відповідності специфікаціям у разі потреби; він зобов'язаний вести документацію щодо результатів аналізу зразків серій і показників якості. Наскільки дозволяє стабільність, слід зберігати зразки до закінчення аналізу даних випробування чи протягом терміну, визначеного відповідними регуляторними вимогами, залежно від того, який період триваліший.

5.15 Доступ до документів

5.15.1 Спонсор повинен гарантувати, що в протоколі чи в іншій письмовій угоді зазначено, що дослідник(и)/медичний(і) заклад(и) забезпечує(ють) прямий доступ до первинних даних/документів для моніторингу випробування, аудитів, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету, а також інспектування з боку регуляторного органу.

5.15.2 Спонсор повинен перевірити, що кожний суб'єкт дав письмову згоду на прямий доступ до дійсних медичних записів, що стосуються його, для моніторингу випробування, аудита, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету, а також інспектування з боку регуляторного органу.

5.16 Інформація про безпеку

5.16.1 Спонсор відповідає за поточну оцінку безпеки досліджуваного(их) препарату(ів).

5.16.2 Спонсор повинен негайно повідомити всіх, хто має відношення до справи, - дослідників/медичні заклади і регуляторні уповноважені органи - про всі отримані дані, які можуть несприятливо вплинути на безпеку суб'єктів, проведення дослідження чи змінити схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету щодо продовження випробування.

5.17 Складання звітів про побічні реакції на ліки

5.17.1 Спонсор повинен негайно повідомляти про усі як серйозні, так і непередбачені побічні реакції на ліки (ADRs) всіх, хто має відношення до справи, - дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и), експертну(і) раду(и)/незалежний(і) етичний(і) комітет(и) - і, в разі потреби - регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и).

5.17.2 Такі термінові звіти повинні відповідати діючим регуляторним вимогам, а також положенням керівництва ICH "Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності".

5.17.3 Спонсор повинен надати в регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и) всі актуалізовані й періодичні звіти щодо безпеки згідно з діючими регуляторними вимогами.

5.18 Моніторинг

5.18.1 Мета

Моніторинг проводиться для перевірки того, що:

а) забезпечено захист прав і благополуччя людей - суб'єктів випробування;

б) дані, що містяться" у звітах, є точними, повними й підтверджені первинними документами;

в) дослідження проводиться згідно з затвердженим протоколом/поправкою(ми) у поточній редакції, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

5.18.2 Вибір моніторів та їх кваліфікація

а) монітори мають бути призначені спонсором;

б) монітори повинні пройти відповідне навчання; вони повинні мати наукові та/чи клінічні знання, необхідні для належного моніторингу випробування. Кваліфікація монітора має бути документально підтверджена;

в) монітор повинен добре знати властивості досліджуваного(их) препарату(ів), протокол, форму письмової інформованої згоди та будь-які інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам, стандартні операційні процедури спонсора, правила належної клінічної практики і відповідні регуляторні вимоги.

5.18.3 Обсяг і характер моніторингу

Спонсор має забезпечити належний моніторинг випробування. Спонсор повинен визначити обсяг і характер моніторингу. Визначення обсягу й характеру моніторингу має ґрунтуватися на таких критеріях, як мета, завдання, дизайн, складність, "сліпий метод", масштаб випробування та показники, що визначаються при випробуванні. Як правило, це необхідно для моніторингу на місці випробування до, під час і після проведення дослідження; однак у виняткових випадках спонсор може вирішити, що основний моніторинг у поєднанні з такими процедурами, як навчання дослідників, зустрічі з ними й надання докладної письмової вказівки може забезпечити проведення випробування згідно з правилами належної клінічної практики. Для вибору даних для перевірки може бути використаний статистичний метод відбору.

Спонсор повинен розробити для моніторингу випробувань системний та пріоритетний підхід, що ґрунтується на оцінці ризику. Гнучкість обсягу та характеру моніторингу, описана в цьому розділі, покликана забезпечити різноманітні підходи, що підвищують продуктивність та ефективність моніторингу.

Спонсор може вибрати моніторинг в місці проведення випробування, поєднувати моніторинг в місці проведення випробування з централізованим моніторингом або, якщо це виправдано, централізований моніторинг. Спонсор повинен документувати обґрунтування вибору стратегії моніторингу (наприклад, у плані моніторингу).

Моніторинг в місці проведення випробування проводиться безпосередньо в дослідницькому центрі, де проводиться клінічне випробування.

Централізований моніторинг - це своєчасна дистанційна перевірка накопичених даних, що підтримується відповідними кваліфікованими та навченими особами (наприклад, менеджерами даних, біостатистиками).

Процеси централізованого моніторингу сприяють додатковим можливостям моніторингу, які можуть доповнювати чи зменшувати обсяг та/або частоту моніторингу в місці проведення випробування та допомагають розрізняти надійні дані та потенційно недостовірні дані.

Централізований моніторинг накопичених даних, який може включати перевірку статистичного аналізу, може бути використаний для:

виявлення відсутніх даних, невідповідних даних, викиду даних (дані, що суттєво відрізняються від інших даних числового ряду), непередбачувано бракуючих мінливостей та відхилень від протоколу;

тенденцій даних, що вивчаються, таких як діапазон, узгодженість та мінливість даних, як в окремих місцях проведення випробувань, так і поміж ними;

визначення систематичних або суттєвих помилок при зборі та звітності, як в окремих містах проведення випробувань, так і поміж ними; або визначення можливих маніпуляцій даними або проблем цілісності даних;

аналізу характеристик сайту та показників його продуктивності;

відбору місць проведення випробування та/або процесів цілеспрямованого моніторингу в місці проведення випробування.

(пункт 5.18.3 доповнено абзацами згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.18.4 Обов'язки монітора

Монітор відповідно до вимог спонсора повинен засвідчити, що випробування проводилося й документувалося належним чином, за допомогою виконання таких функцій (якщо це має відношення до справи й необхідно для випробування та місця випробування):

а) діє як основна сполучна ланка між спонсором і дослідником;

б) перевіряє, що дослідник має належну кваліфікацію і можливості (див. п. 4.1, 4.2 і 5.6), що матеріально-технічні засоби, включаючи лабораторії та устаткування, а також персонал, придатні для безпечного й належного проведення випробування і відповідають вимогам протягом усього випробування;

в) щодо досліджуваного(их) препарату(ів) перевіряє, що:

1) дотримуються умови й терміни зберігання, а також поставляється достатня кількість досліджуваного(их) препарату(ів) протягом усього - випробування;

2) досліджуваний(і) препарат(и) видають лише тим суб'єктам, які відповідають критеріям відбору для його (їх) прийому, і в дозі(ах), визначеній(их) протоколом;

3) суб'єктам надані необхідні інструкції щодо правильного застосування, зберігання і повернення досліджуваного(их) препарату(ів), а також щодо поводження з ним(и);

4) отримання, застосування та повернення досліджуваного(их) препарату(ів) у місцях випробування належним чином контролюють і документують;

5) ліквідація невикористаного(их) досліджуваного(их) препарату(ів) у місцях випробування відповідає відповідним регуляторним вимогам і погоджена зі спонсором;

г) перевіряє, чи діє дослідник відповідно до схваленого протоколу і всіх схвалених поправок до нього, якщо такі є;

д) перевіряє, чи отримана письмова інформована згода в кожного суб'єкта до його включення у випробування;

е) засвідчує, чи отримав дослідник брошуру дослідника в поточній редакції, всі документи і всі матеріали, необхідні для належного проведення випробування та для дотримання відповідних регуляторних вимог;

ж) засвідчує, що дослідник і його персонал, зайнятий у випробуванні, належним чином інформовані про випробування;

і) перевіряє, щоб дослідник і його персонал, зайнятий у випробуванні, виконували пов'язані з дослідженням функції згідно з протоколом чи будь-якою іншою письмовою угодою між спонсором і дослідником/медичним закладом і не передавали ці функції особам, не уповноваженим їх виконувати;

к) перевіряє включення у випробування дослідником лише тих суб'єктів, які відповідають критеріям відбору;

л) повідомляє про хід набору суб'єктів;

м) перевіряє точність, повноту, актуалізацію та постійне ведення первинних та інших документів випробування;

н) перевіряє надання дослідником усіх необхідних звітів, повідомлень, заявок і подань; точність, повноту, своєчасне подання, зручність читання цих документів; щоб вони були датованими, а також ідентифікували випробування;

п) перевіряє точність і повноту даних в індивідуальних реєстраційних формах, первинних та інших документах випробування, а також їх відповідність у цих документах. Особливо ретельно монітор повинен перевірити, що:

1) дані, передбачені протоколом, правильно занесені в індивідуальні реєстраційні форми і відповідають первинним документам;

2) будь-які зміни дози та/чи терапії належним чином документовані для кожного суб'єкта випробування;

3) побічні явища, супровідне лікування та інтеркурентні захворювання зареєстровані відповідно до протоколу в індивідуальних реєстраційних формах;

4) в індивідуальних реєстраційних формах обов'язково зазначені. візити, пропущені суб'єктами, тести, які не були проведені, й обстеження, що не були виконані;

5) в індивідуальних реєстраційних формах зазначені та пояснені всі випадки виключення і вибування зареєстрованих суб'єктів з випробування;

р) повідомляє дослідника про будь-які помилкові, пропущені й нерозбірливі записи в індивідуальній реєстраційній формі. Монітор повинен засвідчити, що відповідні виправлення, доповнення чи видалення були зроблені, датовані, пояснені (якщо необхідно) і підписані самим дослідником або його співробітником, що є членом дослідницького колективу й уповноважений підписувати зміни в індивідуальних реєстраційних формах. Таке повноваження має бути задокументоване;

с) перевіряє, що всі звіти про побічні явища були надані належним чином і вчасно згідно з правилами належної клінічної практики, вимогами протоколу, експертної ради/незалежного етичного комітету й спонсора, а також із діючими регуляторними вимогами;

т) перевіряє, щоб дослідник вів основні документи (див. розділ 8 "Основні документи для проведення клінічного випробування");

у) вказує досліднику на відхилення від протоколу, стандартних операційних процедур, правил належної клінічної практики і відповідних регуляторних вимог, а також забезпечує вживання належних заходів для запобігання повторення виявлених відхилень.

5.18.5 Процедури моніторингу

Монітор повинен дотримуватися введених спонсором письмових стандартних операційних процедур, а також тих процедур, що підготовлені спонсором для моніторингу конкретного випробування.

5.18.6 Звіт про моніторинг

а) монітор повинен надати спонсорові письмовий звіт після кожного візиту на місце випробування чи обміну інформацією, пов'язаною з випробуванням;

б) звіти повинні містити дату, назву місця випробування, прізвище монітора, прізвище дослідника чи іншої контактної особи;

в) звіти повинні містити стислий опис об'єктів перевірки монітора, а також доповідь монітора щодо важливих отриманих даних/фактів, відхилень і недоліків, висновки, опис вжитих або запланованих заходів і/чи заходів, рекомендованих для забезпечення відповідності;

г) факт розгляду звіту про моніторинг спонсором і результати подальших дій мають бути документовані призначеним представником спонсора;

е) звіти щодо моніторингу в місці проведення випробування та/або централізованого моніторингу повинні бути своєчасно надані спонсору (включаючи відповідному керівництву та персоналу, відповідальному за проведення випробування та контроль в місці проведення випробування) для їх перегляду та подальших дій. Результати моніторингової діяльності повинні бути задокументовані достатньо докладно, щоб була можливість перевірити її відповідність плану моніторингу. Звітування щодо діяльності, пов'язаної з централізованим моніторингом, має бути регулярним та незалежним від візитів в місце проведення дослідження.

(пункт 5.18.6 доповнено підпунктом "е" згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.18.7 Спонсор повинен розробити план моніторингу, що призначений для конкретних ризиків захисту досліджуваних та цілісності даних дослідження. План повинен містити опис стратегії моніторингу, обов'язків моніторингу всіх залучених сторін, різних методів моніторингу, що використовуються, та обґрунтування їх використання. План також повинен визначати моніторинг критичних даних та процесів. Особливу увагу слід віддавати тим аспектам, які не є звичайною клінічною практикою і вимагають додаткового навчання. План моніторингу має відповідати встановленій політиці та процедурам.

(розділ 5 доповнено пунктом 5.18.7 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.19 Аудит

Якщо спонсори проводять аудити, що є одним із заходів щодо забезпечення якості, то при їх проведенні спонсори мають враховувати таке:

5.19.1 Мета

Метою проведеного спонсором аудита, що є незалежною і самостійною процедурою, не пов'язаною з поточним моніторингом або функціями щодо контролю якості, має бути оцінка проведення дослідження та його відповідності протоколу, стандартним операційним процедурам, правилам належної практики і діючим регуляторним вимогам.

5.19.2 Вибір аудиторів та їх кваліфікація

а) для проведення аудитів спонсор має призначити осіб, не залежних від клінічних випробувань/структур, що мають відношення до дослідження;

б) спонсор повинен гарантувати, що аудитори є кваліфікованими завдяки навчанню і мають досвід для належного проведення аудита. Кваліфікація аудитора повинна бути документально підтверджена.

5.19.3 Процедури аудита

а) спонсор повинен гарантувати проведення аудита клінічних випробувань/причетних структур відповідно до письмових стандартних процедур спонсора, які визначають таке: що піддають аудиту, як проводять аудит, частоту аудитів, а також форму і зміст звітів щодо аудитів;

б) план аудита спонсора і його процедури щодо аудита випробування мають залежати від значимості цього дослідження для подання в регуляторні уповноважені органи, кількості суб'єктів випробування, типу й складності дослідження, ступеня ризику для суб'єктів випробування та будь-яких виявлених проблем;

в) спостереження аудитора(ів) і отримані дані слід документувати;

г) щоб зберегти незалежність і значимість функції аудита, регуляторний уповноважений орган не повинен на постійній основі робити запит на звіти про аудити. Регуляторний уповноважений орган може зробити запит щодо доступу до звіту про аудит у разі серйозних порушень правил належної клінічної практики або в ході судових розглядів;

д) спонсор повинен надати сертифікат аудита, якщо це вимагається згідно з діючим законодавством або правилами.

5.20 Невідповідність

5.20.1 При порушенні протоколу, стандартних процедур, правил належної клінічної практики та/чи діючих регуляторних вимог дослідником/медичним закладом або співробітником(ами) спонсора необхідно, щоб спонсор негайно вжив заходів щодо забезпечення відповідності.

Якщо невідповідність суттєво впливає або може істотно вплинути на захист досліджуваних або надійність результатів випробування, спонсор повинен провести аналіз основних причин (першопричин) та здійснити відповідні заходи щодо усунення та профілактики виявлених порушень.

(пункт 5.20.1 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

5.20.2 Якщо в ході моніторингу і/чи аудита виявляються серйозні та/чи систематичні факти порушення з боку дослідника/медичного закладу, спонсор повинен відсторонити дослідника/медичний заклад від участі у. випробуванні. Якщо участь дослідника/медичного закладу припинено внаслідок порушення, спонсор зобов'язаний негайно інформувати про це регуляторні уповноважені органи.

5.21 Передчасне припинення чи призупинення випробування

Якщо випробування передчасно припинене чи призупинене, спонсор повинен негайно інформувати дослідника/медичний заклад, а також регуляторні уповноважені органи про припинення чи призупинення випробування із зазначенням причини (причин). Спонсор або дослідник/медичний заклад мають негайно сповістити експертну раду/незалежний етичний комітет про факт і причини припинення чи призупинення дослідження згідно з діючими регуляторними вимогами.

5.22 Звіти про клінічне випробування/дослідження

Незалежно від того, чи було дослідження закінчене чи передчасно припинене, спонсор має забезпечити підготовку звітів про клінічне випробування та їх подання в регуляторний орган згідно з діючими регуляторними вимогами. Спонсору також рекомендується забезпечити відповідність звітів про клінічні випробування, що входять до складу заявки на реєстрацію лікарського засобу, положенням керівництва ICH "Структура та зміст звіту про клінічне випробування". (Примітка. У відповідності до керівництва ICH "Структура та зміст звіту про клінічне випробування" в деяких випадках може бути наданий скорочений звіт про випробування).

5.23 Багатоцентрові випробування

При проведенні багатоцентрових випробувань спонсор повинен забезпечити таке:

5.23.1 Всі дослідники проводять випробування в суворій відповідності із протоколом, погодженим зі спонсором і, за необхідності, з регуляторними уповноваженими органами, а також за умови схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

5.23.2 Індивідуальні реєстраційні форми мають бути розроблені таким чином, щоб можна було вносити необхідні дані у всіх місцях багатоцентрового випробування. Дослідникам, які здійснюють збір додаткових даних, необхідно надати додаткові індивідуальні реєстраційні форми, розроблені для внесення додаткових даних.

5.23.3 Обов'язки дослідника-координатора та інших дослідників, які беруть участь у випробуванні, мають бути документально оформлені до початку дослідження.

5.23.4 Усі дослідники повинні отримати інструкції щодо дотримання протоколу, єдиних стандартів оцінки клінічних і лабораторних даних, а також щодо заповнення індивідуальних реєстраційних форм.

5.23.5 Дослідників необхідно забезпечити можливістю легко контактувати один з одним.

6. ПРОТОКОЛ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ТА ПОПРАВКА(И) ДО ПРОТОКОЛУ

Як правило, зміст протоколу клінічного випробування має включати нижченаведені розділи. Однак інформація, що стосується місця випробування, може бути наведена на окремих сторінках протоколу чи в окремій угоді. Крім того, деяка нижченаведена інформація може міститися в інших документах, на які є посилання в протоколі, наприклад, у брошурі дослідника.

6.1 Загальна інформація

6.1.1 Назва протоколу, ідентифікаційний номер протоколу й дата. У кожній поправці до протоколу також повинні бути зазначені її номер і дата прийняття.

6.1.2 Назва (ім'я) спонсора та прізвище монітора, а також їх адреси (якщо вони відрізняються).

6.1.3 Прізвище й посада/звання особи (осіб), уповноваженого(их) підписувати протокол і поправки до протоколу від імені спонсора.

6.1.4 Прізвище, посада/звання, адреса й номер(и) телефону(ів) експерта спонсора в галузі медицини для цього випробування.

6.1.5 Прізвище й посада/звання дослідника(ів), відповідального(их) за проведення випробування, а також адреса й номер(и) телефону(ів) місця (місць) випробування.

6.1.6 Прізвище, посада/звання, адреса та номер(и) телефону(ів) кваліфікованого лікаря, що несе відповідальність за прийняття всіх рішень медичного характеру в місці випробування (якщо ця особа не є дослідником).

6.1.7 Назви й адреси клінічних лабораторій та інших медичних і/або технічних відділень, і/або медичних закладів, що беруть участь у випробуванні.

6.2 Вихідна інформація

6.2.1 Назва й опис досліджуваного(их) препарату(ів).

6.2.2 Резюме результатів доклінічних досліджень, що мають потенційно клінічну значимість, а також результатів клінічних досліджень, важливих для цього випробування.

6.2.3 Стислий опис відомих і передбачуваних ризиків і користі (за наявності) для людей - суб'єктів випробування.

6.2.4 Опис і обґрунтування шляху введення, дозування, схеми застосування і тривалості лікування.

6.2.5 Зазначення того, що це випробування буде проводитися з дотриманням протоколу, правил належної практики і діючих регуляторних вимог.

6.2.6 Опис досліджуваної популяції.

6.2.7 Посилання на літературу й дані, що мають відношення до випробування і використані для обґрунтування дослідження.

6.3 Мета й завдання випробування

Докладний опис мети і завдань випробування.

6.4 Дизайн випробування

Наукова цілісність дослідження і вірогідність даних, отриманих при випробуванні, багато в чому залежать від дизайну випробування. Опис дизайну випробування має містити:

6.4.1 Точне зазначення основних та другорядних (якщо є) показників, що визначаються у ході випробування.

6.4.2 Опис виду/дизайну випробування, що планується (наприклад, подвійний сліпий, плацебо-контрольований, дизайн паралельних груп), та схематичне зображення дизайну, процедур і стадій випробування.

6.4.3 Опис заходів, що дозволяють знизити/уникнути необ'єктивності, включаючи:

а) рандомізацію;

б) сліпий метод.

6.4.4 Опис лікування при випробуванні, а також дозування і схеми застосування досліджуваного(их) препарату(ів). Розділ також містить опис лікарської форми, паковання та маркування досліджуваного(их) препарату(ів).

6.4.5 Передбачувана тривалість участі суб'єктів, опис послідовності й тривалості всіх етапів випребування, включаючи період подальшого спостереження (якщо передбачено).

6.4.6 Опис "правил зупинки" або "критеріїв припинення" для окремих суб'єктів, усього випробування чи його частин.

6.4.7 Процедури обліку досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи плацебо й препарат(и) порівняння (якщо передбачені).

6.4.8 Збереження рандомізаційних кодів випробування і процедура розкриття кодів.

6.4.9 Зазначення всіх даних, які повинні бути внесені безпосередньо в індивідуальну реєстраційну форму (тобто даних, яких раніше не було в письмовому чи електронному вигляді) і повинні розглядатися як первинні дані.

6.5 Вибір і виключення суб'єктів

6.5.1 Критерії включення суб'єктів.

6.5.2 Критерії невключення суб'єктів.

6.5.3 Критерії виключення суб'єктів (тобто припинення лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування), а також процедури, що регламентують:

а) коли і як виключати суб'єктів з випробування/припиняти лікування досліджуваним препаратом;

б) терміни отримання і вигляд даних, які повинні бути зібрані щодо виключених суб'єктів;

в) чи мають бути виключені суб'єкти замінені та яким чином;

г) подальше спостереження виключених суб'єктів, які припинили лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування.

6.6 Лікування суб'єктів випробування

6.6.1 Призначене лікування із зазначенням назв усіх препаратів, доз, схем застосування, шляху/способу(ів) введення, тривалості лікування, в тому числі періодів подальшого спостереження для суб'єктів кожної групи/підрозділу випробування, які отримують лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування.

6.6.2 Лікарські засоби/способи лікування, які дозволені (включаючи життєво важливі препарати) і не дозволені перед випробуванням і/або в ході дослідження.

6.6.3 Процедури моніторингу за дотриманням суб'єктами інструкцій щодо лікування.

6.7 Оцінка ефективності

6.7.1 Докладний опис показників ефективності.

6.7.2 Методи й терміни оцінки, реєстрації та аналізу показників ефективності.

6.8 Оцінка безпеки

6.8.1 Докладний опис показників безпеки.

6.8.2 Методи й терміни оцінки, реєстрації та аналізу показників безпеки.

6.8.3 Вимоги для складання звітів про виявлення побічних явищ та інтеркурентних захворювань, їх реєстрації та повідомлення про них.

6.8.4 Вид і тривалість спостереження за суб'єктами після виникнення побічних явищ.

6.9 Статистика

6.9.1 Опис всіх статистичних методів, які будуть застосовуватися, в тому числі строки будь-яких планованих проміжних аналізів.

6.9.2 Запланована кількість суб'єктів, що включаються. У разі багатоцентрових випробувань має бути окремо зазначена запланова кількість суб'єктів, що включаються, для кожного місця випробування. Обґрунтування розміру вибірки, включаючи оцінку (чи розрахунки) потужності випробування й клінічне обґрунтування.

6.9.3 Застосовуваний рівень значимості.

6.9.4 Критерії припинення випробування.

6.9.5 Процедура обліку відсутніх, незвичайних і фальсифікованих даних.

6.9.6 Процедури повідомлення про будь-які відхилення від первинного плану статистичної обробки (всі відхилення від первинного плану статистичної обробки повинні бути описані й обґрунтовані в протоколі та/чи остаточному звіті, залежно від ситуації).

6.9.7 Вибір суб'єктів, дані про яких будуть включені в аналіз (наприклад, всі рандомізовані суб'єкти; всі суб'єкти, які хоча б один раз отримали дозу досліджуваного препарату; всі включені у випробування суб'єкти; суб'єкти, що піддаються оцінці).

6.10 Прямий доступ до первинних даних/документів

Спонсор має гарантувати, що в протоколі чи іншій письмовій угоді зазначено, що дослідник/медичний заклад буде дозволяти проводити пов'язані з випробуванням моніторинг, аудити, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету й інспекції з боку регуляторних органів, надаючи при цьому прямий доступ до первинних даних/документів.

6.11 Контроль якості та забезпечення якості

6.12 Етика

Опис етичних аспектів, що стосуються випробування.

6.13 Обробка даних і зберігання документів

6.14 Фінансування та страхування

Питання фінансування та страхування, якщо вони не розглядаються в окремій угоді.

6.15 Політика щодо публікацій

Політика щодо публікацій, якщо вона не розглядається в окремій угоді.

6.16 Додатки

(***Примітка.*** Оскільки протокол і звіт про клінічне випробування/дослідження тісно взаємозв'язані, як важливе джерело додаткової інформації слід використовувати керівництво ІСН "Структура та зміст звіту про клінічне випробування").

7. БРОШУРА ДОСЛІДНИКА

7.1 Вступ

Брошура дослідника - реферативне викладення клінічних і доклінічних даних щодо досліджуваного(их) препарату(ів), які можуть мати значення для його (їх) вивчення на людях. Завдання цього документа - надати дослідникам і всім, хто причетний до проведення випробування, інформацію, що сприяє розумінню основ і, отже, дотриманню багатьох ключових положень протоколу, таких як доза, частота/періодичність застосування, способи введення, а також методики моніторингу безпеки.

Брошура дослідника також має сприяти адекватному наданню медичної допомоги суб'єктам у ході клінічного випробування. Інформація має бути викладена лаконічно, доступно, об'єктивно, зважено, у формі, позбавленій рекламного відтінку, що дозволяє клініцистові чи потенційному досліднику зрозуміти її та сформувати власну неупереджену думку щодо доцільності дослідження, що планується, основаній на оцінці ризик/користь. З цієї причини у виданні брошури дослідника, як правило, має брати участь висококваліфікований медик, однак зміст брошури дослідника необхідно погодити з фахівцями тих галузей, у межах яких були отримані наведені дані.

Ця настанова визначає мінімальний обсяг інформації, що має бути включений у брошуру дослідника, і пропонує послідовність її викладу. Очевидно, що характер і обсяг наявної інформації будуть залежати від стадії розробки досліджуваного препарату. Якщо досліджуваний препарат перебуває на ринку і його фармакологічні властивості добре відомі практичним лікарям, брошура дослідника може бути менш докладною. За згодою регуляторних уповноважених органів замість брошури дослідника можуть бути використані брошура з основною інформацією про препарат, інструкція для застосування, листок-вкладиш або інформація на маркуванні, за умови, що вони містять актуалізовану, всебічну й досить докладну інформацію про всі властивості досліджуваного препарату, яка може бути важливою для дослідника. Якщо лікарський засіб, що перебуває на ринку, вивчається для нового застосування (тобто за новим показанням), має бути підготовлена брошура дослідника спеціально для цього нового застосування. Брошуру дослідника необхідно перевіряти не рідше одного разу на рік і, за необхідності, переглядати згідно з письмовими методиками спонсора. Брошура дослідника може переглядатися і частіше, залежно від стадії розробки та в міру отримання нової значимої інформації. Однак, відповідно до правил належної клінічної практики, нова інформація може бути настільки важливою, що про неї необхідно повідомити дослідників, а також, можливо, експертну раду/незалежний етичний комітет і/або регуляторні уповноважені органи раніше, ніж вона буде включена в нову редакцію брошури дослідника.

Як правило, спонсор відповідає за надання досліднику актуалізованої брошури дослідника, а дослідник відповідає за її подання у відповідну експертну раду/незалежний етичний комітет. Якщо спонсором випробування є дослідник, спонсор-дослідник має визначити можливість отримання брошури від виробника лікарського засобу. Якщо досліджуваний препарат наданий самим спонсором-дослідником, то він зобов'язаний довести необхідну інформацію до персоналу, який бере участь у проведенні дослідження. Якщо укладання офіційної брошури дослідника нездійсненно, як альтернатива спонсор-дослідник повинен падати розширений ' інформаційний розділ протоколу випробування, що обґрунтовує дослідження і містить той мінімальний обсяг актуалізованої інформації, що передбачений цім керівництвом.

7.2 Загальні положення

Брошура дослідника має містити:

7.2.1 Титульний аркуш

На титульному аркуші мають бути зазначені назва (ім'я) спонсора, ідентифікатори кожного досліджуваного препарату (тобто номер дослідження, хімічна чи затверджена непатентована назва, а також торгова(і) назва(и), якщо це допускається законодавством і відповідає бажанню спонсора) і дата видання. Крім того, рекомендується зазначати номер цього видання, а також номер і дату попередньої редакції. Зразок титульного аркуша наведений у додатку 1.

7.2.2 Заява про конфіденційність

За бажанням спонсор може зазначити в брошурі дослідника, що пропонує дослідникам/отримувачам поведися із брошурою дослідника як із конфіденційним документом, призначеним винятково для-інформування і використання колективом дослідників і експертною радою/незалежним етичним комітетом.

7.3 Зміст брошури дослідника

Брошура дослідника має містити такі розділи, у кожному з яких, за необхідності, повинні бути посилання на літературу:

7.3.1 Зміст

Зразок змісту наведений у додатку 2.

7.3.2 Резюме

Слід дати стисле резюме (бажано не більше ніж на двох сторінки), в якому описано інформацію про важливі фізичні, хімічні, фармацевтичні, фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні властивості та метаболізм, а також наведено наявні клінічні дані, що відповідають стадії клінічної розробки досліджуваного препарату.

7.3.3 Вступ

У стислому вступі мають бути зазначені хімічна назва досліджуваного(их) препарату(ів) (а також непатентована назва й торгова назва, якщо вони затверджені), всі діючі речовини, фармакологічна група, до якої належить досліджуваний препарат, і його позиція в цій групі (наприклад, переваги), обґрунтування подальшого вивчення досліджуваного препарату, а також передбачувані показання до його профілактичного, терапевтичного чи діагностичного застосування. Нарешті, у вступі необхідно розкрити загальний підхід до оцінки досліджуваного препарату.

7.3.4 Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад

Мають бути наведені опис речовини (речовин), що входить(ять) до складу досліджуваного препарату (включаючи хімічну(і) та/чи структурну(і) формулу(и), а також стислий опис їх основних фізичних, хімічних і фармацевтичних властивостей.

Для дотримання відповідних заходів безпеки в ході випробування має бути наведений і обґрунтований (якщо це важливо для клінічного вивчення) склад, що буде використовуватися, включаючи допоміжні речовини. Також повинні бути інструкції щодо зберігання лікарської форми й поводження з нею. Має бути зазначена будь-яка структурна подібність з іншими відомими сполуками.

7.3.5 Доклінічні дослідження

Вступ:

У стислій формі мають бути наведені результати всіх суттєвих фармакологічних, токсикологічних і фармакокінетичних досліджень, а також вивчення метаболізму досліджуваного препарату. У цьому резюме необхідно зазначити використані методи й результати, а також обговорити значимість отриманих даних у контексті досліджуваних терапевтичних і можливих несприятливих і непередбачених ефектів у людини.

Залежно від ситуації наведена інформація може містити таке (якщо ці дані відомі/доступні):

• види експериментальних тварин;
• кількість і стать тварин у кожній групі;
• одиниці вимірювання дози (наприклад, міліграм/кілограм (мг/кг);
• періодичність введення;
• шлях введення;
• тривалість курсу введення;
• інформація про системний розподіл;
• тривалість спостереження після закінчення введення;
• результати, включаючи такі аспекти:
- характер фармакологічних і частота токсичних ефектів;
- вираженість або ступінь фармакологічних чи токсичних ефектів;
- швидкість розвитку ефектів;
- зворотність ефектів;
• тривалість ефектів;
• дозозалежність ефектів.

Для більшої наочності дані, якщо можливо, слід наводити у вигляді таблиць/переліків.

У наступних розділах необхідно обговорити найбільш важливі результати досліджень, включаючи дозозалежність ефектів, що виявляються, значимість для людини, а також будь-які аспекти, що підлягають

вивченню на людині. Якщо можливо, слід провести порівняння результатів досліджень на одних і тих же видах тварин при використанні як ефективних, так і нетоксичних доз (тобто варто обговорити терапевтичний індекс). Необхідно зазначити значимість цієї інформації щодо доз, пропонованих-для людини. Якщо можливо, при порівнянні слід використовувати одиниці, що відображають рівень вмісту в крові/тканині, а не мг/кг.

а) Доклінічна фармакологія

Необхідно навести стислий опис фармакологічних властивостей досліджуваного препарату і, якщо це можливо, його основних метаболітів за результатами досліджень на тваринах. Такий стислий опис повинен містити результати вивчення потенційної специфічної активності (наприклад, ефективність при експериментальній патології, рецепторна взаємодія і специфічність дії), а також досліджень, спрямованих на оцінку безпеки (наприклад, спеціальних експериментів для оцінки фармакологічної дії, що. відрізняється від планованих терапевтичних ефектів).

б) Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

Необхідно навести стислий опис фармакокінетики та біотрансформації, а також розподілу досліджуваного препарату для всіх видів тварин, на яких проводились експерименти. Обговорення отриманих даних має бути спрямоване на абсорбцію, місцеву і системну біодоступність досліджуваного препарату та його метаболітів, а також на їх кореляцію з результатами фармакологічних і токсикологічних досліджень на тих самих видах тварин.

в) Токсикологія

Необхідно стисло описати токсичні ефекти, виявлені при відповідних дослідженнях на різних видах тварин, під такими заголовками (залежно від ситуації):

- токсичність при однократному введенні;
- токсичність при багаторазовому введенні;
- канцерогенність;
- спеціальні дослідження (наприклад, місцевоподразнювальна й алергізувальна дія);
- репродуктивна токсичність;
- генотоксичність (мутагенність).

7.3.6 Клінічні дослідження

Вступ:

Необхідно представити всебічне обговорення відомих ефектів досліджуваного препарату в людини, включаючи інформацію про фармакокінетику, метаболізм, фармакодинаміку, дозозалежність, безпеку, ефективність та інші фармакологічні властивості. У разі можливості слід навести стислий опис кожного із завершених клінічних досліджень. Також необхідно навести інформацію, отриману не лише в результаті клінічних випробувань, але й при будь-якому іншому застосуванні досліджуваного препарату, наприклад, дані післяреєстраційного досвіду застосування.

а) Фармакокінетика та метаболізм препарату в людини

Необхідно представити стислий виклад інформації з фармакокінетики досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи таке (залежно від наявності даних):

- фармакокінетика (включаючи метаболізм, за необхідності, абсорбцію, зв'язування з білками плазми крові, розподіл та елімінацію);
- біодоступність досліджуваного препарату (абсолютна, якщо можливо, і/чи відносна) із застосуванням референтного препарату;
- фармакокінетика в популяційних підгрупах (наприклад, залежно від статі, віку та порушень функцій органів);
- взаємодії (наприклад, лікарські взаємодії та вплив продуктів харчування);
- інші дані щодо фармакокінетики (наприклад, результати досліджень у різних популяційних групах, проведених у межах клінічних випробувань).

б) Безпека й ефективність

Необхідно навести у стислій формі інформацію про безпеку, фармакодинаміку, ефективність і дозозалежність ефектів кожного досліджуваного препарату (включаючи його метаболіти, якщо це вивчалося), отриману в ході проведених раніше випробувань на людині (на здорових добровольцях і/чи на хворих). Слід обговорити інтерпретацію цієї інформації. Якщо ряд клінічних випробувань уже завершений, для більш чіткого подання відомостей можна використовувати стислі зведені звіти щодо ефективності й безпеки за окремими показниками в різних підгрупах популяції за результатами різних випробувань. Також доцільно включити зведені таблиці побічних реакцій на ліки за всіма клінічними випробуваннями (включаючи випробування для всіх вивчених показань).

Слід обговорити суттєві відмінності в характері/частоті побічних реакцій на ліки як для різних показань, так і для різних підгруп популяції.

У брошурі дослідника необхідно навести опис можливих ризиків і побічних реакцій на ліки, яких можна очікувати з урахуванням попереднього досвіду застосування як досліджуваного препарату, так і подібних до нього лікарських засобів. Також слід описати запобіжні заходи чи спеціальні рекомендації, яких необхідно дотримуватися при застосуванні препарату в ході дослідження.

в) Післяреєстраційний досвід

У брошурі дослідника необхідно зазначити країни, в яких досліджуваний препарат був розміщений на ринку чи зареєстрований. В узагальненому вигляді має бути наведена будь-яка важлива інформація, отримана в ході післяреєстраційного застосування (наприклад, склад, дозування, шляхи введення та побічні реакції на препарат). У брошурі дослідника також необхідно зазначити країни, в яких заявнику було відмовлено в реєстрації досліджуваного препарату чи останній був вилучений з ринку/позбавлений реєстрації.

7.3.7 Висновок і вказівки для дослідника

У цьому розділі необхідно навести всебічне обговорення доклінічних і клінічних даних і узагальнити інформацію з різних джерел щодо різних властивостей досліджуваного препарату, наскільки це можливо. Таким чином, досліднику може бути надана найбільш Інформативна інтерпретація наявних даних, а також оцінка значимості цієї інформації для подальших клінічних випробувань.

Якщо це доречно, слід обговорити опубліковані звіти про подібні лікарські засоби. Це може надати допомогу досліднику щодо його готовності до можливих побічних реакцій на ліки чи до інших проблем при клінічних дослідженнях.

Основна мета цього розділу - допомогти досліднику отримати чітке уявлення про можливі ризики й побічні реакції, а також про спеціальні тести, спостереження та запобіжні заходи, які можуть знадобитися в ході клінічного випробування. Це чітке уявлення має бути основане на наявній інформації про фізичні, хімічні, фармацевтичні, фармакологічні, токсикологічні та клінічні властивості досліджуваного(их) препарату(ів). Клінічному досліднику також мають бути надані вказівки щодо діагностики й лікування у разі можливого передозування й побічних реакцій на ліки, що ґрунтуються на наявному клінічному досвіді й фармакологічних властивостях досліджуваного препарату.

7.4 Додаток 1

ЗРАЗОК ТИТУЛЬНОГО АРКУША БРОШУРИ ДОСЛІДНИКА (зразок)

Назва (ім'я) спонсора

Препарат:

Код дослідження:

Назва(и): хімічна, непатентована (якщо затверджена), торгова назви (якщо це допускається чинним законодавством і відповідає бажанню спонсора)

БРОШУРА ДОСЛІДНИКА

Номер видання:

Дата випуску:

Вводиться замість попереднього видання N:

Дата:

7.5 Додаток 2

ЗРАЗОК ЗМІСТУ БРОШУРИ ДОСЛІДНИКА (зразок)

- Гриф конфіденційності (необов'язково)
- Сторінка з підписами (необов'язково)

1. Зміст
2. Резюме
3. Вступ
4. Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад лікарської форми
5. Доклінічні дослідження

5.1 Доклінічна фармакологія

5.2 Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

5.3 Токсикологія

6. Клінічні дослідження

6.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату в людини
6.2 Безпека і ефективність
6.3 Післяреєстраційний досвід застосування препарату
7. Висновок і вказівки для дослідника

NB: Посилання на
1. Публікації
2. Звіти

Посилання слід наводити в кінці кожного розділу.
Додатки (якщо є)

8. ОСНОВНІ ДОКУМЕНТИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

8.1 Вступ

Основні документи клінічного випробуваннння - це документи, які разом або окремо дозволяють оцінити проведення випробування та якість отриманих даних. Ці документи необхідні для доказу дотримання дослідником, спонсором і монітором положень GCP і діючих регуляторних вимог.

Основні документи необхідні також для виконання ряду інших важливих завдань. Зберігання основних документів дослідником/медичним закладом і спонсором значною мірою сприяє успішному керівництву клінічним випробуванням з боку дослідника, спонсора і монітора. Ці документи звичайно є об'єктом незалежного аудита з боку спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів у ході підтвердження правомірності проведення випробування і повноти зібраних даних.

Нижче наведено мінімальний перелік основних документів, які повинні бути розроблені. Дано пояснення мети кожного документа, зазначено, де необхідно зберігати документ: в архіві дослідника/медичного закладу та/чи в архіві спонсора. Ці документи розділяють на три категорії залежно від того, на якій стадії випробування їх необхідно створювати: 1) перед початком клінічної фази випробування; 2) у ході проведення клінічного випробування;

3) після завершення чи припинення випробування. Припустимим є об'єднання деяких документів, якщо при цьому окремі документи можуть бути легко ідентифіковані.

Основний архів (майстер-файл) випробування має бути створений на початку випробування як у дослідника/медичного закладу, так і в офісі спонсора. Випробування може бути офіційно завершене лише після того, як монітор перевірить архіви дослідника/медичного закладу й спонсора і підтвердить наявність всіх необхідних документів у відповідних архівах.

Документи (всі разом або кожен із них), зазначені в цьому керівництві, можуть бути об'єктом аудита спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів, для чого їх необхідно надавати.

Спонсор і дослідник / медичний заклад повинні вести опис щодо місця (місць) знаходження їх відповідних основних документів, включаючи первинні документи. Система зберігання документації, що використовується під час випробування та для архівування (незалежно від типу використовуваного носія), повинна забезпечувати ідентифікацію документа, історію версій, пошук та можливість його вилучення з системи.

(пункт 8.1 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Якщо це обґрунтовано, перед початком випробування основні документи клінічного випробування мають бути доповнені або їх перелік може бути зменшений, виходячи з важливості та актуальності специфічних документів клінічного випробування.

(пункт 8.1 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Спонсор повинен бути впевнений, що дослідник має контроль та постійний доступ до даних в ІРФ, повідомлених спонсору. Спонсор не повинен мати ексклюзивний контроль над цими даними.

(пункт 8.1 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

Якщо копія використовується для заміни оригіналу документа (наприклад, первинні документи, ІРФ), копія повинна відповідати вимогам для завірених копій.

(пункт 8.1 доповнено абзацом згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

До, під час та після дослідження дослідник / медичний заклад повинні контролювати всі основні документи та записи, створені дослідником / медичним закладом.

(пункт 8.1 доповнено абзацом згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. N 1169)

8.2 Документи перед початком клінічної фази випробування

На цій стадії планування до офіційного початку клінічного випробування необхідно підготувати й розмістити документи, зазначені в таблиці 1.

Таблиця 1

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.2.1	**Брошура дослідника**	Документально підтвердити факт передачі досліднику всієї необхідної та актуалізованої наукової інформації про досліджуваний препарат	+	+
8.2.2	Підписаний протокол і поправки до нього (якщо такі є), зразок індивідуальної реєстраційної форми (CRF)	Документально підтвердити факт узгодження спонсором і дослідником протоколу/поправок та індивідуальної реєстраційної форми (CRF)	+	+
8.2.3	**Матеріали, що надаються суб'єктам випробування:**			
	а) форма інформованої згоди (включаючи всі необхідні переклади);	Документально підтвердити інформовану згоду	+	+
	б) інші письмові інформаційні матеріали;	Документально підтвердити, що суб'єктам буде надано докладну й доступну для розуміння інформацію для отримання їх згоди на основі повної поінформованості	+	+
	в) оголошення про набір суб'єктів випробування (якщо використовується)	Документально підтвердити придатність заходів щодо набору суб'єктів випробування та відсутність примусу	+	
8.2.4	**Фінансові аспекти випробування**	Документально підтвердити фінансову угоду між дослідником/медичним закладом і спонсором щодо випробування	+	+
8.2.5	**Страхове зобов'язання** (за вимогою)	Документально підтвердити, що суб'єктам буде виплачено компенсацію у разі заподіяння їм шкоди в ході випробування	+	+
8.2.6	**Підписана угода між сторонами, які беруть участь, наприклад:**	Документально підтвердити досягнуті угоди		
	а) дослідником/медичним закладом і спонсором;		+	+
	б) дослідником/медичним закладом і контрактною дослідною організацією;		+	+ (за вимогою)
	в) спонсором і контрактною дослідною організацією;			+
	г) дослідником/медичним закладом та уповноваженими органами (за вимогою)		+	+
8.2.7	**Датоване і документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету щодо таких документів:**	Документально підтвердити факт експертизи випробування експертною радою/незалежним етичним комітетом і схвалення/ позитивного рішення щодо його проведення. Встановити номер редакції документа(ів) і дату	+	+
	а) протоколу і поправок до нього;			
	б) індивідуальної реєстраційної форми (за необхідності);			
	в) форми інформованої згоди;			

	г) інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам випробування; д) оголошення про набір суб'єктів випробування (якщо використовуються); е) інформації про виплати суб'єктам (якщо передбачені); ж) будь-яких інших схвалених документів			
8.2.8	**Склад експертної ради/незалежного етичного комітету**	Документально підтвердити відповідність складу експертної ради/незалежного етичного комітету положенням GCP	+	+ (за вимогою)
8.2.9	**Дозвіл/схвалення/реєстрація протоколу регуляторними уповноваженими органами** (за вимогою)	Документально підтвердити, що до початку випробування були відповідні дозвіл/схвалення/реєстрація протоколу регуляторними уповноваженими органами згідно з відповідними регуляторними вимогами	+ (за вимогою)	+ (за вимогою)
8.2.10	**Curriculum vitae дослідника(ів) та субдослідника(ів) та/чи інші відповідні документи, що підтверджують їх кваліфікацію**	Документально підтвердити кваліфікацію та придатність дослідника(ів) і субдослідника(ів) для проведення випробування та/чи забезпечення медичного спостереження суб'єктів	+	+
8.2.11	**Нормальні значення/діапазони для клінічних/лабораторних/інструментальних методів і/чи випробувань, передбачених протоколом**	Документально оформити нормальні значення та/чи діапазони для цих випробувань	+	+
8.2.12	**Клінічні/лабораторні/інструментальні методи/випробування:** а) сертифікація або б) акредитація, або в) встановлений контроль якості та/чи зовнішня оцінка якості, чи г) інше затвердження (за вимогою)	Документально підтвердити придатність матеріально-технічної бази для проведення необхідних випробувань і забезпечення вірогідності результатів	+ (за вимогою)	+
8.2.13	**Зразок етикетки, прикріпленої на контейнері досліджуваної о препарату**	Документально підтвердити дотримання відповідних вимог щодо маркування та вірогідність інструкцій, що надаються суб'єктам		+
8.2.14	**Інструкція щодо поводження з досліджуваним(и) препаратом(ами) і матеріалами, необхідними для випробування** (якщо не включена в протокол чи Брошуру дослідника)	Документально оформити інструкції, необхідні для забезпечення належного зберігання, пакування, розподілу та ліквідації досліджуваних препаратів і матеріалів, необхідних для випробування	+	+
8.2.15	**Транспортні накладні досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування**	Документувати дати поставки, номери серій та спосіб поставки досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування. Дати можливість відстежувати серії препарату, перевіряти умови поставки, вести облік	+	+
8.2.16	**Сертифікат(и) аналізу(ів) поставленого(их) досліджуваного(их) препарату(ів)**	Документально підтвердити ідентичність, чистоту та силу дії досліджуваного препарату, що буде використовуватися при випробуванні		+
8.2.17	**Процедура розкриття коду для сліпого методу випробування**	Документально описати, як у випадках, що потребують невідкладної медичної допомоги, можна встановити ідентичність досліджуваного препарату без порушення сліпого методу	+	+ (третя сторона, за вимогою)

		випробування при лікуванні інших суб'єктів		
8.2.18	**Основний рандомізаційний список**	Документально оформити процедуру рандомізації популяції суб'єктів випробування		+ (третя сторона, за вимогою)
8.2.19	**Попередній звіт про моніторинг до випробування**	Документально підтвердити придатність місця випробування для проведення дослідження (документ може бути об'єднаний зі звітом, зазначеним у п. 8.2.20)		+
8.2.20	**Звіт про моніторинг перед початком випробування**	Документально підтвердити факт ознайомлення дослідника та його співробітників, що беруть участь у випробуванні, з методиками дослідження (документ може бути об'єднаний зі звітом, зазначеним у п. 8.2.19)	+	+

8.3 Документи в ході проведення клінічного випробування

У ході випробування на підтвердження того, що вся нова суттєва інформація документується в міру її надходження, до вищезазначених документів необхідно додавати документи, зазначені у таблиці 2.

Таблиця 2

Назва документа		**Мета**	**Перебуває в архівах**	
			дослідника/ медичного закладу	**спонсора**
8.3.1	**Актуалізовані версії брошури дослідника**	Документально підтвердити факт своєчасного повідомлення дослідника про важливу інформацію в міру її надходження	+	+
8.3.2	**Будь-які переглянуті версії:** а) протоколу/поправок та індивідуальної реєстраційної форми; б) форми інформованої згоди; в) будь-яких інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам; г) оголошень про набір суб'єктів (якщо використовуються)	Документально оформити нові редакції цих документів, які пов'язані з випробуванням і набирають чинності під час випробування	+	+
8.3.3	**Датоване й документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету щодо таких документів:** а) поправок до протоколу; б) нових редакцій: 1) форми інформованої згоди; 2) будь-яких інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам; 3) оголошень про набір суб'єктів (якщо використовуються); в) будь-яких інших схвалених документів; г) поточного огляду випробування (за вимогою)	Документально підтвердити факт розгляду та схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету поправок і/чи нових редакцій документів. Встановити номер нової редакції кожного документа й дату	+	+
8.3.4	**Дозвіл/затвердження/реєстрація регуляторними уповноваженими органами (за вимогою):** а) поправок до протоколу та інших документів	Документально підтвердити дотримання відповідних регуляторних вимог	+ (за вимогою)	+
8.3.5	**Curriculum vitae нового дослідника(ів) та/чи субдослідника(ів)**	(Див. п. 8.2.10)	+	+
8.3.6	**Актуалізовані нормальні значення/діапазони для клінічних/ лабораторних/інструментальних методів і/чи випробувань, передбачених**	Документально оформити нормальні значення й діапазони, переглянуті в ході	+	+

	протоколом	випробування (див. п. 8.2.11).		
8.3.7	**Актуалізовані клінічні/лабораторні/інструментальні методи/випробування:** а) сертифікація чи б) акредитація, чи в) встановлений контроль якості та/чи зовнішня оцінка якості, чи г) інше затвердження (за вимогою)	Документально підтвердити, що ці випробування відповідають вимогам протягом усього випробування (див. п. 8.2.12)	+ (за вимогою)	+
8.3.8	**Документація щодо поставки досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування**	(Див. п. 8.2.15)	+	+
8.3.9	**Сертифікат(и) аналізу нових серій досліджуваних препаратів**	(Див. п. 8.2.16)		+
8.3.10	**Звіти про візити моніторів**	Документально оформити візити моніторів на місце випробування і результати моніторингу		+
8.3.11	**Документи щодо інших важливих контактів (за винятком візитів на місце випробування):** а) кореспонденція; б) протоколи зустрічей; в) записи телефонних переговорів	Документально оформити будь-які домовленості чи важливі результати обговорення адміністративних питань випробування, порушень протоколу, проведення випробування і звітності щодо побічних явищ	+	+
8.3.12	**Підписані форми інформованої згоди**	Документально підтвердити, що згоду кожного суб'єкта випробування отримано згідно з положеннями GCP і протоколом і датовано перед початком його участі в дослідженні. Крім того, документально підтвердити дозвіл на прямий доступ (див. п. 8.2.3)	+	
8.3.13	**Первинні документи**	Документально підтвердити існування суб'єкта і довести вірогідність зібраних даних щодо випробування. Приєднати вихідні документи, що стосуються випробування, документи щодо лікування та анамнезу суб'єкта	+	
8.3.14	**Підписані, датовані й заповнені індивідуальні реєстраційні форми**	Документально оформити підтвердження дослідником чи уповноваженим членом дослідницького персоналу внесених даних	+ (копія)	+ (оригінал)
8.3.15	**Документація щодо виправлень в індивідуальній реєстраційній формі**	Документально оформити всі зміни/доповнення чи виправлення в індивідуальній реєстраційній формі, зроблені після внесення первинних даних	+ (копія)	+ (оригінал)
8.3.16	**Повідомлення спонсора дослідником про серйозні побічні явища та відповідні звіти**	Повідомлення спонсора дослідником про серйозні побічні явища й пов'язані з цим звіти згідно з п. 4.11	+	+
8.3.17	**Повідомлення регуляторних уповноважених органів і експертної ради/незалежного етичного комітету спонсором і/чи дослідником про непередбачені серйозні побічні реакції на ліки та повідомлення іншої інформації щодо безпеки**	Повідомлення регуляторних уповноважених органів і експертної ради/незалежного етичного комітету спонсором і/чи дослідником, залежно від ситуації, про непередбачені серйозні побічні реакції на ліки відповідно до п. 5.17 і 4.11.1 та	+ (за вимогою)	+

		повідомлення іншої інформації щодо безпеки згідно з п. 5.16.2		
8.3.18	**Повідомлення спонсором дослідника щодо безпеки**	Інформування спонсором дослідника щодо безпеки згідно з п. 5.16.2	+	+
8.3.19	**Проміжні чи річні звіти, що надаються експертній раді/незалежному етичному комітету та уповноваженим органам**	Надати експертній раді/незалежному етичному комітету (згідно з п. 4.10) і уповноваженим органам (згідно з п. 5.17.3) проміжні чи річні звіти	+	+ (за вимогою)
8.3.20	**Журнал скринінгу суб'єктів випробування**	Документально ідентифікувати суб'єктів, які пройшли скринінг до початку випробування	+	+ (за вимогою)
8.3.21	**Список ідентифікаційних кодів суб'єктів випробування**	Документально підтвердити наявність у дослідника/медичного закладу конфіденційного поіменного списку всіх суб'єктів із зазначенням номерів, за якими вони введені у випробування. Дати можливість досліднику/медичному закладу встановити особу будь-якого суб'єкта випробування	+	
8.3.22	**Журнал реєстрації суб'єктів випробування**	У хронологічному порядку документально зареєструвати суб'єктів за допомогою номерів, за якими вони введені у випробування	+	
8.3.23	**Облік досліджуваних препаратів у місці випробування**	Документально підтвердити, що досліджуваний препарат був використаний згідно з протоколом	+	+
8.3.24	**Аркуш зразків підписів**	Документально оформити зразки підписів та ініціали всіх осіб, уповноважених вносити дані та/чи виправлення в індивідуальні реєстраційні форми	+	+
8.3.25	**Документ щодо обліку зразків біологічних рідин/тканин, що зберігаються (за необхідності)**	Документально оформити місцезнаходження та ідентифікацію зразків, що зберігаються, якщо необхідне повторне проведення аналізів	+	+

8.4 Документи після завершення чи припинення випробування

Після завершення чи припинення випробування всі документи, приведені в п. 8.2 і п. 8.3, слід зберігати в архіві разом з документами, приведеними в таблиці 3.

Таблиця 3

Назва документа		**Мета**	**Перебуває в архівах**	
			дослідника/ медичного закладу	**спонсора**
8.4.1	**Облік досліджуваного(их) препарату(ів) у місці випробування**	Документально підтвердити, що досліджуваний(і) препарат(и) використаний(і) відповідно до	+	+

		протоколу. Документувати остаточний розрахунок кількості досліджуваного препарату, отриманого на місці випробування, виданого суб'єктам, повернутого суб'єктами і повернутого спонсору		
8.4.2	**Документація щодо знищення досліджуваного препарату**	Документувати знищення невикористаного досліджуваного препарату спонсором або на місці випробування	+ (якщо знищено на місці випробування)	+
8.4.3	**Підсумковий список ідентифікаційних кодів суб'єктів випробування**	Дати можливість, у разі необхідності подальшого спостереження, встановити особу всіх суб'єктів, включених у випробування. Список слід зберігати з дотриманням конфіденційності протягом обумовленого часу	+	
8.4.4	**Сертифікат аудита** (за наявності)	Документально підтвердити, що було проведено аудит		+
8.4.5	**Підсумковий звіт монітора про завершення випробування**	Документально підтвердити, що всі необхідні для завершення дослідження дії виконані і копії основних документів зберігаються у відповідних архівах		+
8.4.6	**Документація про призначення лікування та розкриття кодів**	Повертається спонсору для документування будь-яких випадків розкриття кодів, що мали місце		+
8.4.7	**Підсумковий звіт дослідника, що надається експертній раді/незалежному етичному комітету (у разі вимоги) та регуляторним уповноваженим органам (за необхідності)**	Документально підтвердити закінчення випробування	+	
8.4.8	**Звіт про клінічне дослідження**	Документально оформити результати випробування та їх інтерпретацію	+ (за необхідності)	+

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1 CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for guidance on good clinical practice, 1997 (CPMP/ICH/135/95 (E6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 1997)

2 WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. - WMA, 2004 (ГЕЛЬСИНКСЬКА ДЕКЛАРАЦІЯ ВСЕСВІТНЬОЇ МЕДИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ. Етичні принципи для медичних досліджень із залученням людини як суб'єкта випробування. - WMA, 2004)

3 Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС/Под ред. А. В. Стефанова и др.; Авт.-сост.: В. А. Усенко, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая и др. - К.: МОРИОН, 2002. - 256 с.

4 Настанова 42-7.1:2005 Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності

5 CPMP/ICH/291/95 (E8) Note for guidance on general consideration for clinical trials, 1997

(CPMP/ICH/291/95 (E8) Керівні вказівки із загальних питань щодо клінічних випробувань, 1997)

6 CPMP/ICH/3 63/96 (E9) Note for guidance on statistical principles for clinical trials, 1998

(CPMP/ICH/3 63/96 (E9) Керівні вказівки щодо статистичних принципів для клінічних випробувань, 1998)

7 CPMP/ICH/3 64/96 (E10) Note for guidance on choice of control group in clinical trials, 2000

(CPMP/ICH/3 64/96 (E10) Керівні вказівки щодо вибору контрольної групи при клінічних випробуваннях, 2000).

Ключові слова: досліджуваний препарат, дослідник, експертна рада/незалежний етичний комітет, клінічне випробування/дослідження, медичний заклад, місце випробування, належна клінічна практика, основні документи, спонсор, суб'єкт випробування.

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказом МОЗ України
від 16 лютого 2009 р. N 95

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна лабораторна практика

ПЕРЕДМОВА
документа Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Councilof 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances

Державна влада та підприємства-виробники зацікавлені в якості доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів для здоров'я людини та довкілля, які є основою для оцінки ризику. Тому, країни - члени OECD встановили критерії щодо проведення цих досліджень. Для уникнення відмінностей у схемах проведення досліджень, здатних ускладнити міжнародну торгівлю, країни - члени OECD дотримуються міжнародної гармонізації методів досліджень та належної лабораторної практики.

У 1979 та 1990 роках міжнародна група експертів, сформована в межах спеціальної програми щодо контролю за хімічними речовинами, застосовуючи загальновизнані організаційні і наукові підходи, а також національний і міжнародний досвід розробила "Принципи належної лабораторної практики OECD" (GLP).

Ці принципи GLP були затверджені Радою OECD у 1981 році, як Додаток до Рішення Ради стосовно взаємного прийняття даних з оцінки хімічних речовин (C(81) 30 (заключна версія).

В 1995 та 1996 роках була сформована нова група експертів для перегляду та оновлення принципів належної лабораторної практики. Даний документ є результатом домовленості, досягнутої цією групою. Він відміняє та змінює початкові принципи, затверджені у 1981 році.

Метою цих принципів належної лабораторної практики є сприяння удосконаленню якості даних досліджень. Порівнювана якість даних досліджень формує основу взаємного визнання країнами цих даних. Можливість окремих країн з упевненістю покладатись на дані досліджень, одержані в інших країнах, дозволяє уникнути дублювання досліджень, зберігаючи, таким чином, час та ресурси. Застосування цих принципів повинно запобігти створенню технічних бар'єрів у торгівлі та в подальшому покращити охорону здоров'я людини та довкілля.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом "Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Councilof 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (codified version).

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

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Ця настанова уводиться вперше.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами і прийнятими гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і додаткову інформацію, що було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються, позначено іншим шрифтом. До настанови внесено такі редакційні зміни:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів";

додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Національний вступ", "Перелік редакційних змін та доповнень", "Бібліографія", оформлені згідно до вимог державних стандартів України:

ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладення, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів";

- усі терміни та визначення понять наведено за абеткою у розділі "Терміни та визначення понять" Повний перелік редакційних змін та доповнень наведено в національному додатку. Довідкові джерела інформації наведено в додатку "Бібліографія".

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова встановлює принципи та правила (вимоги) проведення доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів, що найчастіше є синтетичними хімічними речовинами, але можуть мати природне або біологічне походження, а в деяких випадках, бути живими організмами.

Метою доклінічних досліджень цих речовин є отримання даних щодо безпечності їх застосування для здоров'я людини.

Ця настанова стосується доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів, що виготовляються з метою їх реєстрації або ліцензування.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

1. Закон України про лікарські засоби.
2. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені у цьому розділі визначення застосовують до термінів, які використовують у цій настанові.

Відхилення від плану (протоколу) **дослідження** *(study plan deviation)*

Непередбачений заздалегідь відступ від плану (протоколу) дослідження після дати початку дослідження.

Первинні (вихідні) **дані** *(raw data)*

Всі оригінальні записи та документація дослідницької установи або завірені їх копії, які є результатом оригінальних спостережень та дій у ході дослідження. Первинні дані також можуть включати, наприклад, фотографії, мікрофільми або копії мікрофіш, інформацію для зчитування на комп'ютері, надиктовані спостереження, записи даних з автоматизованих приладів або будь-яких інших засобів збереження інформації, визнані здатними безпечно зберігати інформацію протягом визначеного часу.

Головний дослідник *(principal investigator)*

Особа, яка при проведенні багатоцентрових дослідженнях діє від імені керівника дослідження та несе відповідальність за делеговану їй фазу дослідження. Відповідальність керівника дослідження за проведення дослідження в цілому не може бути делеговано головному досліднику (ам); це стосується плану дослідження та поправок до нього, затвердження кінцевого звіту, та гарантії того, що виконуються всі відповідні принципи належної лабораторної практики.

Головний графік робіт *(master schedule)*

Узагальнена інформація для оцінки робочого навантаження та від стеження досліджень, що проводяться дослідницькою установою.

Дата завершення дослідження *(study completion date)*

Дата підпису керівником дослідження заключного звіту.

Дата закінчення експерименту *(experimental completion date)*

Дата отримання останніх даних дослідження.

Дата початку дослідження *(study initiation date)*

Дата підпису керівником дослідження плану дослідження.

Дата початку експерименту *(experimental starting date)*

Дата отримання перших даних дослідження.

Доклінічне дослідження безпечності для здоров'я людини *(non-clinical health safety study)*

Експеримент або набір експериментів, якими тест-зразок випробовується в лабораторних умовах для отримання даних щодо його властивостей та/або безпечності, з метою подання на розгляд до відповідних регуляторних органів.

Дослідницька установа *(test facility)*

Персонал, приміщення та обладнання, необхідні для проведення доклінічних досліджень безпечності для здоров'я людини та довкілля. Для багатоцентрових досліджень, що проводяться в більш ніж одному

підрозділі (установі), дослідницька установа включає місцезнаходження керівника дослідження та всі окремі місця проведення досліджень, що окремо або в сукупності можуть розглядатись як дослідницькі установи.

Керівник дослідження *(study director)*

Особа, що повністю відповідає за проведення доклінічного дослідження безпечності тест-зразка для здоров'я людини та довкілля

Керівництво дослідницької установи *(test facility management)*

Особа/и, що має відповідні повноваження і відповідає за організацію та функціонування дослідницької установи відповідно до принципів належної лабораторної практики.

Керівництво дослідницького підрозділу (при проведенні багатоцентрових досліджень) *(test site management)*

Особа/и, що відповідає за забезпечення виконання фаз/й дослідження відповідно до принципів належної лабораторної практики.

Короткострокове дослідження *(short-term study)*

Дослідження, що має короткий термін тривалості і проводиться за загальноприйнятими рутинними методами.

Дослідницький підрозділ для богатоцентрових досліджень *(test site)*

Місце(місця) виконання фаза/й дослідження.

Належна лабораторна практика (*Good laboratory practice,* GLP)

Система якості, пов'язана з організаційним процесом та умовами, за яких доклінічні дослідження безпечності для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформляються у вигляді звіту та зберігаються в архіві.

Носій *(vehicle)*

Будь-який агент, що застосовується для змішування, диспергування, розчинення тест-зразка або референс-зразка з метою полегшення введення/нанесення їх до тест-системи.

План (протокол) **дослідження** *(study plan)*

Документ, що визначає мету і схему проведення дослідження, та включає будь-які поправки до нього

Поправки до плану (протоколу) **дослідження** *(study plan amendment)*

Передбачена зміна плану (протоколу) дослідження після дати початку дослідження.

Проба *(specimen)*

Будь-який матеріал, отриманий з тест-системи для дослідження, аналізу або зберігання.

Програма забезпечення якості *(quality assurance programme)*

Визначена система, що включає незалежний від дослідження, що проводиться персонал, і гарантує керівництву дослідницької установи відповідність принципам належної лабораторної практики.

Референс-зразок (контрольний зразок) *(reference item (control item)*

Будь-який продукт, що використовується для порівняння з тест-зразком.

Серія *(batch means)*

Певна кількість тест-зразка або референс-зразка, вироблена протягом певного виробничого циклу, таким чином, що можна сподіватись, що вона матиме однакові властивості та відповідно ідентифікована.

Спонсор *(sponsor)*

Суб'єкт, що ініціює, забезпечує та/або подає на розгляд регламентуючих органів дані доклінічного дослідження лікарських засобів щодо їх безпечності для здоров'я людини.

Стандартна операційна процедура *(standard operating procedures (SOPs)*

Документально оформлена процедура, що описує, як проводити дослідження або дії, не деталізовані планом (протоколом) досліджень або методичними посібниками з проведення досліджень.

Тест-система *(test system)*

Будь-яка біологічна, хімічна або фізична система або їх комбінація, що використовується в дослідженні.

Тест-зразок *(test item)*

Продукт, що є предметом дослідження.

ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ПРАКТИКИ

1 Організація дослідницької установи та персонал

1.1 Обов'язки керівництва дослідницької установи

1.1.1 Кожний керівник дослідницької установи повинен забезпечити дотримання принципів належної лабораторної практики.

1.1.2 До переліку обов'язків керівника дослідницької установи входить щонайменше:

(а) забезпечення наявності в дослідницькій установі положення, яким визначається особа/особи, на які покладаються обов'язки керівництва, визначені принципами належної лабораторної практики;

(б) забезпечення наявності достатньої кількості кваліфікованого персоналу, відповідних приміщень, обладнання та матеріалів для своєчасного і належного проведення дослідження;

(в) забезпечення ведення записів щодо кваліфікації, навчання, досвіду та посадових інструкцій для кожного спеціаліста та технічного працівника;

(г) гарантування чіткого розуміння персоналом функцій, які потрібно виконувати та, за необхідності, проведення навчання щодо виконання цих функцій;

(д) забезпечення наявності і дотримання відповідних технічно валідованих стандартних операційних процедур, схвалення всіх первинних та переглянутих стандартних операційних процедур;

(е) забезпечення наявності програми забезпечення якості та призначення персоналу забезпечення якості, зобов'язаного гарантувати виконання досліджень відповідно до принципів належної лабораторної практики;

(є) перед початком кожного дослідження призначення керівника дослідження, що має відповідну кваліфікацію, підготовку та досвід. Заміщення керівника дослідження повинно проводитись відповідно до встановленої процедури та бути документально підтверджено;

(ж) для багатоцентрового дослідження, у разі необхідності, - призначення. головного дослідника, який відповідно підготовлений, кваліфікований, має досвід керування дорученою фазою(ами) дослідження. Заміна головного дослідника повинна здійснюватись відповідно до встановленої процедури і бути документально підтвердженою;

(з) забезпечення наявності плану дослідження, документально затвердженого керівником дослідження;

(і) забезпечення узгодження керівником дослідження плану дослідження з персоналом гарантії якості;

(ї) зберігання історичного файлу всіх стандартних операційних процедур;

(й) призначення особи, відповідальної за ведення архіву(вів);

(к) забезпечення ведення головного графіку робіт;

(л) належне забезпечення дослідницької установи, що відповідає вимогам;

дослідження;

(м) забезпечення чіткої лінії взаємозв'язку між керівником дослідження, головним дослідником, програмою забезпечення якості та персоналом дослідження при проведенні багатоцентрових досліджень;

(н) переконатись, що тест-зразок і референс-зразок відповідним чином охарактеризовані;

(о) визначення процедур гарантії того, що комп'ютерні системи відповідають їх призначенню, є валідованими, використовуються та підтримуються у відповідності до принципів належної лабораторної практики.

1.1.3 Якщо фаза(и) (багатоцентрового) дослідження виконується у визначеному дослідницькому підрозділі, на керівника дослідницького підрозділу (у разі призначення) мають покладатись зазначені вище обов'язки, за винятками: п. п. (є), (з), (і), (м) підрозділу 1.1.2.

1.2. Обов'язки керівника дослідження

1.2.1 Керівник дослідження одноосібне контролює дослідження та відповідає за проведення дослідження в цілому та заключний звіт.

1.2.2 Ці обов'язки повинні включати, але не обмежуватись, наведеними нижче функціями, а саме, керівник дослідження повинен:

(а) затверджувати датованим підписом план дослідження та будь-які поправки до нього;

(б) гарантувати своєчасне отримання персоналом забезпечення якості копії плану дослідження і всіх поправок до нього, ефективно взаємодіяти з персоналом гарантії якості під час проведення дослідження;

(в) гарантувати доступність плану дослідження, поправок, та стандартних операційних процедур для персоналу, що бере участь у дослідженні;

(г) визначати та описувати у плані дослідження та заключному звіті багато-центрових досліджень роль кожного головного дослідника, дослідницької установи та дослідницького підрозділу, залучених до проведення випробувань;

(д) забезпечувати дотримання процедур, визначених планом дослідження, давати оцінку та документально підтверджувати наявність впливу будь-яких відхилень від плану дослідження на якість та цілісність дослідження, за необхідності здійснювати, відповідні заходи по їх усуненню; підтверджувати відхилення від стандартних операційних процедур в ході проведення дослідження;

(е) гарантувати, що всі отримані первинні дані повністю зафіксовані на матеріальному носії і записані;

(є) забезпечувати перевірку комп'ютеризованих систем, що використовуються у дослідженні;

(ж) підписувати і датувати заключний звіт на знак відповідальності за достовірність даних та визначення ступеня відповідності дослідження принципам належної лабораторної практики;

(з) забезпечувати передачу до архіву плану дослідження, заключного звіту, первинних даних і супровідних матеріалів після завершення (або припинення) дослідження.

1.3. Обов'язки головного дослідника

Головний дослідник гарантує, що доручені йому фази дослідження виконуються у відповідності до прийнятих принципів належної лабораторної практики.

1.4. Обов'язки персоналу, що проводить дослідження

1.4.1 Персонал, залучений до проведення дослідження, повинен бути обізнаним з тією частиною принципів належної лабораторної практики, що стосується його участі у дослідженні.

1.4.2. Персонал, що проводить дослідження, повинен мати доступ до плану дослідження та стандартних операційних процедур, що стосуються досліджень, які він проводить. Він несе відповідальність за дотримання приписів, визначених цими документами. Будь-які відхилення від цих приписів повинні документуватись та повідомлятись безпосередньо керівнику дослідження та/або, за необхідності, головному досліднику.

1.4.3. Весь персонал дослідження відповідальний за негайну та безпомилкову реєстрацію вихідних даних відповідно до принципів належної лабораторної практики і несе відповідальність за їх якість.

1.4.4. Персонал, що проводить дослідження, повинен вживати заходів пересторога для запобігання ризику для свого здоров'я та забезпечення цілісності дослідження. Вони повинні повідомляти відповідальну особу про будь-які суттєві відхилення у стані здоров'я або медичних показниках з метою їх усунення від процедур, здатних вплинути на дослідження.

2. Програма забезпечення якості

2.1. Загальні положення

2.1.1. Дослідницька установа повинна мати документально затверджену програму забезпечення якості, яка б гарантувала, що дослідження проводяться відповідно до принципів належної лабораторної практики.

2.1.2. Програма забезпечення якості повинна виконуватись призначеною особою/особами, обізнаними з процедурами дослідження і підзвітними безпосередньо керівництву дослідницької установи.

2.1.3. Ця особа(и) не повинна(і) залучатись до проведення дослідження.

2.2. Обов'язки персоналу забезпечення якості

Обов'язки персоналу забезпечення якості включають (але не обмежуються) наведені нижче функції:

(а) зберігати копії всіх затверджених планів досліджень та стандартних операційних процедур, що використовуються дослідницькою установою, і мати доступ до копії останнього головного графіку робіт;

(б) підтверджувати, що план дослідження містить інформацію, необхідну для дотримання принципів належної лабораторної практики. Це підтвердження має бути задокументованим;

(в) проводити перевірки з метою встановлення, що всі дослідження проводяться відповідно до принципів належної лабораторної практики, план дослідження та стандартні операційні процедури є доступними для персоналу, що проводить дослідження, і їх дотримується. Перевірки можуть бути трьох типів, визначених стандартними операційними процедурами програми гарантії якості:

- перевірки дослідження,
- перевірки установи,
- перевірки процесу.

Записи таких перевірок повинні зберігатись;

(г) перевіряти заключний звіт для підтвердження, що методи, процедури та спостереження точно та повністю описані, і що результати, наведені у звіті, точно та повністю відображають первинні дані досліджень;

(д) своєчасно письмово повідомляти керівництво дослідницької установи та керівника дослідження і, за необхідності, головного дослідника та керівників відповідних підрозділів про результати перевірки;

(е) готувати та підписувати висновки, що долучаються до заключного звіту, якими визначаються типи проведених перевірок із зазначенням дати, фаз(и) дослідження, що перевірялось, дати надання звіту за результатами перевірок керівництву, керівнику дослідження і, за необхідності, головному досліднику. Цей висновок має також слугувати підтвердженням, що заключний звіт відображає первинні дані.

3. Приміщення

3.1. Загальні положення

3.1.1. Дослідницька установа повинна бути належних розмірів, конструкції та розташування, які б відповідали вимогам дослідження і зводили до мінімуму незручностей, здатних вплинути на достовірність дослідження.

3.1.2. План дослідницької установи повинен забезпечувати відповідний ступінь розподілу різних видів діяльності з метою створення умов для належного проведення кожного дослідження.

3.2. Приміщення для тест-систем

3.2.1. Дослідницька установа повинна мати достатню кількість приміщень або площ для забезпечення роз'єднання тест-систем та відокремлення окремих досліджень, включаючи приміщення для роботи з речовинами чи організмами, що вважаються біологічно небезпечними або є припущення, що вони такими є.

3.2.2. Мають бути відповідні кімнати або площі для діагностики, лікування та контролю захворювань, щоб уникнути неприйнятного погіршення стану тест-системи.

3.2.3. Мають бути кімнати чи площі для зберігання обладнання і. матеріалів. Вони мають бути відокремлені від кімнат чи площ, у яких утримуються тест-системи, та бути забезпечені відповідним захистом від інвазії, забруднення та/або ушкодження.

3.3. Приміщення для тест-зразків та референс-зразків

3.3.1. Для попередження забруднень чи плутанини щодо тест-зразків і референс-зразків мають бути окремі кімнати чи площі для їх отримання та зберігання, а також для змішування з розчинником.

3.3.2. Кімнати чи площі для зберігання тест-зразків повинні бути відокремлені від приміщень, у яких утримуються тест-системи. Вони мають повністю відповідати умовам збереження ідентичності, концентрації, чистоти та стабільності тест-зразків і гарантувати надійне збереження небезпечних речовин.

3.4. Приміщення архіву

Приміщення архіву має забезпечувати надійне зберігання, пошук планів досліджень, вихідних даних, заключних звітів, тест-зразків і проб. План архіву та умови архівування повинні захищати його вміст від передчасного псування.

3.5. Видалення відходів

Збір та утилізація відходів повинні проводитися таким чином, щоб не наражати на небезпеку цілісність дослідження. Це означає забезпечення належними засобами накопичення, збереження та утилізації відходів, а також процедури дезінфекції і транспортування.

4. Обладнання, матеріали та реагенти

4.1. Устаткування, включаючи валідовані комп'ютеризовані системи, що використовуються для одержання, збереження і пошуку даних, а також для контролю факторів довкілля, що стосуються дослідження, має бути належним чином розміщене і мати відповідну конструкцію й адекватні можливості.

4.2. Устаткування, що використовується в дослідженні, повинно періодично перевірятись, очищуватись, обслуговуватись та калібруватись відповідно до стандартних операційних процедур. Всі зазначені операції мають письмово реєструватись. Калібрування, в разі необхідності, має проводитись відповідно до національних чи міжнародних стандартів вимірювання.

4.3. Устаткування і матеріали, що використовуються у дослідженні, не повинні здійснювати негативний вплив на тест-системи.

4.4. Хімічні речовини, реактиви і розчини повинні бути промарковані для їх ідентифікації (якщо необхідно, із зазначенням концентрації) із зазначенням терміну придатності і специфічних умов зберігання. Повинна бути інформація про джерело, дату виготовлення та стабільність. Термін придатності може бути подовжено на основі оцінки чи аналізу, підтверджених документально.

5. Тест-системи

5.1 Фізичні/хімічні тест-системи

5.1.1. Устаткування, що використовується для одержання фізичних/хімічних даних, повинно бути відповідним чином розміщене, мати відповідну конструкцію й необхідну продуктивність.

5.1.2. Повинна бути забезпечена цілісність фізичних/хімічних тест-систем.

5.2 Біологічні тест-системи

5.2.1. З метою забезпечення якості даних необхідно визначити та дотримуватись належних умов збереження, розміщення, обслуговування та догляду біологічних тест-систем.

5.2.2. Щойно отримані тваринні або рослинні тест-системи мають бути ізольовані до оцінки стану їх здоров'я. У разі будь-яких випадків захворювання чи смертності дана партія не повинна використовуватись у дослідженнях і має бути знищена. На момент початку дослідження тест-системи не повинні бути хворими або у стані, здатному вплинути на результат або проведення дослідження. Тест-системи, що є хворими або зазнали ушкоджень в ході дослідження, повинні бути ізольовані та вилікувані, якщо це необхідно для збереження цілісності дослідження. Будь-який діагноз або проведене лікування до або під час дослідження має бути письмово зареєстровано.

5.2.3. Мають зберігатись записи щодо джерела постачання, дати надходження, стану тест-систем на момент отримання.

5.2.4. До початку уведення/нанесення тест-зразків або референс-зразків біологічні тест-системи повинні підлягати акліматизації до умов середовища проведення дослідження протягом відповідного періоду часу.

5.2.5. Вся інформація, необхідна для правильної ідентифікації тест-системи, повинна знаходитись на місці її утримання або на контейнерах. Будь-яке переміщення окремої тест-системи з місця її утримання або контейнера під час проведення дослідження повинно бути належним чином зазначене.

5.2.6. Через визначені проміжки часу місця утримання або контейнери для тест-систем повинні чиститись та підлягати санітарній обробці. Будь-який матеріал, що контактує з тест-системою, не повинен містити забруднень, рівень яких здатний вплинути на дослідження. Підстилка для тварин повинна замінюватись відповідно до правил догляду за тваринами. Використання засобів боротьби з паразитами повинно документуватися.

6. Тест-зразки та референс-зразки

6.1. Одержання, поводження, відбір та зберігання

6.1.1. Повинні вестись записи, що включають характеристику тест-зразків і референс-зразків, дату їх одержання, термін придатності, кількість, що одержана та використана у дослідженні.

6.1.2. Повинні бути визначені процедури поводження, відбору та зберігання для цих зразків з метою забезпечення їх гомогенності та стабільності на належному рівні, а також запобігання можливого забруднення і плутаний.

6.1.3. На контейнерах для зберігання має бути інформація щодо ідентифікації, терміну придатності та особливості умов зберігання.

6.2 Характеристики

6.2.1. Кожний тест-зразок і референс-зразок мають бути відповідним чином маркований (наприклад, код, реєстраційний номер (номер CAS), назва, біологічні параметри).

6.2.2. Для кожного дослідження повинні бути відомі ідентифікаційні характеристики тест-зразка та референс-зразка, включаючи номер серії, чистоту, склад, концентрацію та ін.

6.2.3. Якщо тест-зразок надається спонсором, повинен існувати механізм, розроблений спонсором спільно із дослідницькою установою для підтвердження ідентичності тест-зразка, що є предметом дослідження.

6.2.4. Для всіх досліджень має бути інформація щодо стабільності тест-зразка та референс-зразка при їх зберіганні та в умовах проведення дослідження.

6.2.5. Якщо досліджувані речовини вводяться або наносяться в розчині/носії, має бути визначена однорідність, концентрація і стабільність тест-зразка в цьому розчині/носії.

6.2.6. Для всіх досліджень, крім короткострокових, повинні зберігатись проби для аналітичних досліджень кожної серії тест-зразка.

7. Стандартні операційні процедури

7.1. Дослідницька установа повинна мати написані і затверджені керівництвом установи стандартні операційні процедури, призначені для забезпечення якості та цілісності даних, отриманих дослідницькою установою. Переглянуті і виправлені стандартні операційні процедури мають затверджуватись керівництвом установи.

7.2. Кожний окремий підрозділ або ділянка дослідницької установи повинні мати доступні для використання поточні стандартні операційні процедури, що стосуються їх діяльності. Друковані видання, аналітичні методи, статті та посібники можуть використовуватись, як додатки до стандартних операційних процедур.

7.3. Відхилення від дій, описаних в стандартних операційних. процедурах, що мали місце у ході дослідження, повинні бути зареєстровані та визнані керівником дослідження а, за необхідності, головним дослідником.

7.4. Стандартні операційні процедури повинні охоплювати, але не обмежуватись зазначеними нижче категоріями діяльності дослідницької установи. Деталі, наведені під кожним заголовком, мають розглядатись як ілюстративні приклади.

7.4.1. Тест-зразок і референс-зразок Отримання, ідентифікація, маркування, поводження, відбір зразків та зберігання.

7.4.2. Апаратура, матеріали та реактиви

(а) апаратура:

використання, обслуговування, очищення та калібрування;

(б) комп'ютеризовані системи:

валідація, використання, обслуговування, безпека, контроль за внесенням змін, дублювання створення резервних копій;

(в) матеріали, реактиви і розчини:

приготування та маркування

7.4.3. Ведення записів, підготовка звіту, зберігання та повернення Кодування досліджень, збір даних, підготовка звітів, системи індексації, обробка даних, включаючи використання комп'ютеризованих систем.

7.4.4. Тест-система (в разі необхідності)

(а) підготовка приміщень та забезпечення належних умов довкілля для тест-системи;

(б) процедури отримання, передачі, належного розміщення, характеристики, ідентифікації та догляду за тест-системою;

(в) підготовка тест-систем, спостереження та аналізи перед, під час та після завершення дослідження.

(г) поводження з окремими тест-системами, які під час проведення дослідження виявлені помираючими або мертвими;

(д) збір, маркування та обробка окремих зразків, включаючи розтин трупа та гістологічні дослідження;

(е) розподіл та розміщення тест-систем на місці проведення дослідження.

7.4.5. Процедури гарантії якості

Дії персоналу гарантії якості щодо планування, розподілу складання графіка, проведення досліджень, підготовки документації та інспекторських перевірок.

8. Проведення дослідження

8.1. План дослідження

8.1.1. Перед початком кожного дослідження має бути написаний план дослідження, затверджений датованим підписом керівника дослідження та узгоджений з персоналом служби забезпечення якості щодо відповідності принципам GLP згідно пункту 1.2.2 (б). План дослідження повинен також бути узгоджений керівником дослідницької установи та спонсором, якщо це передбачено національним законодавством або законодавством країни, в якій проводиться дослідження.

8.1.2. (а) поправки до плану дослідження повинні бути обґрунтовані і затверджені датованим підписом керівника дослідження та зберігатися з планом дослідження;

(б) відхилення від плану дослідження повинні бути описані, пояснені, визнані, своєчасно та своєчасно датовані керівником дослідження та/або головним дослідником(ами) і зберігатися з первинними даними.

8.1.3. Для короткострокових досліджень може використовуватись загальний план досліджень з додатком стосовно конкретного дослідження

8.2. Зміст плану дослідження

8.2.1. План дослідження повинен містити але не обмежуватись наступною інформацією:

1. Назви дослідження, тест-зразка та референс-зразка

(а) описова назва;

(б) визначення мети і характеру дослідження;

(в) ідентифікація тест-зразка за кодом чи назвою (IUPAC; CAS номер, біологічні параметри, та ін.);

(г) дані про референс-зразок, що має використовуватися.

8.2.2. Інформація, що стосується спонсора та дослідницької установи:

(а) назва та адреса спонсора;

(б) назва та адреса кожної дослідницької установи та проведення дослідницьких підрозділів (залучених до випробувань);

(в) прізвище та адреса керівника дослідження;

(г) прізвище та адреса головного дослідника (ів) та фаз(и) дослідження, делеговані керівником дослідження головному досліднику(ам).

8.2.3. Дати:

(а) дата затвердження плану дослідження підписом керівника дослідження, дати узгодження плану дослідження підписами керівника дослідницької установи та спонсора, якщо це передбачено національним законодавством або законодавством країни, в якій проводиться дослідження;

(б) заплановані дати початку та закінчення дослідження.

8.2.4. Методи дослідження

Посилання на використані методичні рекомендації OECD або інші настанови щодо проведення досліджень та методів, що мають використовуватися.

8.2.5. Передумови (якщо використовуються)

(а) обґрунтування вибору тест-системи;

(б) характеристика тест-системи, із зазначенням виду, штаму, підштаму, джерела надходження, кількості, меж коливання ваги, статі, віку та іншої необхідної інформації;

(в) спосіб уведення та обґрунтування його вибору;

(г) рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість введення/ нанесення;

(д) детальна інформація щодо дизайну експерименту, включаючи хронологічний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і умов, типу і періодичності аналізів, вимірювань, спостережень і досліджень, що повинні проводитись, та статистичні методи, що мають бути використані (якщо такі є).

8.2.6. Реєстрація даних Перелік даних, що мають бути отримані.

8.3. Проведення дослідження

8.3.1. Кожне дослідження повинне мати свій індивідуальний код, який має бути на всіх зразках, що стосуються даного дослідження. Зразки, відібрані в ході дослідження, повинні бути марковані для підтвердження їх походження. Така ідентифікація забезпечує можливість від стеження зразків і досліджень.

8.3.2. Дослідження має проводитись відповідно до плану дослідження.

8.3.3. Всі дані, отримані в ході дослідження, повинні негайно безпосередньо, точно і розбірливо реєструватись особою, яка їх отримує. Ці записи мають бути підписані і датовані.

8.3.4. Будь-яке виправлення вихідних даних має робитись таким чином, щоб можна було відтворити попередній запис, а також вказуватись причина виправлення, дата і підпис особи, що вносить ці виправлення.

8.3.5. Дані, що безпосередньо вносяться в комп'ютер, повинні бути ідентифіковані в момент введення особою(ами), що відповідає(ють) за пряме внесення даних. Для відстеження всіх змін даних досліджень без втрати вихідних даних комп'ютеризовані системи повинні забезпечувати можливість отримання повних звітів щодо операцій з даними. Необхідно забезпечити можливість ідентифікації особи, що вносила зміни до вихідних даних, наприклад за допомогою електронного датування та підпису. Необхідно зазначати причину внесення таких змін.

9. Звіт за результатами дослідження

9.1. Загальні положення

9.1.1. За результатами кожного дослідження має бути підготовлений заключний звіт. Якщо це короткострокове дослідження, до стандартного заключного звіту має додаватись розширена інформація щодо конкретного дослідження.

9.1.2. Звіти головних дослідників або науковців, залучених до дослідження, повинні бути ними підписані і датовані.

9.1.3. Заключний звіт має бути підписаний і датований керівником дослідження, що засвідчує його відповідальність за достовірність даних. Також має зазначатись ступінь відповідності принципам належної лабораторної практики.

9.1.4. Виправлення та доповнення до заключного звіту повинні бути у вигляді поправок, в яких чітко зазначається причина виправлення або доповнення. Поправки мають бути підписані і датовані керівником дослідження.

9.1.5. Переформатування заключного звіту згідно вимог до документів, що подаються до національних реєстраційних чи керівних установ, не вважається виправленням, доповненням або поправкою до заключного звіту.

9.2. Зміст заключного звіту

Заключний звіт повинен містити, але не обмежуватись наступною інформацією:

9.2.1. Назва дослідження, тест-зразка та референс-зразка

(а) описова назва

(б) ідентифікація тест-зразка за кодом чи назвою (IUPAC, CAS номер, біологічні параметри, та ін.)

(в) ідентифікація референс-зразка за назвою

(г) характеристика тест-зразка, включаючи чистоту, стабільність та однорідність.

9.2.2. Інформація стосовно спонсора та дослідницької установи

(а) назва та адреса спонсора

(б) назви та адреси дослідницьких установ та дослідів дослідницьких підрозділів

(в) прізвище та адреса керівника дослідження

(г) прізвища та адреси головного дослідника(ів) та доручених їм фаз(и) дослідження, в разі необхідності

(д) прізвища та адреси науковців, звіти яких було включено до заключного звіту.

9.2.3. Дати

Дати початку та завершення експерименту.

9.2.4. Висновки

Висновки служби забезпечення якості із переліком типів та дат проведених перевірок, а також дати надання звітів про результати перевірок керівництву дослідницької установи, керівнику дослідження та головному досліднику (для баготоцентрових досліджень). Ці висновки також мають бути підтвердженням того, що заключний звіт відображає первинні дані.

9.2.5. Опис матеріалів та методів дослідження

(а) опис використаних методів та матеріалів

(б) посилання на методичні рекомендації OECD чи інші настанови щодо проведення досліджень або методи.

9.2.6. Результати

(а) резюме результатів

(б) вся інформація та дані, необхідні відповідно до плану дослідження

(в) викладення результатів, включаючи обчислення і визначення статистичної значущості

(г) оцінка та обговорення результатів і, за необхідності, висновки.

9.2.7. Зберігання

Визначення місця, де мають зберігатися план дослідження, тест-зразок і референс-зразок, проби, первинні данні та заключний звіт.

10. Зберігання та забезпечення цілості звітів і матеріалів дослідження

10.1. В архіві протягом часу, визначеного відповідним органом, має зберігатись наступне:

(а) план дослідження, первинні данні, проби тест-зразків та референс-зразків, заключний звіт за результатами кожного дослідження;

(б) звіти всіх перевірок, здійснених згідно програми забезпечення якості, а також головного графіку робіт;

(в) записи щодо кваліфікації, навчання, досвіду роботи та функціональних обов'язків персоналу;

(г) звіти та журнали щодо обслуговування та калібрування апаратури;

(д) документація, щодо валідації комп'ютеризованих систем;

(е) історичний файл всіх стандартних операційних процедур;

(є) звіти з моніторингу довкілля;

За відсутності вимог щодо періоду зберігання матеріалів дослідження, остаточне місце їх знаходження має бути задокументоване. Якщо проби тест-зразків та референс-зразків або інші зразки з будь-яких

причин утилізуються до завершення терміну зберігання, це має бути обґрунтовано та задокументовано. Проби тест-зразків та референс-зразків мають зберігатись настільки довго, наскільки їхня якість дозволяє провести їх оцінку.

10.2. Матеріали, що зберігаються в архіві, повинні мати свої індекси для удосконалення організації їх збереження, цілісності та пошуку.

10.3. Доступ до архіву можуть мати співробітники, уповноважені керівником установи. Рух матеріалів в архів та з архіву має бути належним чином задокументований.

10.4. Якщо дослідницька установа або архів, з яким підписано контракт, припиняє існування і не має юридичного наступника, архів має бути передано до архіву спонсора дослідження.

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ[1]

[1] Див. також розділ "Національний вступ".

До цієї настанови було внесено окремі зміни щодо настанови з GLP ЄС, зумовлені правовими вимогами і прийнятими гармонізованими нормативними документами Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться, позначено іншим шрифтом.

Технічні відхилення зазначені у розділі "Національний вступ". 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";
- зміст принципів належної лабораторної практики викладений не у вигляді додатка I до настанови GLP ЄС OECD, а як складова основного змісту;
- за структурою настанови не передбачено нумерацію підрозділів "Сфера застосування" та "Терміни та визначення понять";
- підрозділи і пункти нумеровано в межах кожного розділу, наприклад, пункт 1 підрозділу 1.1 директиви ЄС в цій настанові нумерується як 1.1.1;
- позначення підпунктів латиною замінені на позначення українською абеткою;
- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Національний вступ", "Нормативні посилання", "Перелік редакційних змін та доповнень", "Бібліографія", оформлені згідно до вимог державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладення, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів";
- усі терміни та визначення понять наведені за абеткою у розділі "Терміни та визначення понять".

Оскільки ця настанова стосується лише доклінічних досліджень лікарських засобів для людини і не поширюється на неклінічні дослідження безпечності для людини та довкілля речовин, які містяться у пестицидах, косметичних виробах, ветеринарних препаратах, а також у домішках до харчових продуктів і кормів та промислових хімічних речовинах, до тексту настанови внесено наступні зміни:

- у підрозділі "Сфера застосування" виключено абзац: "Неклінічні дослідження безпечності для здоров'я людини та оточуючого середовища, охоплені принципами належної лабораторної практики включають роботи, що виконуються в лабораторії, теплиці та в полі";
- вираз "неклінічні випробування безпечності для людини та довкілля речовин" в тексті настанови замінений на "доклінічні дослідження безпечності лікарських засобів";

з тексту настанови вилучено слова "пестициди", "харчові та кормові домішки", "вироби косметики", "ветеринарні препарати", "промислові хімічні речовини", "регламентація промислових хімічних речовин".

вилучено п. 7 підрозділу 7.5.2 та останнє речення п. 6.5 розділу 6, що стосуються неклінічних польових досліджень хімічних речовин. До цієї настанови не включено:

- додаток II частина А (анульована настанова та поправка до неї);
- додаток II частина Б (кінцеві терміни для внесення змін у національні законодавства);
- додаток III (кореляційна таблиця).

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України про лікарські засоби.

2. 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.

3. 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.

4. Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council.

5. Directive 2004/2 7/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.

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

7. Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP).

8. Directive 2004/1 O/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances.

9. Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances.

10. Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances.

11.

12. Note for Guidance on single toxicity // EudraLex. - V. 3B.

13. Note for Guidance on repeated dose toxicity. // CPMP/SWP/1042/99.

14. Duration of chronic toxicity in animals (rodent and non-rodent toxicity testing // CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A).

15. Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals // CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A).

16. Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals //CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B).

17. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals // CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A).

18. Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals // CPMP/ICH/299/95 (ICH S 1B).

19. Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals // CPMP/ICH/3 83/95 (ICH SIC).

20. Addendum to Note for Guidance on dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals: addition of a limit dose and related doses // CPMP/ICH/366/96 (ICH SIC [1]).

21. Points to consider on the Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues // CPMP/SWP/3 72/01.

22. Reproductive toxicity: detection oftoxicity toreproduction for medicinal products including toxicity to male fertility // CPMP/ICH/3 86/95 (ICH S5A); CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B).

23. Points to consider on the Need for reproduction studies in the development of human insulin analogus // CPMP/SWP/2600/01.

24. Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products // CPMP/SWP/2145/00.

25. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals // CPMP/ICH/302/95 (ICH S6).

26. Note for Guidance on the preclinical evaluation of anti-cancer medicinal products // CPMP/SWP/997/96.

27. Replacement of animal studies by in-vitro models // CPMP/SWP/728/95.

Ключові слова: безпечність лікарських засобів, гарантія якості, доклінічні дослідження, належна лабораторна практика, стандартні операційні процедури.

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна практика дистрибуції
СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014

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; **І. Демченко**, канд. біол. наук (керівник розробки); **О. Кропивний, Н. Гудзь,** канд. хім. наук.
2	РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2014-___-___ N ___
3	Настанова відповідає документу "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" ("Настанова від 7 березня 2013 р. з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (2013/C 68/01)") Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	НА ЗАМІНУ: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

ПЕРЕДМОВА ДО ДОКУМЕНТА "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)"

Ця настанова ґрунтується на статтях 84 та 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та рішенні Ради ЄС від 6 листопада 2001 року щодо правил Співтовариства стосовно лікарських засобів для людини[1] (Директива 2001/83/ЕС).

[1] OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.

Оптова торгівля лікарських засобів є важливою діяльністю в інтегрованому ланцюгу постачання. Сучасна мережа дистрибуції лікарських засобів постійно ускладнюється та залучає все ширше коло учасників. У цій настанові викладені відповідні інструменти, щоб допомогти підприємствам оптової торгівлі здійснювати їх діяльність та запобігти потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюга постачань (Дотримання положень цієї настанови буде забезпечувати контроль ланцюга дистрибуції і, таким чином, збереження якості та цілісності лікарських засобів).

Згідно зі статтею 1(17) Директиви 2001/83/ЕС дистрибуція лікарських засобів - це діяльність, що включає закупівлю, зберігання, постачання або експорт лікарських засобів, за виключенням постачання лікарських засобів кінцевому споживачу. Таку діяльність здійснюють разом із виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими підприємствами оптової торгівлі або фармацевтами.

Будь-яка особа, яка діє як підприємство оптової торгівлі, повинна мати ліцензію на оптову торгівлю. Стаття 80(g) Директиви 2001/83/ЕС передбачає, що дистриб'ютори мають дотримуватися принципів та правил (вимог) належної практики дистрибуції (GDP).

Ліцензія на виробництво включає і дозвіл на оптову торгівлю лікарськими засобами, зазначеними у ліцензії. Таким чином, виробники, виконуючи будь-яку дистриб'юторську діяльність власних продуктів, повинні водночас дотримуватись принципів та правил (вимог) GDP.

Визначення терміну "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") не залежить від того, чи дистриб'ютор розташований або діє в спеціальних митних зонах, таких як вільні зони або вільні склади. Усі зобов'язання, що відносяться до дистриб'юторської діяльності (такі як експорт, зберігання чи постачання), також відносяться до відповідальності цих дистриб'юторів. Відповідні розділи цієї настанови також поширюються на інших учасників - осіб, залучених до дистрибуції лікарських засобів.

До ланцюга дистрибуції лікарських засобів також можуть бути залучені інші учасники, такі як брокери. Згідно зі статтею 85(b) брокери лікарських засобів, повинні відповідати певним положенням, які застосовуються до дистриб'юторів, а також спеціальним положенням щодо брокерської діяльності.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом ЄС "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" ("Настанова від 7 березня 2013 р. з належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини (2013/C 68/01)") (далі Настанова з GDP ЄС) [1], 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 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" [12].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 була прийнята з метою актуалізації, оскільки 7 березня 2013 р. було введено в дію переглянуту та актуалізовану Настанову з GDP ЄС [1].

До цієї настанови внесені окремі зміни відносно Настанови з GDP ЄС, зумовлені правовими вимогами, прийнятими МОЗ України гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичного сектора України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було додано безпосередньо у пункти, яких вони стосуються, позначено іншим шрифтом та літерою [N].

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [13], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації";

- додатково введені такі структурні елементи настанови як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Позначення 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" [13, 14]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GDP ЄС;

- терміни та визначення понять, що наведені у додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС, приведено за алфавітом у розділі "Терміни та визначення понять"; додатково у цьому розділі наведено деякі терміни та визначення понять, що мають відношення до справи, з Директиви 2001/83/ЕС [6];

- у цій настанові по всьому тексту (крім передмови до документа "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)") замінили деякі слова і вирази, наприклад, "Community" ("Співтовариство") - на "Україна", "Marketing Authorisation" ("торгова ліцензія") - на "реєстраційне посвідчення", "legislation of the Member State" ("законодавство держави ЄС") - на "чинне законодавство України" і т. ін.;

- у цій настанові поряд з посиланнями на міжнародні нормативні документи наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, затверджені/впроваджені в Україні. Наприклад, поряд з посиланням на Настанову ICH Q9 [4] наведено посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [5].

Повний перелік редакційних змін та доповнень наведено в національному додатку "Перелік редакційних змін та доповнень".

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам (вимогам) належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами, а також реєстрації брокерів. Брокерська діяльність здійснюється відповідно до національного законодавства України[N].

Ця настанова буде регулярно переглядатися та актуалізуватися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)", з яким її гармонізовано, а також у чинне законодавство України, що стосується положень цієї настанови.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює принципи та правила (вимоги) належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини, а також спеціальні положення щодо брокерів. Деякі положення цієї настанови є повідомленнями, про що зазначено окремо.

Ця настанова застосовується до дистрибуції лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, лікарських засобів, що імпортуються в Україну, а також до брокерської діяльності щодо лікарських засобів.

Ця настанова поширюється на суб'єктів господарювання (далі - підприємства), які здійснюють дистрибуцію лікарських засобів на території України, включаючи підприємства, що виробляють лікарські засоби, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також на осіб, що займаються брокерською діяльністю.

Ця настанова не поширюється на підприємства, що здійснюють роздрібну торгівлю лікарськими засобами у аптеках та їх структурних підрозділах.

Цю настанову застосовують для організації належної дистрибуції лікарських засобів для людини згідно з принципами та правилами (вимогами) GDP та побудови систем якості підприємствами оптової торгівлі, включаючи такі, що виробляють лікарські засоби. Цю настанову застосовують для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств оптової торгівлі та підприємств - виробників лікарських засобів. Цю настанову застосовують також до організації належної брокерською діяльності та побудови брокерами систем якості.

Ця настанова не поширюється на фінансову діяльність підприємств оптової торгівлі, підприємств-виробників та осіб, що займаються брокерською діяльністю.

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

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам (вимогам) належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами, а також реєстрації брокерів. Брокерська діяльність здійснюється відповідно до національного законодавства України[N].

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Митний кодекс України

Закон України N 5491-VI від 20.11.2012 "Про захист персональних даних"

Закон України N 113/98-ВР від 11.02.98 "Про метрологію та метрологічну діяльність"

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

Наказ МОЗ України N 723 від 31.10.2011 "Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами", зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 7.12.2011 р. за N 1420/20158.

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

EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)

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

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять:

Брокер - *(brokering of medicinal products,* [6]*)* - це особа, залучена у діяльність із продажу або купівлі лікарських засобів, за винятком їх дистрибуції, не включає фізичне утримання лікарських засобів та складається із ведення переговорів самостійно чи від імені іншої фізичної чи юридичної особи.

Вільні зони та вільні склади *(free zones and free warehouses*[2], [1]*)*

---

[2] Див. статті 166 - 181 Постанови Ради (ЕЕС) N 2913/92 від 12 жовтня 1992 р. щодо Митного Кодексу Співтовариства (OJ L 302, 19.10.92, p. 1) (див. [8] у національному додатку "Бібліографія")

Вільні зони та вільні склади є частинами митної території України[N] або приміщеннями, що розташовані на цій території та відділені від інших, де:

а) товари розглядаються, з огляду на сплату ввізних/імпортних мит та заходів комерційної політики імпорту як такі, що не знаходяться на митній території України[N], за умови, що вони не випущені / дозволені для вільного обігу або розміщені відповідно до інших митних процедур, або використовуються в інших умовах, ніж передбачені в митних інструкціях;

b) товари України[N], для яких таке постачання провадиться за чинним законодавством України[N], що регулює конкретні сфери кваліфікації, в силу того, чи поміщені вони у вільну зону або вільний склад, із заходами, зазвичай притаманними для експорту товарів.

Примітка: відповідно до Митного кодексу України, розділу V, глави 21, статті 130.

1. Вільна митна зона - це митний режим, відповідно до якого іноземні товари ввозяться на територію вільної митної зони та вивозяться з цієї території за межі митної території України із звільненням від оподаткування митними платежами та без застосування заходів нетарифного регулювання зовнішньоекономічної діяльності, а українські товари ввозяться на територію вільної митної зони із оподаткуванням митними платежами та застосуванням заходів нетарифного регулювання.

2. Товари, поміщені в митний режим вільної митної зони, протягом усього строку перебування у цьому режимі перебувають під митним контролем.

Кваліфікація *(qualification* [2, 3]*)*

Дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати.

Поняття "валідація" ширше й іноді включає в себе поняття "кваліфікація".

Належна практика дистрибуції (GDP) *(Good Distribution Practice - GDP* [1]*)*

GDP є частиною забезпечення якості, яка гарантує, що якість лікарських засобів підтримується на усіх стадіях ланцюга постачання: від виробничої дільниці до аптеки.

Забезпечення *(procuring* [1]*)*

Отримання, придбання, купівля або закупка лікарських засобів у виробників, імпортерів або інших підприємств оптової торгівлі.

Оптова дистрибуція лікарських засобів *(wholesale distribution of medicinal products* [6]*)*

Вся діяльність, пов'язана з забезпеченням, утриманням, постачанням або експортом лікарських засобів, за винятком постачання лікарських засобів кінцевим споживачам. Ця діяльність здійснюється спільно з виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими підприємствами оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами.

Постачання *(supplying* [1]*)*

Всі види діяльності з забезпечення лікарськими засобами дистриб'юторів та осіб, які мають ліцензію на роздрібну торгівлю лікарськими засобами.

Обов'язки, що накладаються на дистриб'юторів та полягають у їх зобов'язанні постійно забезпечувати наявність необхідного асортименту лікарських засобів для задоволення потреб населення певної географічної зони та постачати необхідну кількість лікарських засобів за обмежений період часу на обумовлену територію.

Процедура експорту *(export procedure* [1]*)*

Дозвіл на вивезення товарів із митної території України[N].

Примітка. У Настанові "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" [1] наведено таке визначення цього терміна: "Дозвіл товарам Співтовариства покидати митну територію Європейського Союзу. У контексті цієї настанови постачання ліків з держави ЄС до держави Європейської економічної зони не вважається експортом".

Система якості *(quality system* [4, 5]*)*

Сукупність всіх аспектів системи, що впроваджує політику в сфері якості та забезпечує досягнення цілей в сфері якості.

Транспортування *(transport* [1]*)*

Переміщення лікарських засобів між двома розташуваннями, без зберігання їх протягом необґрунтованого періоду часу.

Управління ризиками для якості *(quality risk management* [4, 5]*)*

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

Утримання *(holding* [1]*)*

Зберігання лікарських засобів.

Фальсифікований лікарський засіб *(falsified medicinal product*[3] [1]*)*

---

[3] Див. статтю 1(33) Директиви 2001/83/ЕС (див. [6] у національному додатку "Бібліографія").

Будь-який лікарський засіб із неправильним зазначенням:

a) його ідентичності, включаючи його пакування та маркування, його назви або складу щодо будь-якого з інгредієнтів (в тому числі допоміжних речовин), а також сили дії (вмісту) інгредієнтів;

b) його походження, включаючи виробника, країну виробництва, країну походження або власника реєстраційного посвідчення[N];

с) його історії, у тому числі стосовно протоколів та документів щодо використовуваних шляхів дистрибуції.

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	- державний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
МОЗУ	- Міністерство охорони здоров'я України
СТ-Н	- настанова [7]
CAPA	- Corrective Action and Preventive Action (коригувальна дія та запобіжна дія) [9, 10]
EC	- European Community (Європейське Співтовариство)
EEA	- European Economic Area (Європейська економічна зона)
EU	- European Union (Європейський Союз)
FEFO	- "first expired - first out" ("раніше закінчується термін придатності - раніше до постачання")
GDP	- Good Distribution Practice (належна практика дистрибуції)
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)

1 УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

1.1 Принцип

Підприємства оптової торгівлі мають підтримувати систему якості з викладенням відповідальностей, процесів та принципів управління ризиками у відповідності до їх видів діяльності[4]. Усю діяльність із дистрибуції слід чітко визначити та систематично переглядати. Всі критичні стадії процесу дистрибуції та суттєві зміни слід обґрунтовувати та у відповідних випадках валідувати. Система якості є відповідальністю вищого керівництва підприємства, вимагає його активної участі в управлінні та повинна підтримуватись всім персоналом.

[4] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(h) Директиви 2001/83/ЕС [6].

1.2 Система якості

Система управління якістю повинна охоплювати організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також усі види діяльності, необхідні для гарантування того, що збережені якість та цілісність поставленої продукції та що вона залишалася у межах легального ланцюга постачання під час зберігання та/або транспортування.

Система якості повинна бути повністю задокументована, а її ефективність перевірятися. Всі види діяльності, що стосуються якості, повинні бути визначені та задокументовані. Має бути затверджено настанову з якості або інший еквівалентний документ.

Керівництво має призначити уповноважену особу, яка повинна мати чітко визначені повноваження та обов'язки для гарантування того, що система якості впроваджена та підтримується.

Керівництво дистриб'ютора має гарантувати, що всі складові системи якості забезпечені необхідними ресурсами: достатньою кількістю компетентного персоналу, відповідними та достатніми приміщеннями, обладнанням та технічними засобами.

При розробці або модифікації системи якості слід взяти до уваги масштаб, структуру та складність діяльності з дистрибуції.

Система контролю змін повинна бути присутня в системі управління змінами для усіх критичних процесів. Така система, у свою чергу, повинна включати принципи управління ризиками для якості та бути вимірюваною та ефективною.

Система якості повинна гарантувати, що:

(i). лікарські засоби закуповують, утримують, поставляють або експортують відповідно до правил (вимог) GDP;

(ii). відповідальності керівництва є чітко визначені;

(iii). продукцію поставляють законним одержувачам у задовільний термін;

(iv). записи зроблені вчасно;

(v). відхилення від затверджених процедур документують та досліджують;

(vi). для виправлення відхилень та запобігання їх повторень здійснюють належні коригувальні та запобіжні дії (загальновідомі як CAPA) відповідно до принципів управління ризиками.

1.3 Управління договірною (аутсорсинговою) діяльністю

Система управління якістю повинна поширюватися на контроль та нагляд за будь-якою договірною (аутсорсинговою) діяльністю, що відноситься до придбання, зберігання, постачання чи експорту лікарських засобів. До контролю та нагляду слід залучити управління ризиками якості та вони мають включати:

(i). оцінювання відповідності та компетентності виконавця щодо здійснення діяльності, а також перевірку ліцензії, за необхідності;

(ii). визначення обов'язків та процесів інформування задіяних сторін щодо діяльності, що має відношення до якості;

(iii). регулярний моніторинг та спостереження за діями виконавця, а також визначення та впровадження будь-яких необхідних покращень на регулярній основі.

1.4 Огляд та моніторинг з боку керівництва

Керівництво повинно мати формальну процедуру для здійснення огляду системи якості на постійній основі. Такий огляд має включати:

(i). оцінювання досягнутих цілей системи якості;

(ii). оцінювання показників ефективності (індикаторів якості), що можуть бути використані для контролю функціональності процесів в межах системи якості, таких як рекламації, відхилення, CAPA, зміни у процесах; зворотній зв'язок щодо зовнішньої діяльності; процеси самооцінки, включаючи оцінювання ризиків та аудити; а також зовнішні оцінки, такі як інспекції, висновки та аудити з боку покупців (одержувачів);

(iii). нові регуляторні вимоги, настанови та публікації щодо якості, які можуть впливати на систему управління якістю;

(iv). нововведення (інновації), що можуть вдосконалити систему якості;

(v). зміни умов бізнесу та цілей.

Результати кожного огляду системи якості з боку керівництва слід своєчасно документувати; про них слід ефективно інформувати персонал підприємства.

1.5 Управління ризиками якості

Управління ризиками якості - систематичний процес для загального оцінювання, контролю, управління та огляду ризиків якості лікарських засобів. Його можна застосовувати як перспективно, так і ретроспективно.

Управління ризиками якості має гарантувати, що оцінювання ризиків якості ґрунтується на наукових знаннях, практичному досвіді ведення процесів та, зрештою, направлене на захист кінцевого споживача. Рівень зусиль, формальностей та документування процесів має відповідати рівню ризику. Приклади процесів та застосування управління ризиками якості можна знайти у настанові Q9 Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (ICH) та у гармонізованій з цим документом Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)"[N].

2 ПЕРСОНАЛ

2.1 Принцип

Коректна належна дистрибуція лікарських засобів спирається на людину. З огляду на це, має бути достатньо компетентний персонал для виконання усіх завдань, за які підприємство з оптової торгівлі несе відповідальність. Індивідуальні відповідальності для усього персоналу повинні бути чітко визначені та запротокольовані.

2.2 Уповноважена особа

Дистриб'ютор має призначити уповноважену особу (далі - УО). УО повинна відповідати єдиним кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим чинним законодавством України[5]. Бажаним є науковий ступінь в галузі фармації. УО повинна мати належну компетенцію та досвід; вона повинна пройти навчання з GDP й мати відповідні знання.

[5] В п. 2.2 Настанови з GDP ЄС [1] установлено, що відповідальна особа повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим законодавством відповідної держави ЄС. Це положення введено згідно зі статтею 79(b) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Така особа повинна виконувати свої обов'язки безпосередньо особисто та бути постійно доступною. УО може делегувати обов'язки, але не відповідальність.

Письмова посадова інструкція УО повинна визначати її повноваження на надання погодження при прийнятті рішень як її обов'язок. Дистриб'ютор повинен надати УО визначені повноваження, ресурси та права, необхідні для виконання її обов'язків.

УО повинна виконувати свої обов'язки таким чином, щоб забезпечити можливість підприємству з оптової торгівлі продемонструвати відповідність вимогам GDP та виконання зобов'язань щодо обслуговування населення.

Обов'язки УО включають:

(i). забезпечення впровадження та функціонування системи управління якістю;

(ii). зосередження на управлінні дозвільною діяльністю та на точності і якості записів;

(iii). забезпечення впровадження та функціонування початкової та подальшої програм навчання;

(iv). координування та швидке виконання будь-якої операції відкликання лікарських засобів;

(v). забезпечення ефективного розгляду всіх рекламацій клієнтів;

(vi). забезпечення процедури схвалення постачальників та клієнтів (одержувачів);

(vii). погодження будь-яких договірних (аутсорсингових) робіт, що можуть вплинути на GDP;

(viii). забезпечення регулярного проведення самоінспекцій відповідно до заздалегідь складеної програми та здійснення необхідних коригувальних заходів;

(ix). зберігання відповідних протоколів щодо делегування (передачі) будь-яких обов'язків;

(x). прийняття рішень щодо остаточного розташування повернутої, вилученої (бракованої), відкликаної або фальсифікованої продукції;

(xi). схвалення усіх повернень до дозволених для продажу запасів;

(xii). забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство України[N] щодо лікарських засобів.

Примітка. Додаткові спеціальні вимоги чинне законодавство України висуває до оптової торгівлі:

- наркотичних та психотропних діючих речовин та лікарських препаратів на території України[6];
- лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми;
- біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів;
- радіофармацевтичних препаратів.

[6] В ЄС положення про можливість застосування більш суворих вимог до оптового розподілу зазначених у примітці до п. 2.2(xii) груп лікарських засобів встановлено в статті 83 Директиви 2001/83/ЕС [6].

2.3 Інший персонал

Повинна бути достатня кількість компетентного персоналу, залученого до всіх етапів діяльності з дистрибуції лікарських засобів. Чисельність необхідного персоналу буде залежати від обсягу та масштабу діяльності.

Організаційну структуру підприємства з оптової торгівлі необхідно викласти у вигляді організаційної схеми. Мають бути чітко визначені відповідальності, функції та взаємозв'язки між усіма співробітниками.

Ролі та обов'язки співробітників, що працюють на ключових посадах щодо якості, мають бути викладені в письмових посадових інструкціях разом із усіма випадками домовленостей щодо делегування повноважень.

2.4 Навчання

Увесь персонал, залучений до діяльності з оптової дистрибуції, повинен бути навченим у відповідності до вимог GDP. Кожний співробітник повинен мати відповідну компетенцію і досвід до початку виконання своїх обов'язків.

Відповідно до своєї функції персонал має проходити початкове та подальше навчання, що ґрунтується на письмових стандартних операційних процедурах (методиках), у відповідності до письмової програми навчання. УО також повинна підтримувати свою компетенцію стосовно GDP шляхом регулярного навчання.

Додатково навчання має включати аспекти ідентифікації продукції для запобігання потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до ланцюга постачання.

Персонал, який має справу з будь-якою продукцією, що вимагає більш суворих умов поводження, повинен пройти спеціальне навчання. Прикладами такої продукції є: небезпечна продукція, радіоактивні матеріали, продукція, що створює особливий ризик зловживання (включаючи наркотичні та психотропні речовини), а також термочутлива продукція.

Слід зберігати всі протоколи щодо навчання; ефективність навчання необхідно періодично оцінювати та документувати.

2.5 Гігієна

Необхідно затвердити належні процедури щодо гігієни персоналу, адекватні їх виконуваним обов'язкам, та контролювати їх виконання персоналом. Такі процедури мають включати вимоги щодо здоров'я, гігієни та одягу.

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

3.1 Принцип

Дистриб'ютори повинні мати пристосовані та відповідні до призначення приміщення, споруди та обладнання[7], щоб забезпечити належне зберігання та гарантувати належну дистрибуцію лікарських засобів. Зокрема, приміщення мають бути чистими та сухими; в них слід підтримувати необхідний температурний режим.

[7] В ЄС дотримання цих вимог є однією з умов для отримання ліцензії на оптову торгівлю лікарськими засобами згідно зі статтею 79(а) Директиви 2001/83/ЕС [6].

3.2 Приміщення

Приміщення мають бути відповідно спроектовані та пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Вони мають бути безпечними, капітальними та достатнього об'єму для безпечного зберігання та роботи з лікарськими засобами. Зони зберігання слід забезпечити достатнім освітленням, щоб усі операції здійснювати точно та безпечно.

Якщо приміщення не належать безпосередньо підприємству з оптової торгівлі, у наявності має бути контракт (договір оренди), відповідно до наказу МОЗ України N 723 від 31.10.2011 "Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами", зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 07.12.2011 р. за N 1420/20158, адреса орендованого приміщення зазначається у копії ліцензії на структурний підрозділ за місцем провадження діяльності[N].

Лікарські засоби слід зберігати у відокремлених зонах, які мають бути чітко марковані; доступ до них має бути обмежений і дозволений тільки для визначеного персоналу. Будь-яка система заміни фізичного відокремлення, така як електронне відокремлення на основі комп'ютеризованої системи, має забезпечувати еквівалентну безпеку та бути валідованою.

Продукція в очікуванні рішення щодо її розташування або продукція, що була вилучена із дозволеного до продажу запасу, має бути відокремлена фізично або за допомогою еквівалентної електронної системи. До такої продукції належить, наприклад, будь-яка продукція з підозрою на фальсифікацію або повернена продукція.

Лікарські засоби, отримані із інших країн[N], до проходження процедур розмитнення та отримання позитивних висновків щодо якості ввезених лікарських засобів[N] також мають бути фізично відокремлені.

Будь-які фальсифіковані лікарські засоби, продукцію, термін придатності якої закінчився, відкликану продукцію та забраковану продукцію, що знайдено у ланцюгу постачання, слід негайно відокремити та зберігати у спеціально призначеній зоні окремо від інших лікарських засобів. У таких зонах має бути відповідний ступінь безпеки для гарантування, що така продукція залишається відокремленою від дозволеного до продажу запасу. Такі зони мають бути чітко ідентифіковані.

Особливу увагу слід приділяти зберіганню продукції зі спеціальними інструкціями щодо роботи з нею згідно з чинним законодавством України[N]. Для такої продукції (наприклад, наркотичних і психотропних речовин) можуть бути необхідними спеціальні умови зберігання (і спеціальні ліцензії).

Радіоактивні матеріали та іншу небезпечну продукцію, а також продукцію, що представляє собою специфічний ризик виникнення пожежі чи вибуху (наприклад, медичні гази під тиском, горючі матеріали, легкозаймисті рідини та тверді речовини), слід зберігати в одній або у декількох призначених для них

зонах відповідно до чинного законодавства України[N] із застосуванням відповідних заходів безпеки та охорони.

Дільниці/зони для приймання та відвантаження або відпуску товару повинні захищати продукцію від погодних умов. Зони приймання, відвантаження та зони зберігання мають бути належним чином відокремлені. Повинні бути затвердженні процедури для здійснення контролю вхідної та вихідної продукції. Повинні бути визначені та відповідно обладнані зони приймання, де поставки перевіряють при одержанні.

Несанкціонований доступ до всіх зон ліцензованих приміщень слід заборонити. Запобіжні заходи, як правило, включають систему оповіщення про проникнення порушника та відповідний контроль доступу. Відвідувачів необхідно супроводжувати.

Приміщення та технічні засоби для зберігання мають бути чистими, без сміття та пилу. Слід мати на місцях затверджені програми очищення, інструкції та протоколи. Відповідне обладнання для очищення та засоби для очищення необхідно обирати та використовувати так, щоб вони не стали джерелом контамінації.

Приміщення мають бути спроектовані та обладнані так, щоб запобігати проникненню в них комах, гризунів чи інших тварин. Має бути профілактична програма контролю шкідників.

Кімнати для відпочинку, для миття (туалети[N]) та переодягання персоналу повинні бути відповідно відокремлені від зон зберігання. У зонах зберігання слід заборонити присутність їжі, напоїв, засобів для куріння або лікарських засобів для особистого використання.

3.2.1 Контроль температури та навколишнього середовища

Для контролю навколишнього середовища, де зберігають лікарські засоби, слід мати відповідне обладнання та процедури. Факторами навколишнього середовища, що підлягають контролю, є температура, освітлення, вологість та чистота приміщень.

У зонах зберігання перед початком їх експлуатації за репрезентативних умов слід скласти первісну карту температур. Обладнання для контролю температури слід розміщувати відповідно до результатів картування, забезпечуючи розташування засобів контролю у місцях, де були виявлені найбільші коливання температури. Спроби картування слід повторювати за результатами загального оцінювання ризиків або при будь-яких значних модифікаціях технічних засобів чи обладнання для контролю температури. Для малих приміщень площею у кілька квадратних метрів, що є зонами зберігання при кімнатній температурі, слід провести загальне оцінювання потенціальних ризиків (наприклад, вплив нагрівачів) та відповідним чином розташувати обладнання для контролю температури.

3.3 Обладнання

Усе обладнання, що може вплинути на зберігання та дистрибуцію лікарських засобів, слід проектувати, розміщати та обслуговувати у відповідності до його призначення. Для ключового обладнання, від якого залежить функціональність операцій, слід проводити планове обслуговування.

Обладнання, що використовується для контролю або моніторингу навколишнього середовища, де зберігаються лікарські засоби, повинно бути каліброване через періоди, що визначені на підставі загального оцінювання ризиків та вірогідності і повірене відповідно до Закону України "Про метрологію та метрологічну діяльність"N.

Калібрування обладнання слід здійснювати відповідно до національних або міжнародних стандартів. Має бути у наявності відповідна система тривоги для оповіщення про відхилення від попередньо визначених умов зберігання. Необхідно встановити відповідні аварійні рівні, а сигналізацію слід регулярно перевіряти для гарантування її адекватного функціонування.

Ремонт, обслуговування та калібрування обладнання слід проводити таким чином, щоб не порушити цілість лікарських засобів.

Слід вести відповідні протоколи стосовно ремонту, обслуговування та калібрування ключового обладнання; результати необхідно зберігати. До ключового обладнання можна віднести, наприклад, холодильні камери із системами охоронної сигналізації та контролю доступу, холодильники, термогігрометри або інші прилади для реєстрації температури та вологості, системи підготовки (вентиляції) повітря або будь-яке обладнання, що використовується сумісно в ланцюгу постачання.

3.3.1 Комп'ютеризовані системи

Перед введенням в експлуатацію комп'ютеризованої системи шляхом проведення відповідної валідації або верифікації має бути доведено, що система здатна досягати бажаних результатів точно, послідовно та повторювано.

Повинні бути доступними детальні письмові інструкції (включаючи діаграми, там, де це доречно). Це правило повинно підтримуватися. У документі мають бути описані принципи, цілі, заходи безпеки та масштаб системи, її головні характеристики, як використовується комп'ютеризована система та шлях її взаємодій з іншими системами.

Вводити дані в систему або змінювати їх може тільки спеціально призначена для цього особа.

Дані слід охороняти фізично або електронним способом від випадкових або несанкціонованих модифікацій. Дані, що зберігаються, слід періодично перевіряти щодо їх доступності. Необхідно захищати первинні дані шляхом створення резервних копій через визначені інтервали часу. Резервні дані (копії) слід зберігати в окремому місці, що охороняється, протягом часу, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років.

На випадок виходу системи з ладу або її поломки повинні бути визначені відповідні процедури. До них мають бути включені системи для відновлення даних.

3.3.2 Кваліфікація та валідація

Оптові дистриб'ютори повинні визначити, що кваліфікація ключового обладнання та/або валідація ключових процесів необхідні для забезпечення коректності (правильності) інсталяцій та операцій. Масштаб та ступінь таких кваліфікацій та/або валідацій (таких як, наприклад, процесів зберігання, відбору та пакування) повинен бути визначений із використанням задокументованих підходів загального оцінювання ризиків.

Обладнання та процеси перед введенням в експлуатації та після значних змін (наприклад, ремонт або технічне обслуговування) повинні, відповідно, пройти кваліфікацію та/або валідацію.

За результатами слід підготувати звіти з валідації та/або кваліфікації з наведенням отриманих підсумовуючих даних та коментарів стосовно будь-яких відхилень, що спостерігалися. Відхилення для затверджених процедур повинні бути задокументовані та прийняті рішення щодо подальших коригувальних дій для виправлення цих відхилень і попередження їх повторення у майбутньому (коригувальні та запобіжні дії). Там, де це необхідно, слід застосовувати принципи CAPA. Необхідно скласти документи, що підтверджують задовільну валідацію та прийнятність процесу або одиниці обладнання; їх має погодити відповідний персонал.

4 ДОКУМЕНТАЦІЯ

4.1 Принцип

Належна документація є важливою частиною системи якості. Письмова документація має запобігати помилкам розмовної комунікації та дозволяти відстежувати відповідні операції при дистрибуції лікарських засобів.

4.2 Загальні положення

Документація включає всі письмові процедури, методики, інструкції, контракти, протоколи та первинні дані на паперовому носії або в електронному вигляді. Документація має бути легкодоступною / легко відновлюваною.

У зв'язку із обробкою персональних даних співробітників, заявників або інших фізичних осіб для обробки персональних даних та вільної передачі таких даних для захисту осіб застосовують Закон України "Про захист персональних даних"N8.

_____

[8] В ЄС застосовують Директиву 95/46/ЕС [11].

Документація має бути достатньо наповненою відповідно до масштабу діяльності підприємства з оптової торгівлі, викладена зрозумілою для персоналу мовою.

Документація повинна бути написана чітко, мати однозначне тлумачення та не містити помилок.

Процедури мають бути датовані та затверджені підписом відповідно уповноваженої на такі дії особи. Документи не повинні містити приписок від руки; хоча, якщо це необхідно, для внесення таких записів слід передбачити достатньо місця.

Будь-яка зміна, внесена у документацію, має бути підписана та датована; при цьому має бути забезпечена можливість прочитати первинну інформацію. Де це доречно, слід зазначати причину зміни.

Документи необхідно зберігати протягом терміну, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років. Персональні дані слід видаляти або робити анонімними, як тільки їх зберігання стає непотрібним для дистриб'юторської діяльності.

Кожен співробітник повинен мати вільний доступ до всієї документації, потрібної для виконання його завдань.

Слід звернути увагу на використання тільки чинних та затверджених процедур. Зміст документів повинен мати однозначне тлумачення; назва, суть та цілі мають бути чітко сформульовані. Документи слід регулярно переглядати та актуалізувати. Контроль версій слід застосовувати для усіх процедур.

Повинна бути у наявності процедура для запобігання випадковому використанню застарілих версій після перегляду документа. Замінені або застарілі методики необхідно вилучити з робочих місць та зберігати в архіві.

Стосовно кожної операції щодо отримання, поставки або брокерської діяльності з лікарськими засобами слід вести відповідні записи або у формі рахунків-фактур (накладних) купівлі/продажу, квитанцій на доставку, або на комп'ютері, чи в будь-якій іншій формі.

До протоколів слід включати, як мінімум, наступну інформацію: дата, назва; отримана або поставлена кількість лікарського засобу; назва та адреса постачальника, покупця (одержувача), брокера або вантажоодержувача, якщо необхідно; а також номер серії.

Протоколи слід вести для кожної виконаної операції.

5 ОПЕРАЦІЇ

5.1 Принцип

Всі дії, виконані дистриб'ютором, повинні гарантувати, що ідентичність лікарського засобу не втрачена та оптова дистрибуція лікарських засобів відбувається відповідно до інформації, наведеної на зовнішньому пакуванні. Підприємству з оптової торгівлі необхідно використовувати всі доступні засоби для мінімізації ризику потрапляння фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюгу постачання.

На кожний з лікарських засобів, дистрибуцію якого здійснює підприємство з оптової торгівлі в Україні, має бути реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України[N9].

---

[9] В Настанову з GDP ЄС введено положення про наявність торгової ліцензії, виданої у ЄС або у державі ЄС, згідно зі статтею 76(1) та 76(2) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Примітка. Відповідно до Директиви 2001/83/ЕС в ЄС будь-який дистриб'ютор, який не є власником торгової ліцензії та імпортує лікарський засіб з іншої держави ЄС, має повідомляти власника торгової ліцензії та компетентний уповноважений орган держави ЄС, до якої саме буде імпортуватися лікарський засіб, про свій намір імпортувати цей препарат[10].

---

[10] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 76(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Усі нижченаведені ключові операції, мають бути повністю описані в системі якості у відповідній документації.

5.2 Кваліфікація постачальників

Підприємства з оптової торгівлі повинні отримувати лікарські засоби тільки від осіб, які самі є власниками ліцензії на оптову торгівлю або які мають ліцензію на виробництво.

Дистриб'ютори, що отримують лікарські засоби з інших країн з метою їх імпортування, наприклад, з метою розміщення таких продуктів на ринку України, мають бути власниками ліцензії на імпорт[N].

Примітка. В Настанову "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" введено таке положення: "Підприємства з оптової торгівлі, що отримують лікарські засоби з третіх країн з метою їх імпортування, тобто, з метою розміщення таких продуктів на ринку ЄС, мають бути власниками ліцензії на виробництво"[11].

---

[11] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 40(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Якщо підприємство з оптової торгівлі отримує лікарські засоби від іншого дистриб'ютора, воно має переконатися, що постачальник дотримується принципів та правил належної практики дистрибуції та має ліцензію на оптову торгівлю, наприклад, за допомогою відповідних баз даних регуляторного органу[N]. Якщо лікарські засоби отримують через посередників, слід переконатися, що брокер є зареєстрованим та відповідає вимогам розділу 10 цієї настанови[12].

---

[12] Див. статтю 80 (4-й абзац) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Для всіх закупівель лікарських засобів необхідно здійснити оцінку (кваліфікацію) та схвалення постачальників. Ці дії слід контролювати за окремою процедурою, а результати документувати та періодично перевіряти.

При укладанні нового контракту з новими постачальниками підприємству з оптової торгівлі слід проявити належну обачність з метою оцінки придатності, компетенції та надійності іншої сторони. Увагу слід приділяти:

(i). репутації чи надійності постачальника;

(ii). пропозиції лікарських засобів, що більш ймовірно можуть бути сфальсифікованими;

(iii). пропозиції у великій кількості лікарських засобів, що, як правило, доступні лише в обмежених кількостях; а також

(iv). виходу за межі визначеного (ринкового) діапазону цін.

5.3 Кваліфікація покупців (одержувачів)

Дистриб'ютори мають гарантувати, що вони постачають лікарські засоби тільки особам, які особисто є власниками ліцензії на виробництво[N], оптову або на роздрібну торгівлю лікарськими засобами, та безпосередньо лікувально-профілактичним закладам[N].

Перевірки чи періодичні повторні перевірки можуть включати: запит копій ліцензій покупців (одержувачів) відповідно до чинного законодавства України[N]; перевірки їх статусу на веб-сайті регуляторного органу; запит доказів щодо кваліфікації або прав відповідно до чинного законодавства України[N].

Оптові дистриб'ютори повинні постійно відслідковувати свої угоди (контракти) та розслідувати будь-які порушення у схемі продажу наркотичних, психотропних та інших небезпечних речовин. Незвичні схеми продажу, що можуть призвести до нелегального витоку лікарського засобу або зловживання ним, необхідно досліджувати та, за необхідності, повідомляти про них компетентні уповноважені органи. Підприємства з оптової торгівлі мають вжити заходи, щоб гарантувати повне виконання їх обов'язків щодо обслуговування населення, покладених на них.

5.4 Отримання лікарських засобів

Метою операції "отримання" є гарантування того, що вантажі, які доставляються, є правильними (коректними), лікарські засоби надходять від затверджених постачальників і що під час транспортування їм не завдано видимих ушкоджень.

Лікарським засобам, для яких потрібні спеціальні умови зберігання або засоби безпеки, має бути наданий пріоритет; одразу після проведення всіх необхідних перевірок їх слід невідкладно передати на зберігання до відповідних складських приміщень.

Серії лікарських засобів, ввезені на митну територію України, не повинні передаватися до дозволеного для продажу запасу до отримання відповідних дозволів згідно вимог чинного законодавства України[N]

Примітка. В Настанову "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" введено таке положення: "Стосовно серій, що надійшли з іншої держави ЄС, перед їх передачею до дозволеного для продажу запасу спеціально навчений персонал має уважно перевірити контрольний звіт, зазначений у статті 51(1) Директиви 2001/83/ЕС, або інший оснований на еквівалентній системі дозвіл на реалізацію для даного ринку".

5.5 Зберігання

Лікарські засоби слід зберігати окремо від іншої продукції, що може вплинути на їх якість; та захищати від шкідливої дії світла, температури, вологи або інших зовнішніх факторів. Особливу увагу слід приділяти продукції, що потребує спеціальних умов зберігання.

Перед зберіганням контейнери, в яких надходять лікарські засоби, повинні бути очищені, за необхідності.

Складська діяльність має забезпечувати підтримування відповідних умов зберігання та необхідну охорону запасів.

Слід забезпечити оборотність запасів відповідно до принципу "першим закінчується термін придатності - першим на вихід (до постачання)" (FEFO). Винятки з цього правила слід документувати.

З лікарськими засобами слід поводитися та зберігати їх таким чином, щоб запобігти їх розливу, ушкодженню, контамінації та переплутуванню. Лікарські засоби не можна зберігати безпосередньо на підлозі, за винятком випадків, коли дизайн їх пакування дозволяє таке зберігання (наприклад, деякі балони із медичними газами).

Лікарські засоби, термін придатності яких минув, слід негайно вилучити з дозволеного до реалізації запасу шляхом фізичного або за допомогою іншого еквівалентного електронного способу відокремлення.

Необхідно регулярно здійснювати переоблік запасів з урахуванням вимог чинного законодавства України[N]. Розбіжності щодо запасів мають бути досліджені та задокументовані.

5.6 Знищення застарілих (прострочених) товарів

Призначені для знищення лікарські засоби слід належним чином ідентифікувати, утримувати окремо та поводитися з ними відповідно до письмової процедури.

Знищення лікарських засобів слід здійснювати відповідно до вимог чинного законодавства України[N] або міжнародних вимог щодо поводження, транспортування та знищення такої продукції.

Протоколи щодо всіх випадків знищення лікарських засобів необхідно зберігати протягом визначеного періоду часу.

5.7 Відбір

Необхідно здійснювати контролі на місцях, щоб гарантувати правильний відбір продукції. Продукція, що відбирається, повинна мати відповідний залишковий термін придатності.

5.8 Постачання

Для кожної поставки продукції має бути укладений документ (наприклад, накладна), за яким можна встановити: дату; назву лікарського засобу та лікарську форму; номер серії, кількість, що постачається; назву та адресу постачальника; назву вантажоодержувача та адресу доставки[13] (фактичну адресу складських приміщень, якщо вона відрізняється); а також відповідний транспорт та умови зберігання. Протоколи слід вести таким чином, щоб завжди було відоме фактичне місцезнаходження продукції.

---

[13] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 82 Директиви 2001/83/ЕС [6].

5.9 Експорт (у інші країни)

Визначення "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") поширюється на експорт лікарських засобів[14]. Особа-експортер лікарських засобів має бути власником ліцензії на оптову торгівлю або ліцензії на виробництво. Це також стосується випадку, коли підприємство-експортер з оптової торгівлі провадить діяльність у вільній зоні.

---

[14] Це визначення наведено у статті 1(17) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять цієї настанови".

Правила (вимоги) належної практики дистрибуції у повній мірі застосовуються у випадку експорту лікарських засобів. Однак для лікарських засобів, що експортуються, не вимагається їх реєстрація в Україні[N15]. Дистриб'ютори мають вживати відповідні заходи, щоб запобігти потраплянню таких лікарських засобів на ринок України[N]. Якщо підприємства з оптової торгівлі постачають лікарські засоби особам із інших країн[N], вони мають гарантувати, що такі поставки здійснюються тільки особам, які ліцензовані або призначені одержувати лікарські засоби для дистрибуції або постачання населенню згідно з відповідними правовими та адміністративними положеннями відповідної країни.

---

[15] В ЄС при експорті лікарських засобів не є необхідною торгова ліцензія згідно зі статтею 85(а) Директиви 2001/83/ЕС [6].

6 РЕКЛАМАЦІЇ, ПОВЕРНЕННЯ, ПІДОЗРИ ЩОДО ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ВІДКЛИКАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

6.1 Принцип

Всі рекламації, повернення, підозри щодо фальсифікації лікарських засобів, відкликання слід протоколювати та уважно розглядати відповідно до письмових методик. Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів. Перед видачею кожного дозволу на повернення у продаж слід здійснити оцінювання повернутих лікарських засобів. З метою досягнення успіху у боротьбі з фальсифікацією лікарських засобів необхідно підтримувати відповідний підхід усіма партнерами всередині ланцюга постачання.

6.2 Рекламації

Рекламації слід протоколювати з усіма подробицями. Необхідно розрізняти рекламації щодо якості лікарського засобу та рекламації стосовно дистрибуції.

У випадку рекламації щодо якості лікарського засобу та можливого дефекту продукції слід невідкладно інформувати виробника та/або власника реєстраційного посвідчення[N]. Кожну рекламацію стосовно дистрибуції продукції слід ретельно розслідувати для виявлення походження або причини рекламації.

Повинна бути призначена відповідальна особа для роботи з рекламаціями та у допомогу їй виділена достатня кількість персоналу.

Після розслідування та оцінювання рекламації за необхідності слід здійснити відповідні подальші дії (у тому числі CAPA), включаючи, там, де це вимагається, повідомлення до уповноваженого органу.

6.3 Повернуті лікарські засоби

З повернутою продукцією слід поводитися відповідно до задокументованих, основаних на оцінці ризиків, процедур з урахуванням природи продукту, будь-яких спеціальних вимог до зберігання та часу, що минув з початку відпуску лікарського засобу. Повернення необхідно здійснювати відповідно до чинного законодавства України[N] та умов контракту між сторонами.

Лікарські засоби, що знаходилися поза приміщеннями дистриб'ютора, можуть бути повернутими у дозволений до продажу запас, тільки якщо підтверджено такі умови:

(i). лікарські засоби знаходяться в належному стані в своїх невідкритих та непорушених вторинних пакуваннях; термін їх придатності не минув та вони не були відкликані;

(ii). лікарські засоби повернуті покупцем (одержувачем), який має ліцензію на оптову або роздрібну торгівлю, чи лікувально-профілактичними закладами[N], завжди можуть бути повернутими до складських запасів, якщо вони були повернуті в строки, терміни, визначені договором, наприклад 10 днів;

(iii). клієнт (одержувач) має довести, що лікарські засоби транспортували, зберігали та утримували згідно зі спеціальними вимогами щодо їх зберігання;

(iv). лікарські засоби було перевірено та оцінено компетентною особою, яка пройшла відповідне навчання та уповноважена на таку діяльність;

(v). дистриб'ютор має у своєму розпорядженні необхідні докази, що саме цю продукцію було поставлено свого часу конкретному клієнту (за допомогою копій оригіналів накладних або шляхом посилання на номери рахунків-фактур тощо) та що відомі номери серій продукції, стосовно якої необхідні заходи безпеки, а також, що немає підстав вважати цю продукцію фальсифікованою.

Більше того, стосовно лікарських засобів, які необхідно зберігати у спеціальних температурних умовах (низькі температури), повернення до дозволеного до продажу запасу можливе тільки тоді, коли є документальне підтвердження, що цю продукцію протягом усього часу утримували при затверджених умовах зберігання. У випадку будь-яких відхилення слід провести загальне оцінювання ризиків, на підставі чого має бути доведена неушкодженість продукції. Таке підтвердження повинно охоплювати:

(i). доставку покупцю (одержувачу);

(ii). перевірку продукції;

(iii). відкриття транспортного пакування;

(iv). повернення продукції до пакування;

(v). накопичення та повернення дистриб'ютору;

(vi). повернення до холодильного обладнання дистриб'ютора.

Повернуту до дозволеного до продажу запасу продукцію слід розмістити таким чином, щоб ефективно діяла система FEFO ("першим закінчується термін придатності - першим на вихід (до постачання)".

Вкрадену продукцію, що була знайдена, не можна повертати до дозволеного до продажу запасу та продавати.

6.4 Фальсифіковані лікарські засоби

Підприємства з оптової торгівлі мають терміново інформувати компетентний уповноважений орган і власника реєстраційного посвідчення[N] на лікарський засіб, який вони ідентифікують як фальсифікований або ймовірно фальсифікований[16]. Має бути процедура щодо такої діяльності. Всі такі випадки слід протоколювати з усіма оригінальними (вихідними) подробицями та розслідувати.

---

[16] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Усі фальсифіковані лікарські засоби, виявлені у ланцюгу постачання, необхідно негайно фізично відокремити і зберігати в спеціальній зоні, окремо від інших лікарських засобів. Усі відповідні дії стосовно такої продукції слід документувати, а протоколи зберігати.

6.5 Відкликання лікарських засобів

Слід регулярно оцінювати ефективність заходів щодо відкликання продукції (як мінімум, щорічно).

Необхідно мати можливість швидко й у будь-який час розпочати дії щодо відкликання.

Дистриб'ютор повинен виконувати інструкції, надані у повідомленні про відкликання; за необхідності такі інструкції повинні бути затверджені компетентними уповноваженими органами.

Усі дії щодо відкликання слід протоколювати під час їх виконання. Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів.

Протоколи дистрибуції повинні бути завжди доступними особі (або особам), відповідальній(им) за відкликання; у таких протоколах має міститися достатня інформація стосовно дистриб'ютора та його безпосередніх клієнтів (з зазначенням адресів, номерів телефонів та/або факсів у робочі та неробочі години, номерів серій, як цього вимагає чинне законодавство України[N], та поставленої кількості продукції), у тому числі інформація щодо продукції, що експортується, та зразки лікарських засобів.

Хід процесу відкликання продукції повинен реєструватися у кінцевому звіті.

7 ДОГОВІРНА (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

7.1 Принцип

Усі види діяльності, на яку поширюється ця настанова з GDP, та які, у свою чергу, є договірними (аутсорсинговими), слід правильно визначити, погодити та контролювати, щоб уникнути непорозумінь, що можуть вплинути на цілісність продукту. Має бути складений письмовий контракт між замовником та виконавцем, в якому чітко визначені обов'язки кожної сторони.

7.2 Замовник

Замовник несе відповідальність за діяльність, що є предметом контракту.

Замовник несе відповідальність за оцінювання компетентності виконавця для успішного виконання замовлених робіт та за гарантування, за допомогою умов контракту і через проведення аудитів, дотримання виконавцем принципів та правил (вимог) GDP.

Аудит виконавця необхідно здійснювати перед початком договірних (аутсорсингових) робіт та у разі змін до контракту. Частоту аудитів слід визначати на підставі оцінювання ризиків залежно від характеру договірної (аутсорсингової) діяльності. Аудити мають бути дозволені у будь-який час.

Замовник повинен забезпечити виконавця всією інформацією, необхідною для виконання контрактних операцій згідно зі спеціальними вимогами до продукції та будь-якими іншими вимогами, що стосуються справи.

7.3 Виконавець

Виконавець повинен мати приміщення, обладнання, процедури, знання та досвід, а також компетентний персонал, відповідний для виконання робіт, наданих замовником.

Виконавець не може передавати третій стороні будь-які роботи, доручені йому за контрактом, без попереднього оцінювання та погодження угоди замовником, а також без попереднього аудиту третьої сторони з боку замовника або виконавця. Угоди, укладені між виконавцем і третьою стороною, мають гарантувати, що інформація стосовно оптової дистрибуції є доступною у такий самий спосіб, що і між оригінальним (початковим) замовником і виконавцем.

Виконавець має утримуватися від будь-якої діяльності, що може негативно вплинути на якість продукції, яка має відношення до замовника.

Відповідно до вимог контракту виконавець повинен надавати замовнику всю інформацію, що може вплинути на якість продукції.

8 САМОІНСПЕКЦІЇ

8.1 Принцип

З метою нагляду за впровадженням і дотриманням принципів GDP, а також з метою визначення необхідних коригувальних заходів слід проводити самоінспекції.

8.2 Самоінспекції

Має бути впроваджена програма самоінспекцій, що охоплює всі аспекти GDP та дотримання регуляторних вимог, правил та процедур, в межах визначеного графіку. Самоінспекції можуть бути розділені на декілька окремих самоінспекцій обмеженого обсягу.

Самоінспекції повинні проводитися призначеним компетентним персоналом підприємства неупереджено та детально. Аудити незалежними зовнішніми експертами також можуть бути корисними, але вони не можуть заміняти самоінспекцій.

Усі самоінспекції слід протоколювати. Звіти мають містити всі спостереження, зроблені під час інспектування. Копію звіту слід надати керівництву та іншим відповідальним особам. Якщо спостерігалися порушення та/або недоліки, необхідно визначити їх причини, а також задокументувати та здійснити коригувальні та запобіжні дії (CAPA).

9 ТРАНСПОРТУВАННЯ

9.1 Принцип

Обов'язком дистриб'ютора є захист лікарських засобів від ушкодження, фальсифікації та крадіжок під час поставки, а також гарантування, що температурні умови підтримувалися у відповідних межах під час транспортування.

Незалежно від способу транспортування, повинна бути можливість довести, що лікарські засоби не знаходилися в умовах, які б могли поставити під загрозу їх якість та цілісність. При плануванні маршрутів транспортування слід застосовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

9.2 Транспортування

Під час транспортування лікарських засобів слід підтримувати у визначених межах необхідні умови зберігання, що описані виробниками або вказані на зовнішньому пакуванні.

Якщо під час транспортування спостерігалися відхилення, такі як вихід температури за встановлені межі або пошкодження продукції, про це необхідно повідомити дистриб'ютора та одержувача ушкоджених лікарських засобів. Також має бути процедура для розслідування та опрацювання відхилень температури за встановлені межі.

Обов'язком дистриб'ютора є гарантування того, що транспортні засоби та обладнання, що використовуються для дистрибуції, зберігання лікарських засобів або поводження з ними, відповідали своєму призначенню та були належним чином обладнані для запобігання впливу на продукцію умов, що могли б завдати шкоди їх якості та цілості пакування.

Мають бути письмові методики стосовно експлуатації та технічного обслуговування всіх транспортних засобів і обладнання, використовуваних в процесі дистрибуції, включаючи очищення та запобіжні заходи. Для визначення, де саме необхідний контроль температури, слід застосовувати загальне оцінювання ризиків на всіх маршрутах доставки. Обладнання, що використовується під час транспортування для контролю температури у транспортних засобах та/або у контейнерах, слід регулярно обслуговувати та калібрувати, як мінімум, щорічно.

Для роботи з лікарськими засобами слід використовувати, якщо можливо, спеціально призначені транспортні засоби та обладнання. Якщо використовують неспеціалізовані транспортні засоби та обладнання, мають бути процедури для гарантії того, що якість лікарського засобу не буде поставлена під загрозу.

Поставки повинні бути виконані за адресою, вказаною в накладній, та під нагляд вантажоодержувача або до його приміщень. Лікарські засоби не слід залишати в альтернативних приміщеннях.

На випадок термінових поставок у неробочі години повинні бути призначені відповідальні особи та бути у наявності відповідні письмові методики.

Якщо транспортування здійснюється третьою стороною за договором, такий контракт повинен охоплювати вимоги, викладені в розділі 7 цієї настанови. Підприємство з оптової торгівлі має інформувати перевізників щодо відповідних умов транспортування, придатних для даного вантажу. Якщо на маршруті транспортування передбачено розвантаження та перевантаження або транзитне зберігання у транспортних вузлах, особливу увагу слід приділити контролю температури, чистоті та охороні будь-яких проміжних складських приміщень.

Мають бути створені умови для мінімізації тривалості тимчасового зберігання в очікуванні наступного етапу транспортного маршруту.

9.3 Контейнери, пакування та маркування

Лікарські засоби слід транспортувати у контейнерах, які не завдають шкідливого впливу на якість продукції та забезпечують належний захист від впливу зовнішніх факторів, у тому числі від контамінації.

При виборі контейнера та пакування слід враховувати вимоги до зберігання і транспортування лікарських засобів; простір, необхідний для певної кількості ліків; очікувані зовнішні екстремальні температури; розрахунковий максимальний час транспортування, включаючи транзитне зберігання на митниці; кваліфікаційний статус пакування та валідаційний статус транспортної тари.

На контейнерах мають бути етикетки, що містять достатню інформацію з вимогами щодо поводження і зберігання, а також заходів безпеки для гарантування того, що з продукцією весь час належним чином поводяться та захищають. Контейнери повинні надавати можливість ідентифікувати їх вміст та походження.

9.4 Продукція, для якої необхідні спеціальні умови

Стосовно поставок, що містять лікарські засоби, які потребують спеціальних умов, такі як наркотичні засоби та психотропні речовини, підприємство з оптової торгівлі має підтримувати безпеку та охорону ланцюга постачання такої продукції згідно з вимогами чинного законодавства України[N]. В місцях доставки такої продукції мають бути додаткові системи контролю. Слід мати протокол стосовно випадку будь-якої крадіжки.

Лікарські засоби, що містять сильнодіючі та радіоактивні речовини, слід транспортувати у безпечних, спеціально призначених контейнерах та спеціальних транспортних засобах. Відповідні заходи безпеки мають відповідати міжнародним угодам та вимогам чинного законодавства України[N].

Для термочутливої продукції слід використовувати кваліфіковане обладнання (наприклад, термічна упаковка, контейнери з регульованою температурою або транспортні засоби з контролем температури), щоб гарантувати додержання належних умов транспортування, узгоджених між виробником, підприємством з оптової торгівлі та клієнтом.

Якщо використовують транспортні засоби з контрольованою температурою, то обладнання для контролю температури, що використовується під час транспортування, слід регулярно обслуговувати та калібрувати. Слід скласти карту температур за репрезентативних умов та з урахуванням сезонних коливань.

Клієнтам за їх вимогою слід надавати інформацію, щоб довести, що були дотримані температурні умови зберігання продукції під час перевезення.

Якщо використовують охолоджувальні пакети в ізольованих боксах, то їх слід розміщати таким чином, щоб продукція безпосередньо не контактувала з акумулятором холоду. Персонал має пройти навчання стосовно процедур комплектування ізольованих боксів (сезонні конфігурації) та повторного використання акумуляторів холоду.

Має бути система для контролю повторного використання акумуляторів холоду для гарантування, що помилково не використовують неповністю охолоджені пакети. Заморожені та охолоджені масиви льоду повинні бути фізично розділені.

Процес доставки чутливої до температури продукції та контроль сезонних коливань температур необхідно описати у письмовій методиці.

10 СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО БРОКЕРІВ[17]

[17] Настанова з GDP ЄС [1] містить положення стосовно брокерської діяльності згідно зі статтею 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

10.1 Принцип

Брокер (посередник) - це особа, яка залучена до діяльності, пов'язаної із продажем або купівлею лікарських засобів, за винятком дистрибуції, що полягає у веденні переговорів про купівлю-продаж самостійно та від імені іншої юридичної або фізичної особи; до такої діяльності не відноситься фізичне оперування лікарськими засобами[18].

[18] Визначення брокерської діяльності щодо лікарських засобів наведено у статті 1(17a) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять цієї настанови".

Брокери, які діють на території України, мають бути зареєстровані відповідним компетентним уповноваженим органом[N]. Вони повинні мати постійну адресу та контактні дані в Україні[N], за якими їх зареєстровано[19].

[19] В ЄС положення щодо брокерів встановлено у статті 85(b) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Брокери мають у короткий термін повідомляти компетентний уповноважений орган про будь-які зміни стосовно таких даних.

За визначенням брокери не одержують, не постачають та не утримують лікарські засоби. Тому вимоги щодо приміщень, технічних засобів та обладнання до них не застосовуються. Однак всі інші правила, що стосуються дистриб'юторів, також поширюються і на брокерів.

10.2 Система якості

Система якості брокера має бути викладеною у письмовій формі, затвердженою та актуалізованою, визначити обов'язки, процеси та управління ризиками стосовно їх діяльності.

У системі якості має бути передбачений план термінових дій, що забезпечує ефективне відкликання лікарських засобів з ринку за розпорядженням виробника чи компетентних уповноважених органів, або проведення відкликання разом із виробником чи власником реєстраційного посвідчення[N20].

[20] В ЄС це положення встановлено у статті 80(d) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на оптовий розподіл лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС.

Необхідно терміново інформувати компетентні уповноважені органи про будь-які підозрювані щодо фальсифікації ліки, які пропонують у ланцюгу постачання[21].

[21] В ЄС це положення встановлено у статті 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на оптовий розподіл лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС.

10.3 Персонал

Будь-який співробітник, залучений до брокерської діяльності, має пройти навчання відповідно до чинного законодавства України[N], а також стосовно питань щодо фальсифікації лікарських засобів.

10.4 Документація

Застосовують загальні положення стосовно документації, викладені у розділі 4 цієї настанови.

Крім того, мають бути у наявності, як мінімум, такі процедури та інструкції разом із відповідними протоколами про виконання:

(i). процедура розгляду скарг;

(ii). процедура інформування компетентних уповноважених органів і власників реєстраційних посвідчень[N] про лікарські засоби, підозрювані щодо фальсифікації;

(iii). процедура участі у відкликаннях;

(iv). процедура підтвердження реєстраційного статусу лікарських засобів, які є об'єктом брокерської діяльності;

(v). процедура перевірки того, що постачальники-дистриб'ютори є власниками ліцензій на оптову торгівлю, що постачальники-виробники або імпортери є власниками ліцензії на виробництво або на імпорт;

(vi). стосовно кожної операції щодо лікарських засобів, які є предметом брокерської діяльності, слід вести протоколи або у формі рахунків-фактур (накладних) купівлі/продажу, або за допомогою комп'ютера, або в будь-якій іншій формі; ці протоколи мають містити, як мінімум, таку інформацію: дата, назва лікарського засобу; кількість, що є предметом брокерської діяльності; назва та адреса постачальника і клієнта (одержувача); а також номер серії.

Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів та для цілей інспектування протягом часу, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років.

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ[22]

[22] Див. також розділ "Національний вступ".

До Настанови СТ-Н 42-1.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" (далі ця настанова) внесені окремі зміни відносно нормативного документа ЄС "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" ("Настанова від 7 березня 2013 р. з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (2013/C 68/01)") (далі Настанова з GDP ЄС) [1], зумовлені правовими вимогами, прийнятими МОЗ України гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичного сектора України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються, позначено іншим шрифтом та літерою N.

До цієї настанови внесено такі основні 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" [13], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [7];

- додатково введені такі структурні елементи настанови як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Позначки 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" [13, 14]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GDP ЄС. З позначення розділів цієї настанови вилучено слово "Chapter" ("Глава") і залишено тільки номер, наприклад, замість позначення "Chapter 1" зазначено "1". Повний перелік редакційних змін і доповнень з обґрунтуванням, при необхідності, наведено нижче.

Розділ "Introduction" ("Передмова"):

Змінено назву розділу: замість "Передмова" зазначено "Передмова до документа "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)".

Розділ "Терміни і визначення понять":

- терміни та визначення понять, що наведені у додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС [1], приведено за алфавітом у розділі "Терміни та визначення понять" згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [13]. Оскільки цей розділ не позначено номером, то терміни теж не нумерували;

- додатково у цьому розділі з Директиви 2001/83/ЕС [6] наведено такі терміни та визначення понять: брокерська діяльність щодо лікарських засобів (*brokering of medicinal products*), обов'язки щодо обслуговування населення (*public service obligation*), оптова дистрибуція лікарських засобів (*wholesale distribution of medicinal products*), оскільки ці терміни застосовуються в Настанові з GDP ЄС з відповідними посиланнями на Директиву 2001/83/ЕС;

- в додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС [1] до термінів "*qualification*", "*quality system*" та "*validation*" дано примітки із вказівкою нормативних документів, з яких ці терміни та їх визначення були позичені; замість приміток до кожного з термінів "валідація", "кваліфікація" та "система якості" в цій настанові дано посилання на порядковий номер, за яким відповідний нормативний документ наведено у національному додатку "Бібліографія"; додатково зазначено також порядковий номер гармонізованої з ним настанови, прийнятої МОЗ України. Такі посилання додатково дано також стосовно терміна "управління ризиками для якості" ("*quality risk management*"), визначення якого наведено з Настанови ICH Q9 [4] та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [5] та інших термінів з Настанови з GDP ЄС [1]. Визначення терміна "валідація" додатково доповнено словами "відповідно до принципів належної виробничої практики" згідно з визначеннями, наведеними в Настанові з GMP ЄС [2] та Настанові 42-4.0:2013 [3], на які дані посилання;

- у виносці до терміна "фальсифікований лікарський засіб" ("*falsified medicinal product*"), де дано посилання на статтю 1(33) Директиви 2001/83/ЕС, додатково зазначено: (див. [6] у національному додатку "Бібліографія");

- у виносці до терміна "вільні зони та вільні склади" ("*free zones and free warehouses*"), де дано посилання на статті 166 - 181 Постанови Ради (ЕЕС) N 2913/92 від 12 жовтня 1992 р. щодо Митного Кодексу Співтовариства (OJ L 302, 19.10.92, p. 1), додатково зазначено: (див. [8] у національному додатку "Бібліографія"); тут і далі цифри у квадратних лапках означають порядковий номер документа, на який йде посилання, у національному додатку "Бібліографія";

- у визначенні терміна "вільні зони та вільні склади" ("*free zones and free warehouses*") слово "Community" ("Співтовариство") було замінено на слово "Україна", а слова "Community legislation" ("законодавство Співтовариства") - на "чинне законодавство України", оскільки ця настанова призначена для України, яка не є державою ЄС; примітка;

- у визначенні терміна "вільні зони та вільні склади" *("free zones and free warehouses")* наведено послання на Митний кодекс України, розділ V, глава 21, стаття 130 з зазначенням терміна *"вільна митна зона"*;

- у цій настанові замість визначення терміна "процедура експорту" ("export procedure"), наведеного в Настанові з GDP ЄС [1], дали таке його визначення: "Дозвіл на переміщення товарів України поза митну територію України[N]", а у примітці додатково зазначили визначення цього терміна з Настанови "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" [1]: "Дозвіл на переміщення товарів Співтовариства поза митну територію Європейського Союзу. У контексті цієї настанови постачання ліків з держави ЄС до держави Європейської економічної зони не вважається експортом". Зазначені зміни також обумовлені тим, що ця настанова призначена для України, яка не є державою ЄС;

- у визначенні терміна "фальсифікований лікарський засіб" ("*falsified medicinal product*") слова "торгова ліцензія" ("*marketing authorisation*") замінено на слова "реєстраційного посвідчення[N]" згідно з чинним законодавством України;

- наприкінці цієї настанови додатково наведені ключові слова.

ОСНОВНІ РОЗДІЛИ

Згідно з ДСТУ 1.5:2003 основні положення цієї настанови дали під назвою "Вимоги до належної практики дистрибуції лікарських засобів та брокерської діяльності", яка відсутня в Настанові з GDP ЄС [1]. На відміну від назви цієї настанови, назву цього заголовка доповнили словами "... та брокерської діяльності", оскільки згідно з визначенням терміна "брокерська діяльність щодо лікарських засобів" ("*brokering of medicinal products*") оптовий розподіл (wholesale distribution) не входить до сфери діяльності брокерів.

1 УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ:

- у п. 1.1 (перше речення стосовно системи якості) у виносці замість вказівки "Article 80(h) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(h) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 1.5 поряд с посиланням на Настанову ICH Q9 додатково дано посилання на гармонізовану з цим документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)", що прийнята МОЗ України.

2 ПЕРСОНАЛ:

- у п. 2.2 у реченні "Відповідальна особа повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим чинним законодавством України" слова "чинним законодавством України" введені замість слів "... legislation of the Member State concerned", а у виносці замість вказівки "Article 79(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В п. 2.2 Настанови з GDP ЄС [1] установлено, що відповідальна особа повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим законодавством відповідної держави ЄС. Це положення введено згідно зі статтею 79(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у тексті п. 2.2(xii) "забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство України[N] стосовно певної продукції" слова "чинне законодавство України" введені замість слів "national law" ("національне законодавство"). Додатково у п. 2.2(xii) зроблено примітку з зазначенням груп лікарських засобів, до оптової торгівлі яких чинне законодавство України висуває додаткові більш суворі вимоги, а у виносці до п. 2.2(xii) замість вказівки "Article 83 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС положення про можливість застосування більш суворих вимог до оптового розподілу зазначених у примітці до п. 2.2(xii) груп лікарських засобів встановлено в статті 83 Директиви 2001/83/ЕС [6]".

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ:

- у п. 3.1 (перше речення стосовно того, що дистриб'юторам слід мати придатні та достатні приміщення, споруди та обладнання) у виносці замість вказівки "Article 79(a) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС дотримання цих вимог є однією з умов для отримання ліцензії на оптову торгівлю лікарськими засобами згідно зі статтею 79(a) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 3.1 замінено слова: "треті країни" ("third country") на "інші країни", "національне законодавство" ("national law") на "чинне законодавство України", "місцеве законодавство" ("local legislation") на "чинне законодавство України";

- у п. 3.2 (другий абзац) наведено посилання на наказ МОЗ України "Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами";

- у п. 3.3. (другий абзац) наведено посилання на Закон України "Про метрологію та метрологічну діяльність"

- у п. 3.3.1 слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

4 ДОКУМЕНТАЦІЯ:

- у п. 4.2 (другий абзац) стосовно захисту осіб у зв'язку із обробкою персональних даних замість посилання на Директиву 95/46/ЕС наведено посилання на Закон України "Про захист персональних даних"N, а у виносці додатково зазначено, що в ЄС застосовують Директиву 95/46/ЕС [11]. Бібліографічний опис цієї директиви внесено в національний додаток "Бібліографія" під номером 11;

- у п. 4.2 (шостий абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 4.2 (десятий абзац) стосовно інформації, що слід включати до протоколів, у виносці замість вказівки "Article 80(e) and 82 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Це положення введено у Настанову з GDP ЄС [1] згідно зі статтями 80(e) та 82 Директиви 2001/83/ЕС [6]".

5 ДІЯЛЬНІСТЬ:

- у тексті п. 5.1 "на кожний з лікарських засобів, дистрибуцію якого здійснює підприємство з оптової торгівлі в Україні, має бути реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України^{N}" слово "Україна" введено замість скорочення "EU" ("ЄС"), слова "реєстраційне посвідчення" - замість слів "marketing authorisation" ("торгова ліцензія"), а слова "видане МОЗ України" - замість слів "granted by the EU or by a Member State" ("видана у ЄС або у державі ЄС"), що було обумовлено вимогами чинного законодавства України. У виносці до цього речення у п. 5.1 замість вказівки "Article 76(1) and (2) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС введено положення про наявність торгової ліцензії, виданої у ЄС або у державі ЄС, згідно зі статтею 76(1) та 76(2) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- положення про імпорт, що викладене у третьому абзаці п. 5.1 Настанови з GDP ЄС, викладено в цій настанові не як вимога, а як повідомлення у вигляді такої примітки: "Відповідно до Директиви 2001/83/ЕС в ЄС будь-який дистриб'ютор, який не є власником торгової ліцензії та імпортує лікарський засіб з іншої держави ЄС, має повідомляти власника торгової ліцензії та компетентний уповноважений орган держави ЄС, до якої саме буде імпортуватися лікарський засіб, про свій намір імпортувати цей препарат". У виносці до цієї примітки замість вказівки "Article 76(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 76(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]". Зазначене положення дано як повідомлення, оскільки може бути застосовано тільки в ЄС, а Україна не є державою ЄС;

- у виносці до положення стосовно отримання лікарських засобів підприємствами з оптової торгівлі (див. перший абзац у п. 5.2) замість вказівки "Article 80(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.2 (другий абзац) стосовно імпортування підприємствами з оптової торгівлі лікарських засобів з інших країн згідно з чинним законодавством України зазначено, що такі підприємства мають бути власниками ліцензії на імпорт^{N}, а не на виробництво, як це указано в Настанові з GDP ЄС [1]. Це зумовлено тим, що в Україні ліцензії на виробництво та імпорт лікарських засобів відокремлені одна від одної, а в ЄС поєднані в одній ліцензії. Положення, викладене в Настанові з GDP ЄС як повідомлення, винесено у примітку, а у виносці до цієї примітки замість вказівки "Article 40, third paragraph of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 40(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.2 слова "бази даних Союзу" замінено на слова "відповідні бази даних";

- у п. 5.2 замість слів "... розділу 10" зазначено "... розділу 10 цієї настанови";

- у п. 5.3 (другий абзац) слова "національне законодавство" ("national law" и "national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 5.4 (третій абзац) слова "для країн ЄС та Європейської економічної зони" ("for the EU and EEA countries") замінено на слова "для України";

- у п. 5.4 наведене у третьому абзаці Настанови з GDP ЄС положення стосовно серій, що надійшли у державу ЄС з іншої держави ЄС, винесено у примітку як повідомлення, оскільки може бути застосовано тільки в ЄС, а Україна не є державою ЄС;

- у п. 5.5 (останній абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 5.6 (другий абзац) слова "відповідно до національних або міжнародних вимог" ("in accordance with national or international requirements") замінено на слова "відповідно до вимог чинного законодавства України або міжнародних вимог";

- у п. 5.8 у виносці, що зроблена стосовно інформації у документі про постачання, замість вказівки "Article 82 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 82 Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- змінено назву п. 5.9; замість "Експорт у треті країни" ("Export to third countries") зазначено "Експорт у інші країни";

- у п. 5.9 (перший абзац) у виносці, яку зроблено стосовно того, що визначення "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") поширюється на експорт лікарських засобів, замість вказівки "Article 1(17) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Це визначення наведено у статті 1(17) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять цієї настанови";

- у п. 5.9 (другий абзац) слова "торгова ліцензія Союзу або держави ЄС" ("marketing authorisation of the Union or a Member State") замінено на слова "реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України", що обумовлено чинним законодавством України, а у виносці замість вказівки "Article 85(a) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС при експорті лікарських засобів не є необхідною торгова ліцензія згідно зі статтею 85(a) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.9 (другий абзац) слово "Союз" ("Union") замінено на слово "Україна", а слова "треті країни" ("third countries") - на слова "інші країни".

6 РЕКЛАМАЦІЇ, ПОВЕРНЕННЯ, ПІДОЗРЮВАНІ ЩОДО ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ВІДКЛИКАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:

- у п. 6.2 (перший абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";

- у п. 6.3 (перший абзац) слова "національне законодавство" ("national law") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 6.4 (перший абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";

- у п. 6.4 (перший абзац) у виносці, яку зроблено стосовно термінового інформування про фальсифіковані лікарські засоби, замість вказівки "Article 80(i) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 6.5 (п'ятий абзац) слово "законодавство" ("legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

9 ТРАНСПОРТУВАННЯ:

- у п. 9.2 (дев'ятий абзац) замість посилання на "розділ 7" ("Chapter 7") зазначено "розділ 7 цієї настанови";

- у п. 9.4 (перший абзац) слова "згідно з вимогами відповідної держави ЄС" ("with requirements laid down by the Member State") замінено на слова "згідно з вимогами чинного законодавства України";

- у п. 9.4 (другий абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

10 СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО БРОКЕРІВ:

- у виносці до назви розділу 10 замість вказівки "Article 85(b)(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Настанова з GDP ЄС [1] містить положення стосовно брокерської діяльності згідно зі статтею 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у виносці до першого абзацу п. 10.1 замість вказівки "Article 85(b)(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Визначення брокерської діяльності щодо лікарських засобів наведено у статті 1(17a) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять цієї настанови";

- у п. 10.1 (другий абзац) замість речення "До брокерів висувається вимога щодо реєстрації" зазначено "Брокери, які діють на території України, мають бути зареєстровані відповідним компетентним уповноваженим органом", а замість слів "у державі ЄС" указано "в Україні", оскільки ця настанова призначена для України;

- у виносці до другого абзацу п. 10.1 стосовно реєстрації брокерів замість вказівки "Article 85(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС положення щодо брокерів встановлено у статті 85(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 10.1 (третій абзац) вилучено два посилання на Директиву 2001/83/ЕС;

- у п. 10.2 (другий абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";

- у виносці до другого абзацу п. 10.2 стосовно наявності у системі якості плану екстрених дій щодо відкликання лікарських засобів замість вказівки "Article 80(d) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС це положення встановлено у статті 80(d) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на оптовий розподіл лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС";

- у виносці до другого абзацу п. 10.2 стосовно інформування компетентних уповноважених органів про будь-які підозрювані щодо фальсифікації ліки замість вказівки "Article 85(b)(1)(third paragraph) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС це положення встановлено у статті 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на оптовий розподіл лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС";

- у п. 10.3 слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 10.4 (перший абзац) замість посилання на "розділ 4" ("Chapter 4") зазначено "розділ 4 цієї настанови";

- у п. 10.4(ii) та п. 10.4(iv) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";

- у п. 10.4(v) поряд з необхідністю наявності ліцензії на виробництво у постачальників, що є виробниками або імпортерами, додатково зазначена необхідність наявності ліцензії на імпорт. Це зумовлено тим, що в Україні ліцензії на виробництво та імпорт лікарських засобів відокремлені одна від одної, а в ЄС поєднані в одній ліцензії;

- у п. 10.4(v) слова "у відповідній державі ЄС" ("in the Member State concerned") замінено на слова "в Україні";

- у п. 10.4 (останній абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01) (OJ C 68, 8.3.2013, p. 1)
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index en.htm

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2013
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130718_0617.html

4. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2011
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111003_634.html

6. 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 (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

7. Стандарт СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгіївський, Т. Бухтіарова, О. Безугла та ін. // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. - Київ: МОЗ України, МОРІОН, 2012. - С. 5 - 20

8. Council Regulation (EEC) N 2913/92 of October 1992 establishing the Community Customs Code (OJ L 302, 19.10.92, p. 1)

9. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2011
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111003_634.html

11. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and of the free movement of such data (OJ L 281, 23.11.95, p. 31)

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. - Київ: МОЗ України, МОРІОН, 2012. - С. 609 - 620

13. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів (ISO/IEC Directives, part 2, 2001, NEQ) / І. Аширова, О. Брянська,

Є. Козир, Я. Юзьків // Національні стандарти України. Національна стандартизація. - Київ: Держпоживстандарт України, 2003. - С. 83 - 142

14. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів (ISO/IEC Guide 21:1999, NEQ) / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків // Національні стандарти України. Національна стандартизація. - Київ: Держпоживстандарт України, 2003. - С. 143 - 174

УДК 615.2/3:658.86

Ключові слова: брокер, відповідальна особа, документація, зберігання, лікарський засіб, належна практика дистрибуції, оптовий розподіл, підприємство оптової торгівлі, система якості, транспортування.

(Настанова у редакції наказу Міністерства
охорони здоров'я України від 05.02.2014 р. N 100)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ЗБЕРІГАННЯ
СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011

ПЕРЕДМОВА

1	РОЗРОБЛЕНО: філія "Державний навчальний центр з належної виробничої/дистриб'юторської практики" державного підприємства "Український фармацевтичний інститут якості" (ДП "УФІЯ") разом із Державним підприємством "Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **І. Демченко**, канд. біолог. наук (керівник розробки); **О. Кропивний**; **Д. Гурак**; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук
2	РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N _____
3	Ця настанова відповідає документам: Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003: 125-136 (WHO Technical Report Series, N 908) (Настанова з належної практики зберігання лікарських засобів (Додаток 9). Експертний комітет ВООЗ зі специфікацій для лікарських засобів. Тридцять сьомий звіт. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2003: 125-136 (Серія технічних звітів ВООЗ, N 908)) у частині розділу "Правила належної практики зберігання лікарських засобів" CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007 (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Настанова з декларування умов зберігання: A: для лікарських препаратів в інформації щодо препарату; B: для діючих речовин. Додаток до настанови з випробування стабільності нових лікарських речовин і препаратів. Додаток до настанови з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів, 2007) у частині додатка 1 Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Цю настанову розроблено на підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)" ("Настанова з належної практики зберігання лікарських засобів (Додаток 9)") [1], а також документа Європейського Союзу (ЄС) CPMP/QWP/609/96/Rev 2 "Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products" (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Настанова з декларування умов зберігання: A: для лікарських препаратів в інформації щодо препарату; B: для діючих речовин. Додаток до настанови з випробування стабільності нових лікарських речовин і препаратів. Додаток до настанови з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів) [9].

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

Настанова містить вимоги, які відповідають чинному законодавству.

Ця настанова доповнює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" (далі Настанова з GMP) [13] та Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" (далі - Настанова з GDP) [14]. Цю настанову слід застосовувати разом із зазначеними чинними настановами.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені чинними правовими вимогами і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами, а також прийнятою в ЄС Настановою CPMP/QWP/609/96/Rev 2 (2007). Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою [N].

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- замість терміну "pharmaceuticals" ("ліки") застосовано термін "лікарські засоби" ("medicinal products") відповідно до вимог чинних настанов з належної виробничої практики та належної практики дистрибуції [13, 14];

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [10], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [12];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Зміст" (стосовно всього документа), "Національний вступ", "Сфера застосування", "Познаки та скорочення", які оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [10] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [11]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа ВООЗ;

- пункт 2 "Glossary" документа "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)" названо "Терміни та визначення понять";

- розділ "Reference" документа "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)" названо "Нормативні посилання" і викладено слід за розділом "Сфера застосування";

- у цій настанові замінили слова "marketing authorization" ("торгова ліцензія") - на "реєстраційне посвідчення";

- у цій настанові по всьому тексту замість посилання на "національне законодавство", "національне і регіональне законодавство" та "національні вимоги") дали посилання на "чинне законодавство" та "чинні вимоги";

- під терміном "фармакопея" у цій настанові мають на увазі чинну Державну Фармакопею України, або Європейську Фармакопею, з якою гармонізовано Державну Фармакопею України, або Фармакопею США, або фармакопею іншої держави, що гармонізована з Європейською Фармакопеєю;

- у примітках до окремих правил та розділів зазначено, що ці правила слід застосовувати разом з вимогами Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" та/або Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції";

- у примітці до назви розділу "Правила належної практики зберігання лікарських засобів" замість слів "Цю настанову підготовлено у тісному співробітництві..." зазначено: "Настанову "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)" підготовлено у тісному співробітництві...";

- у пункті "Терміни та визначення понять" усі терміни наведено за абеткою. Замість термінів ВООЗ або поряд з ними з чинних настанов та настанов ЄС наведено наступні терміни: активний фармацевтичний інгредієнт [13], контамінація [13], виробництво [13], дата закінчення терміну придатності [8,15], дата повторних випробувань [8], допоміжні речовини [8], лікарський засіб (лікарський препарат) [13], перехресна контамінація [13], технологічний процес (виготовлення) [13];

- у визначенні терміна "постачальник" замість речення "Якщо можливо, постачальники повинні мати дозвіл уповноваженого органу" зазначено "Постачальники мають дотримуватись положень чинного законодавства та вимог регуляторних органів [N]";

- у пункті 4.10 замість речення "При розподілі матеріалів і лікарських засобів та поводженні з ними необхідно дотримуватись вимог GMP, як зазначено у цьому документі" зазначено "При розподілі матеріалів і лікарських засобів та поводженні з ними необхідно дотримуватись відповідних вимог належної виробничої практики, викладених у Настанові з GMP [13][N] та у цій настанові";

- пункт 4.17 доповнено раціональними положеннями стосовно умов зберігання, які позначено іншим шрифтом та літерою [N]. Ці положення були зазначені у додатку "Storage and labeling conditions" до документа "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)". Зазначений додаток повністю

вилучено з цієї настанови як такий, що не відповідає уніфікованим формулюванням для вказівки умов зберігання в маркуванні лікарських засобів (див. нижче пояснення щодо технічних відхилень);

- у пункті 4.18 додатково зазначено, що слід проводити моніторинг не тільки температури, а, при необхідності, також і відносної вологості повітря;

- пункти 5.3 та 5.4 відредагували відповідно до п. 7 та 8 Настанови з GDP [14];

- у пункті 5.5 у реченні "У деяких випадках такі фактори можуть включати і бактеріальне забруднення" замість слів "бактеріальне забруднення" зазначено "мікробне забруднення", оскільки крім бактерій це можуть бути гриби, віруси тощо;

- у пункт 5.6 стосовно маркування контейнерів додатково внесено види інформації, що мають бути у маркуванні згідно з Директивою 2001/83/ЕС [7] та пунктом 9.43 частини 2 Настанови з GMP [13];

- у пункті 5.10 у реченні "Якщо необхідно, відбір проб має здійснювати тільки спеціально навчений кваліфікований персонал..." вилучені слова "якщо необхідно";

- пункт 5.14 доповнено текстом п. 15 Настанови з GDP стосовно оборотності складського запасу [14];

- пункт 5.18 доповнено текстом п. 15 Настанови з GDP стосовно лікарських засобів, термін придатності яких закінчився [14];

- пункт 6.2 доповнено текстом п. 23 Настанови з GDP стосовно умов повернення продукції у призначений для реалізації запас [14];

- пункт 7.1 стосовно умов транспортування доповнено текстом п. 20 Настанови з GDP [14];

- у пункті 7.7 замість слів "назву та адресу покупця" згідно з п. 18 Настанови з GDP [14] зазначено "назви та адреси постачальника і одержувача";

- в додатку 1 замість листка-вкладиша зазначено інструкцію для медичного застосування^{N};

- в тексті додатка 1 вилучено посилання на Директиву 2001/83/ЕС, а в виносці в кінці сторінки зазначено: "В ЄС відповідні положення встановлено Директивою 2001/83/ЕС (див. [7] в додатку 2 "Бібліографія")";

- в додатку 1 замість посилання на відповідні настанови CHMP/ICH наведено посилання на гармонізовану з ними чинну Настанову 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності". В п. 3 цього додатка зазначено, що "його слід застосовувати замість додатка А до Настанови 42-3.3:2004^{N}", оскільки додаток А було гармонізовано з Настановою CPMP/QWP/609/96/Rev 2 версії 2003 р., яку було потім переглянуто в 2007 р.;

- в додатку 1 замість "ЕС" або "Community" зазначили "Україна^{N}";

- в додатку 1 додатково пронумеровано таблиці; номер таблиці складається з номера додатка 1 та порядкового номера таблиці, наприклад, таблиця 1.2.

Настанова має наступні технічні відхилення відносно документа "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)":

- оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських засобів для людини, у розділі "Терміни та визначення понять" із визначень терміна "лікарський засіб; лікарський препарат" ("medicinal product") виключено, що лікарські засоби призначені для тварин;

- в розділах "Нормативні посилання" і "Вступ", а також далі за текстом наведені посилання на чинні нормативні документи МОЗ України та документи ЄС, а посилання на документи ВООЗ виключено; їх бібліографічний опис перенесено у додаток "Бібліографія", де вилучено опис застарілих документів ВООЗ і додатково наведені посилання на нормативні документи України та документи ЄС;

- додаток "Storage and labeling conditions" до документа "Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)" вилучено як такий, що не відповідає уніфікованим формулюванням для вказівки умов зберігання в маркуванні лікарських засобів. Замість додатка "Storage and labeling conditions" до цієї настанови включено Додаток 1 "Декларування умов зберігання", який гармонізовано з прийнятою в ЄС Настановою CPMP/QWP/609/96/Rev 2 "Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products" (London, 19 November 2007).

Ця настанова придатна для організації належного зберігання лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій реалізації (дистрибуції) та роздрібній реалізації, а також для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібної торгівлі (за умови використання цієї настанови разом із чинними настановами з належної виробничої практики [13] та належної практики дистрибуції [14]).

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до нових або актуалізованих нормативних документів ЄС та, при необхідності, документів ВООЗ щодо належної практики виробництва, дистрибуції, зберігання та транспортування лікарських засобів, а також випробування їх стабільності.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює правила (вимоги) належної практики зберігання лікарських засобів для людини.

Ця настанова застосовна для управління належним зберіганням лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій реалізації (дистрибуції) та роздрібній реалізації. Цю настанову застосовують разом з чинними настановами з належної виробничої практики та належної практики дистрибуції.

Цю настанову мають застосовувати суб'єкти господарювання (далі організації), які займаються виробництвом лікарських засобів (лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів), їх дистрибуцією та роздрібною реалізацією на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності.

Ця настанова не поширюється на фінансову діяльність суб'єктів господарювання.

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

Цю настанову застосовують для аудиту, інспектування та сертифікації організацій, а також для ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібної торгівлі.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

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

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.

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007

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

Довідкові джерела інформації наведено в додатку "Бібліографія".

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
GDP	- Good Distribution Practice (належна практика дистрибуції)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
GSP	- Good Storage Practice (належна практика зберігання)

ПРАВИЛА НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ЗБЕРІГАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ[1]

1. ВСТУП

[1] Настанову "Guide to good storage practices for pharmaceuticals" ВООЗ було підготовлено у тісному співробітництві з Міжнародною фармацевтичною федерацією (International Pharmaceutical Federation - FIP).

Ця настанова призначена для організацій, задіяних у виробництві[N] лікарських засобів, їх зберіганні, транспортуванні, дистрибуції та роздрібній торгівлі[N]. З цією настановою тісно пов'язані інші чинні нормативні документи, а саме:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції;
- Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності (інформація надається у зв'язку з вимогами щодо отримання реєстраційного посвідчення);
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP);

- Державна Фармакопея України[N].

З цією настановою мають бути пов'язані документи, що містять положення стосовно холодового ланцюга (особливо для вакцин та біологічних препаратів) та документи ЄС, наприклад, такі як Європейська Фармакопея тощо[N].

Мета цієї настанови - доповнити вищезазначені документи шляхом опису спеціальних заходів, які вважаються необхідними для зберігання й транспортування лікарських засобів. Однак при необхідності ці заходи можуть бути адаптовані для окремих потреб за умови, що будуть дотримані всі необхідні стандарти якості.

Ці правила можуть застосовувати не тільки виробники лікарських засобів, але й імпортери, підрядники та оптові постачальники, а також аптечні заклади та лікарняні аптеки. Правила мають бути пристосовані до виду діяльності, де має місце зберігання лікарських засобів. При цьому необхідно дотримуватися вимог чинного законодавства стосовно всіх видів діяльності, що мають відношення до справи.

2. ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Використані у цій настанові терміни та визначення понять наведені нижче з урахуванням термінології чинних настанов та інших нормативних документів [1, 8, 13].

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ); лікарська речовина; діюча речовина *(active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance,* [13]*)*

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.

Виробництво *(manufacture,* [1, 13]*)*

Усі операції, пов'язані з придбанням матеріалів і продукції, технологічним процесом, контролем якості, виданням дозволу на випуск, зберіганням та дистрибуцією готової продукції, а також відповідним контролем.

Дата закінчення терміну придатності *(expiration date, expiry date,* [8,15]*)*

Дата, розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату, що зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації (специфікації, що використовується протягом терміну зберігання) при зберіганні у визначених умовах; після закінчення цієї дати ця серія препарату не повинна застосовуватися.

Дата повторних випробувань *(retest date,* [1,8]*)*

Дата, коли матеріал має бути випробуваний повторно, з метою підтвердження його придатності для використання [1].

Дата, що зазначає, коли слід повторно оцінити зразки діючої речовини, щоб переконатися в тому, що вона все ще відповідає вимогам специфікації і, отже, придатна для використання при виробництві даного лікарського засобу [8].

Допоміжна речовина *(excipient,* [8]*)*

Будь-яка речовина, що входить в лікарську форму, за винятком діючої речовини.

Зберігання *(storage,* [1]*)*

Зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх використання.

Контамінація; забруднення[N] *(contamination,* [13]*)*

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

Лікарський засіб; лікарський препарат *(medicinal product, pharmaceutical product,* [13]*)*

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.

Маркування *(labeling,* [1]*)*

Діяльність, пов'язана з вибором правильної етикетки з необхідною інформацією та нанесенням цієї етикетки, що відбувається після перевірки чистоти лінії.

Матеріал *(material,* [1]*)*

Загальний термін, що використовується для позначення вихідної сировини (активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин), реактивів, розчинників, технологічних добавок, проміжної продукції, пакувальних матеріалів та матеріалів для маркування.

Пакувальний матеріал *(packaging material,* [1]*)*

Будь-який матеріал, включаючи друковану продукцію, що використовується при пакуванні лікарського засобу, за виключенням будь-якого зовнішнього пакування, що використовується при транспортуванні або вантажних операціях. Пакувальні матеріали поділяють на первинні та вторинні залежно від того, призначені вони для безпосереднього контакту з продукцією чи ні.

Перехресна контамінація; перехресне забруднення[N] *(cross-contamination,* [13]*)*

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

Постачальник *(supplier,* [1]*)*

Особа, яка постачає лікарські засоби та матеріали за запитом. Постачальниками можуть бути агенти, брокери, дистриб'ютори, виробники або трейдери. Постачальники мають дотримуватись положень чинного законодавства та вимог регуляторних органів[N].

Технологічний процес; виготовлення *(production,* [1,13]*)*

Всі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання вихідної сировини та матеріалів, продовжуються обробкою, пакуванням та маркуванням і завершуються одержанням готової продукції. Перепакування та перемаркування є також операціями технологічного процесу.

3. ПЕРСОНАЛ

3.1. На кожній дільниці зберігання (наприклад, у виробників, дистриб'юторів, оптових постачальників, в аптечних закладах та лікарняних аптеках) має бути достатня кількість кваліфікованих працівників з метою гарантованого забезпечення якості. Необхідно дотримуватися чинних вимог щодо їх кваліфікації.

3.2. Весь персонал має пройти відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки.

3.3. Усі члени персоналу мають пройти навчання відповідно до закріплених за ними обов'язків[N] та дотримуватись високого рівня особистої гігієни та санітарії.

3.4. Персонал, задіяний у зонах зберігання, має бути вдягнутий у захисний або робочий одяг відповідно до виду здійснюваної ним діяльності.

Примітка. Стосовно положень розділу 3 див. також Настанову з GMP (частина 1, розділ 2; частина 2, розділ 3) [13] та Настанову з GDP (пп. 1 - 3) [14].

4. ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Складські зони

4.1. Необхідно вживати заходи для попередження доступу сторонніх осіб до складських зон.

4.2. Складські зони мають бути достатньої місткості для забезпечення впорядкованого зберігання різних видів матеріалів та продукції, а саме: вихідної сировини та пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, продукції у карантині, а також дозволеної до реалізації, відбракованої, поверненої або відкликаної продукції.

4.3. Складські зони мають бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Зокрема, вони мають бути чистими та сухими, в них слід підтримувати належний температурний режим. Якщо на етикетках продукції зазначено спеціальні умови зберігання (температура, відносна вологість), їх необхідно забезпечити, перевіряти, контролювати та реєструвати. Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі; вони мають бути розміщені на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування. Піддони слід підтримувати у належному стані щодо чистоти та справності.

4.4. Складські зони мають бути чистими, без накопичення зайвих речей та без шкідливих тварин і комах. Має бути програма щодо санітарії у письмовому виді, де зазначені частота прибирання та методи, використовувані для очищення приміщень та зон зберігання. Також має бути програма щодо контролю наявності шкідливих тварин та комах (у письмовому вигляді). Речовини для боротьби зі шкідливими тваринами та комахами мають бути безпечними; слід виключити ризик контамінації ними матеріалів та лікарських засобів. Для забезпечення повної відсутності будь-якого ризику контамінації мають бути відповідні процедури очистки у разі будь-якого проливання таких речовин.

4.5. В місцях отримання та відвантаження матеріали та препарати мають бути захищені від дії погодних умов. Зони отримання мають бути спроектовані та обладнані таким чином, щоб, за необхідності, дозволяти очищення контейнерів з одержаними матеріалами та лікарськими засобами перед їх зберіганням.

4.6. Якщо карантинний статус забезпечується зберіганням в окремих зонах, ці зони мають бути чітко розміченими, а доступ до них дозволений лише уповноваженим на це особам. Будь-яка система, що використовується замість фізичного карантину, має забезпечувати еквівалентну безпеку. Наприклад, можуть використовуватись комп'ютеризовані системи за умови, що вони є валідованими для доказу безпеки доступу.

4.7. Як правило, має бути окрема зона для відбору проб вихідної сировини, що знаходиться у контрольованому середовищі. Якщо проби відбирають у складській зоні, це слід здійснювати таким чином, щоб запобігти контамінації або перехресній контамінації. Для зон відбору проб мають бути належні методики прибирання.

4.8. Для зберігання відбракованих, із закінченим терміном придатності, відкликаних чи повернених матеріалів або препаратів слід застосовувати відокремлення фізичним або іншим відповідним (наприклад, електронним) способом, що має бути валідованим. Ці матеріали або препарати, а також зони їх зберігання мають бути належним чином ідентифіковані.

4.9. Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик небезпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, а також гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Примітка. Стосовно п. 4.9 див. також Настанову з GDP (п. 11) [14].

4.10. При розподілі матеріалів і лікарських засобів та поводженні з ними необхідно дотримуватись відповідних вимог належної виробничої практики, викладених у Настанові з GMP [13]^{N} та у цій настанові.

4.11. Поводитись з матеріалами і лікарськими засобами та зберігати їх слід у такий спосіб, щоб запобігти контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

4.12. Матеріали та лікарські засоби необхідно зберігати в умовах, що забезпечують підтримання їх якості. Має бути забезпечена відповідна оборотність товарного запасу. Необхідно дотримуватись принципу: "першим отриманий / першим відпущений".

4.13. Відбраковані матеріали та лікарські засоби слід ідентифікувати та зберігати у карантині, щоб запобігти їх використанню до прийняття щодо них остаточного рішення.

4.14. Наркотичні лікарські засоби слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

4.15. Зламані чи ушкоджені одиниці слід вилучати із придатного до використання запасу та ізолювати.

4.16. Складські зони мають бути достатньо освітленими, щоб усі операції можна було виконувати правильно та безпечно.

Примітка. Стосовно правил 4.1 - 4.16 див. також Настанову з GMP (частина 1, розділ 3; частина 2, розділи 4, 5 та 10) [13] та Настанову з GDP (пп. 9-16) [14].

Умови зберігання

4.17. Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності (див. Додаток 1) та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарських засобів мають бути виключені сторонні запахи, інші ознаки забруднення та інтенсивне освітлення; приміщення мають бути сухими та добре вентильованими. Для лікарських засобів, які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання^{N}.

Примітка. Стосовно п. 4.17 див. також Настанову з GDP (пп. 12 - 16) [14].

Моніторинг умов зберігання

4.18. Зафіксовані дані моніторингу температури та, при необхідності, відносної вологості повітря^{N} мають бути доступними для перевірки. Обладнання, що використовується для моніторингу, має підлягати перевірці з визначеною періодичністю; результати перевірок слід протоколювати та зберігати. Усі протоколи моніторингу необхідно зберігати, як мінімум, один рік після закінчення терміну придатності матеріалів та продукції, що знаходились на зберіганні, якщо інше не буде визначено чинним законодавством. На температурних картах має бути показано, що у всіх місцях зберігання температура є однаковою. Рекомендується розміщувати температурні датчики у зонах, де можливі відхилення температури.

4.19. Обладнання, що використовується для моніторингу, має підлягати калібруванню з визначеною періодичністю.

Примітка. Стосовно п. 4.18 та п. 4.19 див. також Настанову з GDP (п. 9 та п. 13) [14].

5. ВИМОГИ ДО ЗБЕРІГАННЯ

Документація: письмові інструкції та протоколи

5.1. Мають бути у наявності письмові інструкції та протоколи для документування всіх дій у зонах зберігання, включаючи поводження із запасами, термін придатності яких закінчився. В них слід відповідним чином описувати методики зберігання, рух матеріалів та лікарських засобів, а, при необхідності, надавати інформацію щодо організації дій стосовно відкликання продукції.

5.2. Для кожного матеріалу та препарату, що знаходиться на зберіганні, постійно в наявності має бути інформація (у письмовому або електронному виді), що містить рекомендовані умови зберігання, будь-які застереження, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань. Слід постійно дотримуватись вимог чинного законодавства[N], фармакопейних вимог та чинних регуляторних вимог стосовно маркування та пакування.

5.3. Для кожної поставки слід зберігати протоколи. Вони мають містити опис товарів: назву, лікарську форму[N] і кількість, їх якість, назви та адреси[N] постачальника та одержувача[N], номер серії від постачальника, дату поставки[N] або отримання, присвоєний номер серії та дату закінчення терміну придатності. Їх потрібно зберігати не менше п'яти років[N].

5.4. Слід вести вичерпні протоколи, що відображають усі факти отримання та видачі матеріалів та лікарських засобів відповідно до встановленої системи, наприклад, за номером серії. Протоколи мають бути чітко викладені і легкодоступні[N].

Примітка. Стосовно п. 5.1 - 5.4 див. також Настанову з GMP (частина 1, розділ 4; частина 2, розділ 6) [13] та Настанову з GDP (пп. 4 - 8 та п. 18) [14].

Маркування та контейнери

5.5. Всі матеріали та лікарські засоби слід зберігати у контейнерах, що не чинять негативного впливу на їх якість та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. У деяких випадках такі фактори можуть включати і мікробне[N] забруднення.

5.6. Всі контейнери мають бути чітко марковані із зазначенням, як мінімум, назви й адреси виробника[N], назви матеріалу або лікарського засобу, лікарської форми та сили дії (при необхідності), кількості вмісту [N], номера серії, дати закінчення терміну придатності або дати повторних випробувань (місяць, рік)[N], визначених умов зберігання та, якщо необхідно, посилання на фармакопею, особливі осторогі (при необхідності)[N]. Не слід використовувати несанкціоновані скорочення, назви або коди.

Отримання матеріалів та лікарських засобів, що надходять

5.7. При отриманні кожна поставка, що надходить, має бути перевірена згідно відповідного замовлення, а кожен контейнер має бути перевірений фізично, наприклад, перевірено маркування, номер серії, тип матеріалу або лікарського засобу та кількість.

5.8. Поставку слід перевірити щодо цілості контейнерів та, за необхідності, розділити відповідно до номеру серії постачальника, якщо вантаж включає більше, ніж одну серію.

5.9. Кожний контейнер слід ретельно оглянути щодо можливого забруднення, несанкціонованого розкриття або пошкодження. Будь-який підозрілий контейнер або, за необхідності, всю поставку слід помістити у карантин для подальшого розслідування.

5.10. Відбір проб має здійснювати тільки спеціально навчений кваліфікований персонал відповідно до письмових інструкцій щодо відбору проб. Контейнери, з яких було відібрано проби, мають бути відповідним чином марковані.

Примітка. Стосовно п. 5.10 див. також Настанову з GMP (частина 1, розділ 6, п. 6.11-6.13; частина 2, розділ 7, п. 7.3; додаток 8) [13].

5.11. Після відбору проб товар має знаходитись у карантині. Під час карантину та протягом подальшого зберігання слід забезпечити відокремлення серій товару одна від одної.

5.12. Матеріали та лікарські засоби слід залишати у карантині до одержання офіційного дозволу на реалізацію або рішення про відбракування.

5.13. Слід вживати заходи, що забезпечують неможливість використання відбракованих матеріалів та лікарських засобів. Їх слід зберігати окремо від інших матеріалів або лікарських засобів до їх знищення або повернення постачальнику.

Примітка. Стосовно п. 5.13 див. також Настанову з GDP (п. 16 та п. 22) [14].

Оборотність та контроль товарного запасу

5.14. Має діяти система, що забезпечує оборотність складського запасу; правильність роботи цієї системи слід регулярно і часто перевіряти[N]. Необхідно проводити регулярні перевірки товарних запасів шляхом звірки фактичних запасів та документованих даних.

5.15. Факти всіх значних розбіжностей необхідно досліджувати для виявлення ненавмисного переплутування та/або неправильного відпуску.

5.16. У виробничих приміщеннях контейнери з частково використаними матеріалами та лікарськими засобами мають бути надійно закриті та опечатані, щоб запобігти витіканню та/або контамінації при подальшому зберіганні. Спочатку слід використовувати матеріали та лікарські засоби з контейнерів, які вже було відкрито, а потім - з закритих контейнерів.

5.17. Не слід відпускати пошкоджені контейнери, за винятком випадків, коли доказано, що це не вплинуло на якість матеріалів. Де можливо, на такі випадки необхідно звернути увагу особи, відповідальної за контроль якості. Усі вжиті заходи слід документувати.

Контроль матеріалів і лікарських засобів, що застаріли

5.18. Усі запаси слід періодично контролювати на наявність застарілих матеріалів та лікарських засобів. Необхідно вживати всі застережні заходи, щоб запобігти відпуску застарілих матеріалів та лікарських засобів. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати; їх слід зберігати окремо від придатного до реалізації запасу[N].

6. ПОВЕРНЕНИЙ ТОВАР

6.1. З поверненим товаром, включаючи відкликаний товар, слід поводитись відповідно до затверджених методик; необхідно вести і зберігати письмові протоколи повернень.

6.2. Всі повернені товари слід поміщати в карантин; їх можна повертати в товарний запас тільки після дозволу призначеної відповідальної особи після позитивних результатів повторної оцінки якості. Продукція, яка вийшла з-під контролю дистриб'ютора, може бути повернена у призначений для реалізації запас тільки, якщо:

a) товар знаходиться в своїх початкових нерозкритих пакованнях і в належному стані;

b) відомо, що товар зберігали в належних умовах і з ним поводилися відповідним чином;

c) термін придатності, що залишився, є прийнятним;

d) препарат було досліджено і оцінено призначеною для цього особою. Під час оцінювання слід враховувати природу препарату, будь-які спеціальні умови зберігання, а також час, який минув з моменту його випуску. Належну увагу слід приділяти препаратам, які потребують особливих умов зберігання. За необхідності слід звернутися за консультацією до власника реєстраційного посвідчення або Уповноваженої особи виробника препарату[N].

6.3. Будь-який товар, що відпускають повторно, має бути ідентифікований та зареєстрований у документації щодо товарного запасу. Лікарські засоби, повернені пацієнтами до аптеки, не можна приймати назад як товарний запас; вони підлягають знищенню.

Примітка. Стосовно пп. 6.1 - 6.3 див. також Настанову з GDP (пп. 22 - 24) [14].

7. ВІДПРАВКА ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

7.1. Матеріали та лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілість, а також щоб:

a) не була втрачена можливість їх ідентифікації;

b) вони не були контаміновані іншими лікарськими засобами або речовинами і самі не контамінували їх;

c) були вжиті відповідні застережні заходи для запобігання ушкодженням (розливання, розсипання, бій) і крадіжкам;

d) вони були захищені і не зазнавали надмірного впливу таких чинників, як висока або низька температура, світло, волога та інших негативних впливів, а також не ушкоджувалися мікроорганізмами або паразитами (шкідливими комахами і тваринами)[N].

При транспортуванні матеріалів та лікарських засобів слід дотримувати визначені умови зберігання. Лікарські засоби, які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів[N].

7.2. Особливу увагу необхідно приділяти використанню сухого льоду у холодових ланцюгах. Виконуючи усі застережні заходи щодо безпеки, додатково необхідно забезпечити, щоб матеріал або препарат не контактував з сухим льодом, оскільки це може негативно вплинути на якість продукції, наприклад, через замороження.

7.3. Якщо необхідно, рекомендується використання приладів для контролю умов транспортування, наприклад, температури. Протоколи моніторингу мають бути доступними для перевірки.

7.4. Відвантаження і транспортування матеріалів та лікарських засобів слід здійснювати тільки після одержання розпорядження на відвантаження. Одержання розпорядження на відвантаження та відправку товарів слід документувати.

7.5. Слід встановити та задокументувати методики щодо відправки товару з урахуванням природи матеріалів та лікарських засобів, а також будь яких запобіжних заходів, що можуть знадобитися.

7.6. Зовнішня упаковка має забезпечувати належний захист від впливу всіх зовнішніх факторів, а також мати чітке маркування, що не видаляється.

7.7. Слід зберігати протоколи відправки, де зазначено, як мінімум:

- дату поставки;
- назви та адреси постачальника і одержувача;
- опис продукції, тобто, назву, лікарську форму та дозування (за необхідності), номер серії та поставлену кількість;
- умови транспортування та зберігання.

7.8. Усі протоколи мають бути легко доступними та надаватися за запитом.

Примітка. Стосовно розділу 7 див. також Настанову з GDP (пп. 17 - 21) [14].

8. ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

8.1. Має бути процедура швидкого та ефективного відкликання з ринку лікарських засобів та матеріалів, стосовно яких відомо або існує підозра щодо їх неналежної якості.

Примітка. Стосовно п. 8.1 див. також Настанову з GMP (частина 1, розділ 8; частина 2, розділ 15) [13] та Настанову з GDP (пп. 25 - 32) [14].

Додаток 1
(обов'язковий)

ДЕКЛАРУВАННЯ УМОВ ЗБЕРІГАННЯ

А. Декларування умов зберігання лікарських препаратів в інформації про препарат

1. ОБГРУНТУВАННЯ

Відповідні умови зберігання, що узгоджуються з вказаними в короткій характеристиці лікарського препарату, слід включати в інструкцію для медичного застосування[N] і, при необхідності, зазначати на етикетці лікарського препарату[1]. Умови зберігання лікарських препаратів мають бути засновані на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарату. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"[N]. Для довгострокових досліджень обрано умови зберігання в реальному часі при температурі 25° С і відносної вологості 60 %, які мають бути підтверджені результатами прискорених випробувань, або, якщо прийнятно, проміжні умови, що обумовлено середньою кінетичною температурою в кліматичних зонах I/II, відповідних зоні України[N]. Середня кінетична температура включає щорічні зміни, тобто найнижчі і найвищі температури протягом зими і літа. Таким чином, зберігання при постійній температурі 25° С під час довгострокових досліджень стабільності охоплює дію фактичної температури, яка відповідає умовам навколишнього середовища, включаючи відхилення від 25° С.

---

[1] В ЄС відповідні положення встановлено Директивою 2001/83/ЕС (див. [7] в додатку 2 "Бібліографія").

2. МЕТА

Мета цього додатка - встановити уніфіковані формулювання для вказівки умов зберігання в маркуванні лікарських препаратів і визначити випадки, коли їх слід застосовувати.

3. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Цей додаток доповнює Настанову 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"; його слід застосовувати замість додатка А до Настанови 42-3.3:2004[N]; його положення застосовні для всіх категорій лікарських препаратів.

4. ОСНОВНІ ЗАЗНАЧЕННЯ УМОВ ЗБЕРІГАННЯ

Умови зберігання мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримувати; отже, необхідно обмежити зазначення умов зберігання такими, які є досяжними на практиці. Підставою для вибору умов зберігання мають служити результати досліджень стабільності, представлені на момент подачі реєстраційного досьє; таким чином, має існувати прямий зв'язок між зазначенням умов зберігання на етикетці і наданими показниками стабільності готового препарату. Проте зазначення умов зберігання не може бути використане для компенсації недостатніх даних зі стабільності, наприклад, відсутність досліджень стабільності за прискорених і проміжних умов зберігання. Неприйнятне використання таких термінів, як "кімнатна температура" або "умови навколишнього середовища".

Таблиця 1.1

Умови проведення випробувань, якщо препарат стабільний (температура / відносна вологість)	Вказівки, що необхідні у маркуванні	Додаткові вказівки в маркуванні* (якщо необхідно)
25° С / 60 % (довгострокові випробування) 40° С / 75 % (прискорені випробування) або 30° С / 65 % (довгострокові випробування) 40° С / 75 % (прискорені випробування)	Немає***	"Не охолоджувати" або "Не заморожувати"
25° С / 60 % (довгострокові випробування) 30° С / 60 % або 65 % (проміжні випробування) або 30° С/ 65 % (довгострокові випробування)	"Зберігати при температурі не вище 30° С" або "Зберігати при температурі нижче 30° С"	"Не охолоджувати" або "Не заморожувати"
25° С / 60 % (довгострокові випробування)	"Зберігати при температурі не вище 25° С" або "Зберігати при температурі нижче 25° С	"Не охолоджувати" або "Не заморожувати"
(5 ± 3)° С (довгострокові випробування)	"Зберігати в холодильнику" або "Зберігати і транспортувати охолодженим"**** **	"Не заморожувати"
Нижче 0° С	"Зберігати в морозильній камері" або "Зберігати і транспортувати в морозильній камері"***** **	

* Залежно від лікарської форми і властивостей препарату, може виникнути ризик зниження якості внаслідок фізичних змін при дії низьких температур. Низькі температури можуть також в деяких випадках виявляти дію на упаковку. Може бути необхідним додаткова вказівка в маркуванні, щоб звернути увагу на таку можливість.

** У короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування[N] має бути посилання на діапазон температури, наприклад, від 2° С до 8° С.

*** Необхідна така вказівка в короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування[N]: "Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання".

**** При ухваленні рішення про необхідність транспортування в холодильнику слід враховувати дані по стабільності, одержані при довгострокових випробуваннях при температурі 25° С і відносній вологості 60 %. Таку вказівку слід використовувати у виняткових випадках.

***** Таку вказівку слід використовувати, тільки якщо це необхідно.

У маркуванні лікарських препаратів, розміщуваних на ринку України[N], необхідно застосовувати точні формулювання, наведені в таблиці 1.1. Для зазначення умов зберігання в таблиці 1.1 наведено дві альтернативи: "Зберігати при температурі нижче 25° С" і "Зберігати при температурі нижче 30° С"; яке з

цих формулювань слід використовувати, вирішує компетентний уповноважений орган. Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними; запропоновані умови зберігання мають бути досяжними на практиці.

5. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ЗАЗНАЧЕННЯ ВІДНОСНО ЗБЕРІГАННЯ

У принципі, лікарські препарати мають бути упаковані в контейнери (первинна упаковка), що забезпечує стабільність і захищає готовий препарат від псування. Зазначення в маркуванні спеціальних умов зберігання не слід використовувати для компенсації неправильно обраної упаковки або упаковки низької якості. Проте, щоб підкреслити необхідність спеціальних запобіжних засобів для споживача, можуть бути застосовані зазначення, наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

	Проблема при зберіганні	Додаткові зазначення в маркуванні* залежно від упаковки
1.	Чутливість до вологи	Зберігати в щільно закупореному контейнері***
2.	Чутливість до вологи	Зберігати в оригінальній упаковці
3.	Чутливість до світла**	Зберігати в оригінальній упаковці
4.	Чутливість до світла**	Тримати контейнер*** в зовнішній пачці

_____

* Якщо використовується таке стандартне формулювання, то має бути наведено пояснення того, що препарат є чутливим до світла та/або вологи.

** Інформація про визначення чутливості до світла наведена в підрозділі 5.2 Настанови 42-3.3:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності"[N].

*** Слід використовувати назву конкретного контейнера (наприклад, флакон, блістер).

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, "Зберігати в оригінальній упаковці", то в короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування[N] зазначення "Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання" (див. примітку до таблиці 1.1) слід замінити на формулювання "Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання".

У маркуванні лікарських препаратів, розміщуваних на ринку України[N], необхідно застосовувати точні формулювання, наведені в таблиці 1.2.

B. Декларування умов зберігання для діючих речовин

Умови зберігання діючих речовин мають грунтуватися на результатах оцінки досліджень стабільності, проведених для діючої речовини. Для формулювання вказівок щодо умов зберігання діючих речовин слід керуватися наведеними вище принципами, розробленими відносно стандартних зазначень умов зберігання для готових лікарських препаратів.

Для речовин, які слід зберігати/транспортувати в холодильнику або морозильній камері, в маркуванні необхідно зазначати діапазон температур.

Додаток 2
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003: 125-136 (WHO Technical Report Series, N 908).

2. Good trade and distribution practice (GTDP) of pharmaceutical starting materials. Geneva, World Health Organization, 2002 (unpublished document QAS/01.014; available on request from Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

3. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, N 863).

4. Good storage practice: Joint report of the Committee for Official Laboratories and Medicinal Control Services and the Industrial Pharmacists Section of the International Pharmaceutical Federation (FIP). Pharm. Ind., 1980, 42:1082-1085.

5. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 1. Geneva, World Health Organization, 1997.

6. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.

7. 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 (OJ N L 311/67 of 28.11.2001)

8. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003

9. CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007.

10. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

11. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

12. Стандарт СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2010. - 169 с.

14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников. - Київ, МОЗ України, 2009. - 12 с.

15. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. - Київ, МОЗ України, 2004. - 60 с.

Ключові слова: відкликання, виробництво, дистрибуція, документація, лікарський засіб, матеріал, належна практика зберігання, обладнання, персонал, приміщення, транспортування.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЯКОСТІ (ICH Q9)
СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011

ПЕРЕДМОВА

1	РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **Н. Тахтаулова**; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Литвиненко**
2	РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N _____
3	Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency): EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011 (EMA/INS/GMP/79766/2011 Управління ризиками для якості (ICH Q10), 31 січня 2011) Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	НА ЗАМІНУ: Додатка 20 "Управління ризиком для якості" до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"

Передмова до документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)"

Документ ICH Q9 щодо управління ризиками для якості було узгоджено на етапі 4 на засіданні Керівного комітету ICH 9 листопада 2005 року.

Управління ризиками для якості може застосовуватись не тільки у виробництві, але й стосовно фармацевтичної розробки, а також при підготовці частини досьє торгової ліцензії щодо якості. Цю настанову застосовують також регуляторні органи у питаннях фармацевтичної оцінки частини досьє торгової ліцензії щодо якості, інспектування на відповідність GMP та роботи із передбачуваними дефектами якості. Проте для забезпечення зв'язку у березні 2008 року текст було долучено до Настанови з GMP як додаток 20. Після створення частини III Настанови з GMP було визнано, що частина III є більш прийнятною для розміщення цього тексту.

У рамках впровадження документа ICH Q9 у ЄС, у лютому 2008 року було опубліковано поправки до розділу 1 "Управління якістю" Настанови з GMP, які введено в дію з липня 2008 року. Ці поправки, що містять принципи управління ризиками для якості, внесено у зазначений розділ.

Текст цього документа, що був додатком 20, залишається необов'язковим; він надає приклади процесів та застосування управління ризиками для якості.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) 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)" [1], який включено до частини 3 чинного нормативного документа Європейського Союзу (ЄС) "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) [2]. Відповідно до цього Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

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

Настанова містить положення, які відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено на заміну додатка 20 "Управління ризиком для якості" до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика".

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [4], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [6];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [5]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа EMA/INS/GMP/79766/2011. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- розділ "Нормативні посилання" не позначено номером та викладено за розділом "Сфера застосування"; у виносці зазначено, що розділ "Нормативні посилання" відповідає розділу 8 "References" документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)" у частині нормативних документів. Бібліографічний опис стандартів ISO 7870-1:2007 та ISO 14971:2007, а також джерел літератури з розділу 8 "References", на які відсутні посилання у тексті документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)", наведено у національному додатку "Бібліографія";

- розділ "Терміни та визначення понять" не позначено номером та викладено слід за розділом "Нормативні посилання"; у виносці зазначено, що розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 7 "Definitions" документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)". Усі терміни у розділі "Терміни та визначення понять" наведено за абеткою;

- додатково наведено терміни **простір проектних параметрів** *(design space)* та **процесно-аналітична технологія** *(process analytical technology - PAT)*, а також їх визначення з документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH (ICH Topic Q8 (R2)) "Note for Guidance on Pharmaceutical Development" [12];

- у визначенні терміна **якість** *(quality)* замість примітки *"див. ICH Q6A щодо визначення терміну "якість" спеціально для лікарської речовини та лікарських препаратів"* наведено це визначення з посиланням на документ ICH Q6A, який внесено в розділ "Нормативні посилання";

- додатково до посилань на деякі стандарти ISO та ISO/IEC в тексті цієї настанови наведені посилання на ідентичні стандарти ДСТУ ISO та ДСТУ ISO/IEC, що введені в Україні; ці стандарти зазначені також в розділі "Нормативні посилання";

- в розділах "Нормативні посилання" та "Бібліографія" актуалізовано бібліографічний опис деяких стандартів ISO, IEC та ISO/IEC, а у тексті цієї настанови актуалізовано відповідні посилання на стандарти; замінено:

• ISO 7870:1993 на ISO 7870-1:2007;
• ISO 7871:1997 на ISO 7870-4:2011;
• ISO 8258:1991 на ISO 8258:1991/Cor 1:1993;
• ISO 14971:2000 на ISO 14971:2007;
• ISO/IEC Guide 73:2002 на ISO Guide 73:2009;
• IEC 60812 на IEC 60812:2006;
• IEC 61025 на IEC 61025:2006;
• IEC 61882 на IEC 61882:2001;

- в розділі "Нормативні посилання" додатково дано бібліографічний опис стандарту ISO 7873:1993, на який є посилання в тексті документа ICH Q9 та цієї настанови;

- у розділі 1 "Вступ" поряд з документами ICH щодо якості дано посилання на документи МОЗ України у наступному реченні: "Це основоположний або вихідний документ, який є незалежним від інших документів МОЗ України та[N] ICH щодо якості";

- при посиланні у тексті на додаток, або розділ або пункт поряд з його номером додатково зазначали, що він стосується цієї настанови, наприклад, "... (див. додаток II до цієї настанови)" або "... (п. 4.4 цієї настанови)";

- у п. I.9 додатка I при посиланні на стандарт ISO 7870-4:2011 зроблено таку виноску: "В документі ICH Q9 дано посилання на стандарт ISO 7871, який замінено на стандарт ISO 7870-4:2011";

- у п. II.5 додатка II замість слів: "... з урахуванням інших настанов ICH" зазначено: "... з урахуванням відповідних чинних документів [N], а також настанов ICH".

Ця настанова придатна для управління ризиками для якості стосовно фармацевтичної розробки, підготовки модуля "Якість" реєстраційного досьє, виробництва та дистрибуції лікарських засобів для людини (активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати) протягом їх життєвого циклу, а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)" [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює принципи і положення (рекомендації) щодо системного підходу до управління ризиками для якості в рамках фармацевтичної системи якості та управління якістю у фармацевтичній промисловості. В цій настанові представлений ряд визнаних у міжнародному масштабі альтернативних методів та інструментів управління ризиками для якості разом із переліком можливих сфер застосування.

Ця настанова застосовна до різних аспектів фармацевтичної якості. Вона поширюється на управління ризиками для якості стосовно фармацевтичної розробки, підготовки модуля "Якість" реєстраційного досьє, виробництва та дистрибуції лікарських засобів для людини (активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати) протягом їх життєвого циклу, а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування. Ця настанова має полегшити виконання принципів та правил GMP, а також інших вимог до якості.

Ця настанова не призначена для створення нових регуляторних вимог.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, підготовкою модуля "Якість" реєстраційного досьє, виробництвом та дистрибуцією лікарських засобів (лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів), незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також регуляторним

органам у питаннях фармацевтичної оцінки модуля "Якість" реєстраційного досьє, інспектування на відповідність GMP та роботи із передбачуваними дефектами якості.

Цю настанову застосовують у фармацевтичній промисловості та регуляторній діяльності під час аудиту та інспектування організацій з боку регуляторних органів, а також для сертифікації фармацевтичної системи якості виробників лікарських засобів на добровільних засадах.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ[1]

[1] Розділ "Нормативні посилання» містить посилання на нормативні документи, наведені у розділу 8 "References" документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)".

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ISO 7966:2001 Статистичний контроль. Карти приймального контролю (ISO 7966:1993, IDT)

ДСТУ ISO 8258:2001 Статистичний контроль. Контрольні карти Шухарта (ISO 8258:1991, IDT)

ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002 Аспекти безпеки. Настанови щодо їх включення до стандартів (ISO/IEC Guide 51:1999, IDT)

ДСТУ ISO 7873:2004 Статистичний контроль. Контрольні карти для арифметичного середнього з попереджувальними межами (ISO 7873:1993, IDT)

ДСТУ ISO 7870-1:2010 Статистичний контроль. Карти контрольні (ISO 7870-1:2007, IDT)

ISO 7966:1993 Acceptance control charts

ISO 8258:1991/Cor 1:1993 Shewhart control charts

ISO 7870-4:2011 Control charts - Part 4: Cumulative sum charts

ISO 7873:1993 Control charts for arithmetic average with warning limits

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety aspects - Guideline for their inclusion in standards

ISO Guide 73:2009 Risk management - Vocabulary

IEC 61025:2006 Fault tree analysis (FTA)

IEC 60812:2006 Analysis techniques for system reliability - Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA)

IEC 61882:2001 Hazard and operability studies (HAZOP studies) - Application guide

ICH Q6A Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances

ICH Q8 Pharmaceutical development

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series N 908). - Annex 7 Application of hazard analysis and critical control point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. - P. 99-112.

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ[2]

[2] Розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 7 "Definitions" документа EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)".

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять[N].

Аналізування ризику *(risk analysis)*

Оцінка ризику у зв'язку з встановленою небезпекою [1].

Вимоги (*requirements*)

Явні або неявні потреби або очікування пацієнтів чи захисників їх інтересів (наприклад, медичних працівників, працівників регуляторних та законодавчих органів). У цьому документі "вимоги" означають не тільки встановлені законом, законодавчі або регуляторні вимоги, а також зазначені вище потреби та очікування [1].

Життєвий цикл препарату *(product lifecycle)*

Всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування[N] продукції [1].

Загальне оцінювання ризику *(risk assessment)*

Систематичний процес формування інформації для забезпечення прийняття рішення щодо ризику в рамках процесу управління ризиками. Він складається з ідентифікації небезпеки, а також аналізування та оцінювання ризиків, пов'язаних з впливом цієї небезпеки [1].

Здатність до виявлення *(detectability)*

Можливість виявити або встановити наявність, присутність або факт небезпеки [1].

Зниження ризику *(risk reduction)*

Заходи, вжиті для зменшення ймовірності випадків шкоди та серйозності цієї шкоди [1].

Ідентифікація ризику *(risk identification)*

Систематичне використання інформації відносно питання ризику або опису проблеми для визначення потенційних джерел шкоди (небезпеки) [1].

Інформування про ризик (*risk communication)*

Розподіл інформації про ризик та управління ризиком між особою, відповідальною за прийняття рішення, та іншими учасниками [1].

Контроль ризику *(risk control)*

Дії щодо впровадження рішень з управління ризиком (ISO Guide 73).

Небезпека *(hazard)*

Потенційне джерело шкоди (ISO/IEC Guide 51 та ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002[N]).

Огляд ризиків *(risk review)*

Огляд або моніторинг результатів процесу управління ризиками з урахуванням (при необхідності) нових знань та досвіду стосовно ризиків [1].

Особа(и), відповідальна(і) за прийняття рішення *(decision maker(s))*

Особа(и), що має відповідну компетенцію та повноваження для прийняття належних та своєчасних рішень щодо управління ризиком для якості [1].

Оцінювання ризику *(risk evaluation)*

Порівняння передбачуваного ризику з даними критеріями ризику з використанням кількісної та якісної шкали з метою визначення значущості ризику [1].

Прийняття ризику *(risk acceptance)*

Рішення прийняти ризик (ISO Guide 73).

Простір проектних параметрів *(design space)*

Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик речовини), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу післяреєстраційного затвердження змін. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів [12][N].

Процесно-аналітична технологія *(process analytical technology - PAT)*

Система планування, аналізу і контролю виробництва за допомогою періодичних вимірювань (тобто, під час технологічного процесу) критичних показників якості і функціональних характеристик сировини, оброблюваних матеріалів і процесів з метою забезпечення якості готового препарату [12][N].

Ризик *(risk)*

Комбінація ймовірності заподіяння шкоди та тяжкості цієї шкоди (ISO/IEC Guide 51 та ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002[N]).

Система якості *(quality system)*

Сукупність всіх аспектів системи, що впроваджує політику якості та забезпечує досягнення цілей щодо якості [1].

Тенденція *(trend)*

Статистичний термін, що позначає напрямок або ступінь зміни перемінної(их) [1].

Тяжкість *(severity)*

Міра можливих наслідків небезпеки [1].

Управління ризиками *(risk management)*

Систематичне здійснення політики управляння якістю, застосування методик та правил з метою загального оцінювання, контролювання, огляду ризиків та відповідного інформування [1].

Управління ризиками для якості *(quality risk management)*

Систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату [1].

Учасник *(stakeholder)*

Будь-яка особа, група або установа, що можуть впливати на ризик, на яких може впливати ризик, або які вважають себе під впливом ризику. Особи, відповідальні за прийняття рішення, також можуть бути учасниками. У цьому документі первинними учасниками є пацієнт, медичний працівник, регуляторний уповноважений орган та промисловість [1].

Шкода *(harm)*

Збитки, заподіяні здоров'ю людини, у тому числі збитки, що є наслідком втрати якості продукції або придатності [1].

Якість *(quality)*

Ступінь, до якого сукупність властивостей, притаманних продукції, системі або процесу, відповідає вимогам [1].

Відповідність діючої речовини або лікарського препарату його призначенню. Це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота (ICH Q6A)[N].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ДСТУ	- національний стандарт України
DOE	- Design of Experiments (план експериментів)
EMA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
FMEA	- Failure Mode Effects Analysis (аналіз характеру наслідків відмов)
FMECA	- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (аналіз характеру, наслідків та критичності відмов)
FTA	- Fault Tree Analysis (аналіз дерева помилок)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
HACCP	- Hazard Analysis and Critical Control Points (аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки)
HAZOP	- Hazard Operability Analysis (аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності)
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)
ISO	- International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
PAT	- Process Analytical Technologies (процесно-аналітична технологія)
PHA	- Preliminary Hazard Analysis (попередній аналіз експлуатаційної безпеки)
SOP	- Standard Operational Procedure (стандартна робоча методика)
WHO	- World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

1. Вступ

Принципи управління ризиками ефективно застосовуються в багатьох галузях економічної діяльності та державного управління, включаючи фінанси, страхування, безпеку при виробництві, охорону здоров'я, фармаконагляд, а також установами, що забезпечують регуляторну діяльність у цих сферах. Хоча на сьогодні є декілька прикладів застосування управління ризиками для якості в фармацевтичній промисловості, вони мало чисельні та не відповідають усім вимогам управління ризиками. Крім того, важливість систем якості є визнаною в фармацевтичній промисловості й стає очевидним, що управління ризиками для якості є важливим компонентом ефективної системи якості.

Зрозуміло, що ризик можна визначити як комбінацію ймовірності випадку завдання шкоди та тяжкості цієї шкоди. Однак, досягнення однозначного розуміння щодо застосування управління ризиками між різними учасниками є складним, оскільки кожний учасник може бути об'єктом різної потенційної шкоди; ймовірність виникнення будь-якої шкоди та характеристики її тяжкості для кожного учасника будуть різними. У випадку фармацевтичної продукції, хоча існують різні учасники, у тому числі пацієнти, медичні працівники, а також уряд та промисловість, найважливіше значення має надаватися захисту пацієнта через управління ризиками для якості.

При виробництві та застосуванні лікарського засобу, включаючи його компоненти, неодмінно у певному ступені присутній ризик. Ризик для якості є лише однією складовою загального ризику. Важливо усвідомлювати, що якість продукції слід підтримувати протягом життєвого циклу препарату таким чином, щоб характеристики, важливі для якості лікарського засобу, залишалися такими самими, як у препаратів, які застосовувалися при клінічних випробуваннях. Ефективний підхід до управління ризиками для якості може у подальшому гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості у ході розробки та виробництва. Крім того, застосування управління ризиками для якості може сприяти прийняттю кращих та більш обґрунтованих рішень, може надати працівникам регуляторних органів більшу гарантію щодо можливостей компанії вирішувати питання з потенційними ризиками, а також може сприятливо вплинути на масштаб та рівень безпосереднього контролю з боку регуляторних органів.

Мета цього документу - запропонувати системний підхід до управління ризиками для якості. Це основоположний або вихідний документ, який є незалежним від інших документів МОЗ України та[N] ICH щодо якості (хоча й пов'язаний з ними) та який доповнює практики, вимоги, стандарти та правила стосовно якості, що існують в фармацевтичній промисловості та регуляторній діяльності. Документ надає спеціальні

вказівки щодо принципів та деяких інструментів управління ризиками для якості, що сприяє прийняттю більш ефективних та послідовних рішень щодо ризику зі сторони працівників як регуляторних органів, так і промисловості стосовно якості лікарських речовин та лікарських препаратів протягом життєвого циклу продукції. Документ не призначений встановлювати будь-які нові обов'язки на додаток до чинних регуляторних вимог.

Не завжди доцільним та необхідним є офіційний процес управління ризиками (із використанням визнаних інструментів та/або внутрішніх методик, наприклад, стандартних робочих методик). Вважається прийнятним застосування неофіційних процесів управління ризиками (із використанням емпіричних інструментів та/або внутрішніх методик). Належне застосування управління ризиками для якості може полегшити виконання, але не скасовує обов'язки промисловців щодо дотримання регуляторних вимог, а також не замінює відповідний обмін інформацією між представниками промисловості та регуляторних органів.

2. Загальні положення

В цій настанові представлені принципи та приклади інструментів управління ризиками для якості, що можуть бути застосованими до різних аспектів фармацевтичної якості. Ці аспекти включають розробку, виробництво, дистрибуцію, а також інспектування та процеси подання заявок/оглядів протягом життєвого циклу лікарських речовин, лікарських препаратів, біологічних та біотехнологічних препаратів (у тому числі використання вихідної сировини, розчинників, допоміжних речовин, пакувальних та маркувальних матеріалів для лікарських засобів, біологічних та біотехнологічних препаратів).

3. Принципи управління ризиками для якості

Існують два основоположних принципи управління ризиками для якості:

• оцінювання ризику для якості має базуватися на наукових даних та бути безпосередньо пов'язаним із захистом пацієнта; та

• рівень зусиль, формалізації та документування процесу управління ризиками для якості має відповідати рівню ризику.

4. Загальний процес управління ризиками для якості

Управління ризиками для якості - це систематичний процес для загального оцінювання, контролю, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом його життєвого циклу. Модель управління ризиками для якості наведена на діаграмі (рис. 1). Можуть застосовуватись інші моделі. Значення кожного компоненту цієї структури може бути різним в різних випадках, однак надійний процес має враховувати всі компоненти, деталізовані до такого ступеня, який відповідає окремому ризику.

На наведеній діаграмі не зазначено точки прийняття рішень, оскільки рішення можуть бути прийняті в будь-якій точці процесу. Ці рішення можуть повертати на попередній етап з метою пошуку подальшої інформації, щоб скоригувати моделі ризиків або навіть припинити процес управління ризиками на підставі інформації, що є основою такого рішення.

Примітка. "Неприйнятно" стосується не тільки законодавчих, адміністративних або регуляторних вимог, а також необхідності переглянути процес загального оцінювання ризику (рис. 1).

Рисунок 1 - Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості.

4.1. Обов'язки

Діяльність щодо управління ризиками для якості, як правило, але не завжди, здійснюється мультидисциплінарними групами. При формуванні груп до них слід включати експертів у відповідних галузях (наприклад, відділ якості, розробка бізнесу, інжиніринг, регуляторна діяльність, технологічні операції, продаж та маркетинг, юридична служба, статистика та клініка) на додаток до осіб, які обізнані щодо процесу управління ризиками для якості.

Особи, відповідальні за прийняття рішень, повинні:

• нести відповідальність за координацію управління ризиками для якості між різними функціями та відділами їх установи; а також

• гарантувати, що процес управління ризиками для якості є визначеним, приведеним у дію та перевірюваним, а також, що наявні достатні ресурси.

4.2. Старт процесу управління ризиками для якості

Управління ризиками для якості має включати систематичні процеси, що призначені для координації, полегшення та покращення прийняття науково обгрунтованих рішень стосовно ризику. Можливі етапи, використовувані для старту та планування процесу управління ризиками для якості, можуть включати наступне:

• визначення проблемного питання та/або питання, що становить собою ризик, у тому числі відповідні припущення, що визначають можливість ризику;

• збір вихідної інформації та/або даних стосовно потенційної небезпеки, шкоди або впливу на здоров'я людини, що мають відношення до загального оцінювання ризику;

• призначення керівника та визначення необхідних ресурсів;

• встановлення графіку, очікувані результати та відповідний рівень прийняття рішення щодо процесу управління ризиками.

4.3. Загальне оцінювання ризику

Загальне оцінювання ризику полягає у ідентифікації небезпеки та аналізуванні й оцінюванні ризиків, що пов'язані із цією небезпекою (як зазначено далі). Загальне оцінювання ризиків для якості розпочинають з

чіткого опису проблеми або аспекту ризику. Якщо ризик, що розглядають, є чітко визначеним, легше встановити відповідний інструмент управління ризиками (див. приклади у розділі 5 цієї настанови), а також види необхідної інформації щодо аспекту ризику. Для чіткого визначення ризику(ів) з метою загального оцінювання ризику часто є корисними три основоположних питання:

• Що може відбуватися неправильно?

• Яка ймовірність (можливість) того, що це буде відбуватися неправильно?

• Які наслідки (їх тяжкість)?

Ідентифікація ризику - це систематичне використання інформації, щоб встановити небезпеку стосовно аспекту ризику або для опису проблеми. Інформація має включати історичні дані, теоретичний аналіз, висновки на основі інформації, а також інтереси учасників. Ідентифікація ризику пов'язана з питанням "Що може відбуватися неправильно?", а також з визначенням можливих наслідків. Це забезпечує основу для подальших етапів процесу управління ризиками для якості.

Аналізування ризику - це оцінка ризику, пов'язана з ідентифікацією небезпеки. Це процес встановлення якісного та кількісного зв'язку між ймовірністю випадку та тяжкістю шкоди. Для деяких інструментів управління ризиками можливість визначити шкоду (здатність до виявлення) також є фактором оцінки ризику.

Оцінювання ризику - це є порівняння встановленого та проаналізованого ризику із заданими критеріями ризику. При оцінюванні ризиків розглядають обгрунтованість доказу щодо всіх трьох основоположних питань.

При загальному оцінюванні ризику важлива надійність набору даних, оскільки це визначає якість результату. Припущення, що виявляють сутність проблеми, та обґрунтовані причини невизначеності будуть підвищувати правильність цього результату та/або допоможуть визначити його обмеження. Невизначеність є наслідком неповних знань про процес у поєднанні з його очікуваною або неочікуваною варіабельністю. Звичайними причинами невизначеності є нестаток знань із фармацевтичної науки та недостатнє розуміння процесу, підстави для шкоди (наприклад, неправильні режими процесу, причини варіабельності), а також недостатня можливість визначення проблем.

Результатом загального оцінювання ризику є або кількісна оцінка ризику або якісний опис діапазону ризику. Якщо ризик виражений кількісно, використовують числову ймовірність. Як альтернатива, ризик може бути виражений з використанням якісних ознак, таких як "високий", "середній" або "низький", які мають бути визначені настільки детально, наскільки це можливо. Іноді використовують "шкалу" ризиків для подальшого визначення ознак при ранжируванні ризиків. При кількісному загальному оцінюванні ризику оцінювання ризику передбачає ймовірність специфічного наслідку, представленого як сукупність обставин, що сприяють виникненню ризику. Таким чином, кількісна оцінка є корисною стосовно одного конкретного наслідку за один раз. Як альтернативу, деякі інструменти управління ризиками використовують відносну міру ризику у поєднанні з множинними рівнями тяжкості та ймовірності для загальної оцінки відносного ризику. На проміжних етапах процесу визначення шкали іноді можна застосовувати кількісну оцінку ризику.

4.4. Контроль ризику

Контроль ризику передбачає прийняття рішення щодо зниження та/або прийняття ризиків. Метою контролю ризику є зниження ризику до прийнятного рівня. Кількість зусиль, прикладених для контролю ризику, має бути пропорційною важливості ризику. Для розуміння оптимального рівня ризику особи, відповідальні за прийняття рішення, можуть застосовувати різні процеси, у тому числі аналіз витрат та прибутків.

Контроль ризику має зосередитись на таких питаннях:

• Чи є ризик понад прийнятний рівень?

• Що має бути зроблено для зниження або усунення ризику?

• Яким є прийнятний баланс між прибутками, ризиками та ресурсами?

• Чи виникають нові ризики як результат контролювання встановлених ризиків?

Зниження ризику зосереджене на процесах зменшення або уникнення ризику для якості при перевищенні встановленого (прийнятного) рівня (див. рис. 1). Зниження ризику може включати заходи, що приймають для зменшення тяжкості та ймовірності шкоди. Як частина стратегії контролю ризику можуть застосовуватись процеси, що покращують здатність до виявлення небезпеки та ризиків для якості. Впровадження заходів із зниження ризику може призводити до внесення нових ризиків до системи або до збільшення важливості інших існуючих ризиків. Таким чином, після впровадження процесу зниження ризику може бути доцільним переглянути загальне оцінювання ризику для встановлення та оцінки будь-якої можливої зміни ризику.

Прийняття ризику - це рішення прийняти ризик. Прийняття ризику може бути офіційним рішенням прийняти остаточний ризик або може бути пасивним рішенням, якщо остаточний ризик не встановлений. Стосовно деяких видів шкоди навіть найкращі практики управління ризиками для якості не в змозі зовсім усунути ризик. За таким умов може бути вирішено, що застосовується відповідна стратегія управління ризиками для якості, та що ризик для якості знижений до встановленого (прийнятного) рівня. Такий (встановлений) прийнятний рівень буде залежати від багатьох параметрів та має визначатися у кожному окремому випадку.

4.5. Інформування про ризик

Інформування про ризик - це розподіл інформації щодо ризику та управління ризиками між особами, відповідальними за прийняття рішення, та іншими особами. Сторони можуть бути поінформовані на будь-якій стадії процесу управління ризиками (див. рис. 1: пунктирні стрілки). Слід належним чином інформувати про результати процесу управління ризиками для якості, які мають бути задокументовані (див. рис. 1: безперервна стрілка). Має бути обмін інформацією між усіма заінтересованими сторонами; наприклад, між представниками регуляторних органів та промисловості, між представниками промисловості та пацієнтом, між внутрішнім персоналом компанії, представниками промисловості або регуляторного органу тощо. Включені відомості можуть стосуватися існування, характеру, форми, ймовірності, тяжкості, прийнятності, контролю, розгляду, здатності до виявлення або інших аспектів ризиків для якості. Немає необхідності інформувати про кожний випадок прийняття ризику. Інформування про рішення щодо управління ризиками для якості між промисловістю та регуляторними органами може ефективно відбуватися через існуючі канали, що встановлені відповідно до регуляторних документів та настанов.

4.6. Огляд ризиків

Управління ризиками має бути частиною діючого процесу управління якістю. Слід впровадити механізм огляду або моніторингу подій.

Результати процесу управління ризиками слід переглядати з урахуванням нових знань та досвіду. Якщо процес управління ризиками для якості був розпочатий, його слід продовжувати, щоб розглядати події, які можуть вплинути на попереднє рішення в рамках процесу управління ризиками для якості, незалежно від того, чи є ці події запланованими (наприклад, огляд препарату, інспекції, аудити, контроль змін), чи незапланованими (наприклад, основна причина при розслідуванні невідповідності, при відкликанні). Частота будь-якого огляду має ґрунтуватися на рівні ризику. Огляд ризику може включати перегляд рішення про прийняття ризику (п. 4.4 цієї настанови).

5. Методологія управління ризиками

Управління ризиками для якості ґрунтується на науковому та практичному підході до прийняття рішень. Воно передбачає документовані, прозорі та відтворювані методи по завершенню етапів процесу управління ризиками для якості на підставі наявних знань стосовно оцінювання ймовірності, тяжкості та іноді здатності до виявлення ризику.

Традиційно оцінку ризику для якості та управління ним здійснювали за допомогою різних неофіційних способів (наприклад, емпіричних та/або внутрішніх методик), що базувалися, наприклад, на комбінації спостережень, тенденцій та іншої інформації. Ці підходи продовжують забезпечувати корисною інформацією, що може надати допомогу у таких питаннях, як обробка рекламацій, дефекти якості, відхилення та розподіл ресурсів.

Крім того, представники фармацевтичної промисловості та регуляторних органів можуть оцінювати ризик та управляти ним за допомогою визнаних інструментів управління ризиками та/або внутрішніх методик (наприклад, стандартних робочих методик). Нижче наведений невичерпний перелік деяких таких інструментів (подальшу інформацію див. у додатку I до цієї настанови та у розділі 8 цієї настанови):

- Основні допоміжні методи управління ризиками (блок-схеми, контрольні карти тощо)
- Аналіз характеру наслідків відмов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA)
- Аналіз характеру, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA)
- Аналіз дерева помилок (Fault Tree Analysis - FTA)
- Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP)
- Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (Hazard Operability Analysis - HAZOP)
- Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (Preliminary Hazard Analysis - PHA)
- Ранжирування та фільтрація ризиків

• Відповідні статистичні методи

6. Впровадження управління ризиками для якості у промисловість та регуляторну діяльність

Управління ризиками для якості є процесом, що сприяє прийняттю науково обгрунтованих та практичних рішень при його інтеграції в системи якості (див. додаток II до цієї настанови). Як зазначено у вступі, належне застосування управління ризиками для якості не усуває обов'язків промисловців дотримуватись регуляторних вимог. Однак, ефективне управління ризиками для якості може сприяти прийняттю кращих та більш обґрунтованих рішень, що надасть представникам регуляторних органів більшої гарантії щодо здатності компанії вести справи з потенційними ризиками, а також може вплинути на масштаб та рівень безпосереднього контролю з боку регуляторного органу. Крім того, управління ризиками для якості може сприяти кращому використанню ресурсів усіма сторонами.

Навчання як працівників промисловості, так і персоналу регуляторних органів щодо процесів управління ризиками для якості забезпечує краще розуміння процесів прийняття рішень та створює довіру щодо результатів управління ризиками для якості.

Управління ризиками для якості слід інтегрувати в існуючу діяльність та належним чином задокументувати. У додатку II до цієї настанови представлено приклади ситуацій, коли застосування процесу управління ризиками для якості може забезпечити інформацією, що може бути використаною при різних фармацевтичних роботах. Ці приклади наведені тільки з метою ілюстрації та не можуть розглядатися як остаточний та вичерпний перелік. Ці приклади не призначені для встановлення будь-яких нових обов'язків на додаток до вимог, встановлених чинним законодавством.

Приклади промислової та регуляторної діяльності (див. додаток II до цієї настанови):

• Управління якістю

Приклади промислової діяльності та робіт (див. додаток II до цієї настанови):

• Розробка
• Приміщення, обладнання та системи постачання
• Управління матеріалами
• Виробництво
• Лабораторний контроль та випробування стабільності
• Пакування та маркування

Приклади регуляторної діяльності (див. додаток II до цієї настанови):

• Інспектування та оцінка діяльності

Оскільки регуляторні рішення приймають на регіональній основі, загальне розуміння та застосування принципів управління ризиками для якості може сприяти взаємній довірі та прийняттю більш послідовних рішень представниками різних регуляторних органів на підставі однакової інформації. Таке співробітництво може бути важливим при розробці політики та керівних документів, що вводять практики управління ризиками для якості та сприяють їх впровадженню.

Додаток I
(довідковий)

МЕТОДИ ТА ІНСТРУМЕНТИ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Мета цього додатка - надати загальний огляд та посилання на деякі основні інструменти, що можуть бути використані при управлінні ризиком для якості в промисловості та регуляторній діяльності. Ці посилання наведені з метою розширення знань та надання більш детальної інформації щодо конкретного інструменту. Цей перелік не є вичерпним. Важливо зазначити, що жодний інструмент або набір інструментів не може бути застосовним до всіх випадків, коли використовують управління ризиками для якості.

I.1. Основні допоміжні методи управління ризиками

Деякими з простих засобів, що широко застосовуються для структурування управління ризиками шляхом упорядкування даних та для сприяння прийняттю рішень, є:

• Блок-схеми
• Контрольні карти
• Складання карти процесу (маппінг процесу)
• Діаграми причин та наслідків (що також називають діаграмами Ішикави (Ishikava diagram) або діаграмами "риб'ячий скелет")

I.2. Аналіз характеру наслідків відмов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA)

FMEA (див. IEC 60812) призначений для оцінювання характеру потенційних відмов для процесу, а також їх можливих наслідків на результат процесу та/або характеристики продукції. Якщо встановлені види відмов, слід застосовувати зниження ризику з метою усунення, обмеження, зменшення або контролю потенційних відмов. FMEA ґрунтується на розумінні продукції та процесу. FMEA систематично поділяє аналіз складних процесів на стадії, якими можна управляти. Це є потужний інструмент для сумарного розгляду характеру важливих відмов, чинників, що сприяють таким відмовам, та можливих наслідків таких відмов.

Можливі сфери застосування

FMEA можна застосовувати для визначення ступеня важливості ризиків та для перевірки ефективності заходів щодо контролю ризиків.

FMEA можна застосовувати до обладнання та виробничих дільниць, а також для аналізу виробничої операції та її результату стосовно продукції або процесу. FMEA визначає елементи/операції системи, що роблять її вразливою. Результати FMEA можуть бути використані як основа для планування або подальшого аналізу або для рекомендацій щодо використання ресурсів.

I.3. Аналіз характеру, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA)

FMEA може бути розширений, щоб включити дослідження ступеня тяжкості наслідків, відносної ймовірності інцидентів, а також їх здатності до виявлення; таким чином, FMEA стає аналізом характеру, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA, див. IEC 60812). Для проведення такого аналізу мають бути встановлені специфікації на продукцію та процес. За допомогою FMECA можуть бути встановлені точки, де необхідні додаткові запобіжні заходи, щоб звести ризики до мінімуму.

Можливі сфери застосування

Застосовувати FMECA у фармацевтичній промисловості слід переважно для відмов та ризиків, пов'язаних з виробничими процесами; хоча застосування FMECA цим не обмежується. Результатом FMECA є відносна "шкала" ризику для кожного виду відмови, за допомогою якої проводять ранжирування режимів на підставі відносного ризику.

I.4. Аналіз дерева помилок (Fault Tree Analysis - FTA)

Аналіз дерева помилок (FTA, див. IEC 61025) - це підхід, що припускає невідповідність функціональних характеристик продукції або процесу. За допомогою цього інструменту оцінюють одноразові помилки системи (або частини системи), але можуть бути поєднані численні чинники відмови шляхом встановлення причинних ланцюжків. Результати представляють у вигляді ілюстрації в формі дерева видів відмов. На кожному рівні дерева комбінації видів відмов можуть бути описані за допомогою логічних операторів ("Та", "Або" тощо). FTA залежить від розуміння експертами процесу щодо встановлення причинних факторів.

Можливі сфери застосування

FTA можна застосовувати для встановлення шляху до основної причини відмови. FTA може бути застосовний для розслідування рекламацій або відхилень, щоб досягти повного розуміння їх основних причин та гарантувати, що заплановані удосконалення дозволять повністю вирішити проблему та не призведуть до виникнення інших проблем (тобто вирішення однієї проблеми вже є причиною іншої проблеми). Аналіз дерева помилок є ефективним інструментом для оцінки того, як численні фактори впливають на дану проблему. Результатом FTA є візуальне вираження видів відмов. FTA є корисним як для загального оцінювання ризику, так і для програм моніторингу розробки.

I.5. Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP)

HACCP є системним, превентивним та запобіжним інструментом для забезпечення якості, надійності та безпеки продукції (див. WHO Technical Report Series N 908, 2003, Annex 7). Це структурований підхід із застосовуванням технічних та наукових принципів для аналізування, оцінювання, попередження та контролю ризику або несприятливих наслідків небезпеки, які є результатом планування, розробки, виробництва та застосування препаратів.

HACCP складається з семи наступних етапів:

1) проведення аналізу безпеки та визначення запобіжних заходів для кожної стадії процесу;

2) визначення критичних контрольних точок;

3) встановлення критичних меж;

4) введення системи перевірки критичних контрольних точок;

5) визначення коригувальних заходів, які мають бути прийняті, якщо при моніторингу встановлено, що критичні контрольні точки є неконтрольованими;

6) введення системи підтвердження, що система HACCP працює ефективно;

7) введення системи зберігання протоколів.

Можливі сфери застосування

HACCP можна застосовувати, щоб визначити ризики, пов'язані із фізичною, хімічною та біологічною небезпекою (у тому числі мікробною контамінацією), та управляти ними. HACCP найбільш корисний, коли розуміння продукції та процесу є достатньо повним для того, щоб забезпечити ідентифікацію критичних контрольних точок. Результатом HACCP є інформація щодо управління ризиками, яка полегшує моніторинг критичних точок не тільки у ході виробничого процесу, але й на інших етапах життєвого циклу.

I.6. Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (Hazard Operability Analysis - HAZOP)

HAZOP (див. IEC 61882) заснований на теорії, яка припускає, що випадки ризику є наслідком відхилення від запланованих або робочих параметрів. Це є системна техніка "мозкового штурму" для ідентифікації небезпеки з використанням так званих "спрямовуючих слів". "Спрямовуючі слова" (наприклад, "ні", "більше", "інший ніж", "частина..." тощо) застосовують до відповідних параметрів (наприклад, контамінація, температура), щоб допомогти встановити можливі відхилення від звичайних або запланованих параметрів. Часто використовують групу людей зі знаннями та досвідом, що охоплюють розробку процесу або препарату та його застосування.

Можливі сфери застосування

HAZOP може застосовуватись щодо виробничих процесів, у тому числі щодо виробництва сторонніми виробниками, а також щодо постачальників, обладнання та технічних засобів для виробництва діючих речовин та лікарських засобів. Також HAZOP переважно застосовується у фармацевтичній промисловості для оцінки безпеки процесу. Як і у випадку HACCP, результатом аналізу HAZOP є перелік критичних операцій для управління ризиками. Це полегшує регулярний моніторинг критичних точок у ході виробничого процесу.

I.7. Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (Preliminary Hazard Analysis - PHA)

PHA є інструментом аналізу, заснованого на використанні попереднього досвіду або знань щодо небезпеки або відмови, з метою виявлення інших факторів небезпеки в майбутньому, небезпечних ситуацій та випадків, що можуть бути причиною шкоди, а також з метою оцінювання їх ймовірності стосовно даної діяльності, даних технічних засобів, продукції або системи. Інструмент полягає у: 1) ідентифікації можливостей того, що станеться випадок, пов'язаний з ризиком; 2) якісній оцінці ступеня можливого ушкодження або шкоди для здоров'я, що є наслідком; 3) відносному ранжируванні небезпеки з використанням комбінації тяжкості та ймовірності випадку; а також 4) визначенні можливих коригувальних дій.

Можливі сфери застосування

PHA може бути корисним при аналізі існуючих систем або при визначенні небезпеки, якщо обставини не дозволяють застосовувати більш масштабний спосіб. PHA може бути застосовним до продукції, процесу та проекту виробничої дільниці, а також для оцінювання видів небезпеки для загального виду продукції, потім для класів продукції та, врешті решт, для окремого препарату. PHA найбільш часто застосовується на ранніх етапах розробки проекту, коли мало інформації щодо деталей плану або робочих методик; таким чином, PHA часто є попереднім інструментом для подальших досліджень. Як правило, небезпеку, встановлену при застосуванні PHA, у подальшому оцінюють за допомогою інших інструментів управління ризиками, що зазначені в даному розділі.

I.8. Ранжирування та фільтрація ризиків

Ранжирування та фільтрація ризиків є інструментом для порівняння та ранжирування ризиків. Ранжирування ризиків складних систем, як правило, вимагає оцінки численних різноманітних кількісних та

якісних факторів щодо кожного ризику. Інструмент полягає у поділі основної проблеми, пов'язаної з ризиком, на багато компонентів, що необхідно для фіксування факторів, пов'язаних з ризиком. Ці фактори поєднують в одну відносну шкалу ризиків, яку можна застосовувати для ранжирування ризиків. "Фільтри", що являють собою значущі фактори або межі рівнів ризику, можуть бути використані для градації або ранжирування ризиків стосовно завдань управління або політики.

Можливі сфери застосування

Ранжирування та фільтрацію ризиків можна застосовувати для визначення пріоритетів щодо інспектування/аудиту виробничих дільниць зі сторони регуляторних органів або самих промисловців. Методи ранжирування ризиків є корисними, зокрема, в ситуаціях, коли ризики та наслідки, якими необхідно управляти, є різноманітним та представляють труднощі для порівняння при застосуванні тільки одного інструмента. Ранжирування ризиків доцільне, якщо для управління необхідно в рамках тієї самої організаційної схеми оцінити як кількісно оцінювані, так і якісно оцінювані ризики.

I.9. Допоміжні статистичні методи

Статистичні методи можуть допомогати управлінню ризиками для якості та полегшувати його. Вони забезпечують можливість ефективної оцінки даних, допомагають при визначенні важливості набору(ів) даних, а також сприяють прийняттю більш правильних рішень. Перелік деяких основних статистичних методів, широко застосовуваних у фармацевтичній промисловості, включає:

i) контрольні карти, наприклад:

• Карти приймального контролю (див. ISO 7966 та ДСТУ ISO 7966:2001[N])

• Контрольні карти для арифметичного середнього з попереджувальними межами (див. ISO 7873 та ДСТУ ISO 7873:2004[N])

• Контрольні карти кумулятивних сум (див. ISO 7870-4:2011[1])

[1] В документі ICH Q9 дано посилання на стандарт ISO 7871, який замінено на стандарт ISO 7870-4:2011.

• Контрольні карти Шухарта (див. ISO 8258 та ДСТУ ISO 8258:2001[N])

• Зважене рухоме середнє значення

ii) план експериментів (Design of Experiments - DOE)

iii) гістограми

iv) діаграми Парето

v) аналіз придатності процесу

Додаток II
(довідковий)

ПОТЕНЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЯКОСТІ

Цей додаток призначений для визначення можливого застосування принципів та інструментів управління ризиками для якості промисловцями та представниками регуляторної діяльності. Однак, вибір конкретних інструментів управління ризиками повністю залежить від специфічних фактів та обставин.

Наведені приклади представлені для ілюстрації; вони є тільки рекомендаціями щодо можливого застосування управління ризиками для якості. Цей додаток не призначений для встановлення будь-яких нових обов'язків на доповнень до чинних регуляторних вимог.

II.1. Управління ризиками для якості, як частина інтегрованого управління якістю

Документація

Для огляду чинних версій та дотримання регуляторних вимог.

Для визначення необхідності та/або розробки змісту стандартних робочих методик (SOPs), настанов тощо.

Навчання та освіта

Для визначення відповідності попереднього навчання та/або подальших навчальних сесій на підставі освіти, досвіду та трудових навиків персоналу, а також для періодичної оцінки проведеного навчання (наприклад, його ефективності).

Для визначення знань, досвіду, кваліфікаційних характеристик та фізичних можливостей, що дозволяють персоналу виконувати роботу правильно та не чинити негативного впливу на якість продукції.

Дефекти якості

З метою забезпечення основи для визначення й оцінки можливого впливу на якість очікуваного дефекту якості, рекламації, тенденції, відхилення, розслідування, результатів, що не відповідають специфікації тощо, а також інформування про них.

Для сприяння інформуванню про ризик та визначення відповідного заходу щодо значних дефектів якості у співпраці з регуляторним уповноваженим органом (наприклад, відкликання).

Аудит/інспектування

Для встановлення частоти та сфери аудитів, як внутрішніх, так і зовнішніх, з урахуванням таких факторів:

- Вимоги чинного законодавства
- Загальний статус відповідності та історія компанії або виробничої дільниці
- Надійність діяльності компанії щодо управління ризиками для якості
- Складність дільниці
- Складність виробничого процесу
- Складність продукції та її терапевтичне значення
- Кількість та значимість дефектів якості (наприклад, відкликань)
- Результати попередніх аудитів/інспекцій
- Значні зміни будівель, обладнання, процесів, ключового персоналу
- Досвід виробництва препарату (наприклад, частота виробництва, об'єм та кількість серій)
- Результати випробувань в офіційних контрольних лабораторіях

Періодичний огляд

Для вибору, оцінки та інтерпретації даних, що свідчать про тенденцію в рамках огляду якості продукції.

Для інтерпретації даних моніторингу (наприклад, для систематичної оцінки належного проведення ревалідації або змін методики відбору проб).

Управління змінами / контроль змін

Для управління змінами на підставі знань та інформації, отриманої під час фармацевтичної розробки та виробництва.

Для оцінки впливу змін на відповідність готової продукції.

Для оцінки впливу на якість продукції змін, внесених до приміщень, обладнання, матеріалів та виробничого процесу, або переносів (трансферів) виробництва.

Для визначення відповідних заходів, що передують внесенню зміни, наприклад, додаткові випробування, (ре)кваліфікація, (ре)валідація або інформування регуляторних органів.

Постійне удосконалення

Для сприяння постійному удосконаленню процесів протягом життєвого циклу препарату.

II.2. Управління ризиками для якості, як частина регуляторної діяльності

Інспектування та систематична оцінка діяльності

Для сприяння розподілу ресурсів, у тому числі, наприклад, планування інспекцій та їх частоти, а також ретельність оцінювання (див. "Аудит" у п. II.1 додатка II до цієї настанови).

Для оцінки значущості, наприклад, дефектів якості, можливих відкликань та даних, отриманих при інспектуванні.

Для визначення необхідності та виду регуляторних заходів за результатами інспекції.

Для оцінки інформації, наданої промисловцями, у тому числі інформації щодо фармацевтичної розробки.

Для оцінки впливу пропонованих варіацій або змін.

Для визначення ризиків, які слід обговорювати з інспекторами та експертами для сприяння кращому розумінню того, як ризик можна контролювати, або як він контролюється (наприклад, випуск за параметрами, процесно-аналітична технологія (PAT)).

II.3. Управління ризиками для якості, як частина розробки

Для планування якості препарату та виробничого процесу, щоб постійно отримувати препарат із функціональними характеристиками, які відповідають його призначенню (див. документ ICH Q8).

Для розширення знань щодо функціональних характеристик препарату залежно від зміни характеристик матеріалів в широкому діапазоні (наприклад, розподіл часток за розмірами, вміст вологи, характеристики плинності), експлуатаційних характеристик та параметрів процесу.

Для оцінки критичних характеристик вихідної сировини, розчинників, вихідної сировини для активних фармацевтичних інгредієнтів, активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин або пакувальних матеріалів.

Для встановлення відповідних специфікацій, визначення критичних параметрів процесу та організації виробничого контролю (наприклад, на підставі інформації, отриманої на етапі фармацевтичної розробки при дослідженнях клінічної значущості показників якості та можливості контролювати їх у ході процесу).

Для зниження варіабельності показників якості:

• зниження дефектів препарату та матеріалів;

• зниження дефектів виробництва.

Для оцінки необхідності додаткових досліджень (наприклад, біоеквівалентності, стабільності) при масштабуванні та переносі технології.

Для використання концепції "простору проектних параметрів" (див. документ ICH Q8).

II.4. Управління ризиками для якості щодо технічних засобів, обладнання та систем постачання

Дизайн приміщень / обладнання

Для визначення відповідних зон, при проектуванні будівель та технічних засобів, наприклад:

• напрямок потоку матеріалів та персоналу;

• зведення до мінімуму контамінації;

• заходи щодо контролю паразитів;

• попередження плутанини;

• відкрите обладнання порівняно з закритим;

• чисті приміщення порівняно з ізолюючою технологією;

• спеціально призначені приміщення / обладнання або приміщення / обладнання.

Для визначення відповідних матеріалів обладнання, що контактує з препаратом, а також контейнерів (наприклад, вибір марки неіржавіючої сталі, сальників, змащувальних речовин).

Для визначення відповідних систем постачання (наприклад, пара, гази, джерело живлення, стиснуте повітря, система нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), вода).

Для визначення відповідного профілактичного обслуговування для з'єднаного обладнання (наприклад, перелік необхідних запасних частин).

Аспекти гігієни у приміщеннях

Для захисту препарату від небезпеки з боку навколишнього середовища, у тому числі хімічних, мікробіологічних та фізичних факторів небезпеки (наприклад, визначення належного одягу та організація гардеробної, аспекти гігієни).

Для захисту навколишнього середовища (наприклад, персонал, можливість перехресної контамінації) від небезпеки, пов'язаної із препаратом, що виробляється.

Кваліфікація приміщень / обладнання / систем постачання

Для визначення сфери та масштабу кваліфікації приміщень, будівель та технологічного обладнання, а також лабораторних приладів (у тому числі належних методів калібрування).

Очищення обладнання та контроль навколишнього середовища

Для розподілу зусиль та прийняття рішення з огляду на призначення (наприклад, багатоцільове чи спеціально призначене обладнання, серійне виробництво або безперервний технологічний процес).

Для визначення прийнятних меж для валідації очищення.

Калібрування / профілактичне обслуговування

Для встановлення відповідних графіків калібрування та профілактичного обслуговування.

Комп'ютерні системи та обладнання, контрольоване за допомогою комп'ютерів

Для вибору конфігурації комп'ютерів та програмного забезпечення (наприклад, модульна, структурована, стійка до збоїв система).

Для визначення масштабу валідації:

• ідентифікація критичних функціональних параметрів;

• вибір вимог та дизайну;

• огляд кодів;

• масштаб випробувань та методи випробувань;

• правильність електронних протоколів та підписів.

II.5. Управління ризиками для якості, як частина управління матеріалами

Систематична оцінка та оцінювання постачальників та виробників за контрактом

Для забезпечення всебічної оцінки постачальників та виробників за контрактом (наприклад, проведення аудиту, угоди з постачальниками щодо якості).

Вихідна сировина

Для оцінки відмінностей та можливих ризиків для якості, пов'язаних з варіабельністю вихідної сировини (наприклад, термін зберігання, схема синтезу).

Використання матеріалів

Для визначення того, чи є прийнятними для використання матеріали, що знаходяться у карантині (наприклад, для подальшої внутрішньої обробки).

Для визначення належного здійснення повторної обробки, переробки, використання поверненої продукції.

Умови зберігання, логістики та дистрибуції

Для оцінки адекватності угод щодо забезпечення відповідних умов зберігання та транспортування (наприклад, температура, вологість, дизайн контейнера).

Для визначення впливу на якість препарату невідповідностей щодо умов зберігання та транспортування (наприклад, холодовий ланцюг) з урахуванням відповідних чинних документів [N], а також настанов ІСН.

Для функціонування інфраструктури (наприклад, можливість забезпечувати належні умови відвантаження, тимчасового зберігання, поводження з небезпечними матеріалами та субстанціями, що підлягають контролю, митне очищення).

Для надання інформації щодо забезпечення придатності фармацевтичної продукції (наприклад, ранжирування ризиків для ланцюга постачання).

II.6. Управління ризиками для якості, як частина виробництва

Валідація

Для визначення сфери та масштабу діяльності щодо підтвердження, кваліфікації та валідації (наприклад, аналітичні методи, процеси, обладнання та методи очищення).

Для визначення масштабу подальших дій (наприклад, відбір проб, моніторинг та ревалідація).

Для розмежування критичних та некритичних стадій процесу з метою полегшення планування валідаційних досліджень.

Відбір проб та випробування у ході виробництва

Для оцінки частоти та масштабу випробувань в процесі виробництва (наприклад, для обґрунтування зменшення випробувань при умовах доведеного контролю).

Для оцінки та обґрунтування використання процесно-аналітичної технології (PAT) разом із випуском за параметрами та випуском у реальному часі.

Планування виробництва

Для встановлення належного плану виробництва (наприклад, відокремлене виробництво, виробництво кампаніями або порядок одночасного проведення технологічних процесів).

II.7. Управління ризиками для якості, як частина лабораторного контролю та випробувань стабільності

Результати невідповідності специфікаціям

Для встановлення можливих основних причин та коригувальних заходів у ході розслідування результатів, що не відповідають специфікаціям.

Період до проведення повторних випробувань / дата закінчення терміну придатності

Для оцінки правильності зберігання та випробування проміжної продукції, допоміжних речовин та вихідної сировини.

II.8. Управління ризиками для якості, як частина пакування та маркування

Дизайн паковань

Для дизайну вторинного паковання, призначеного для захисту первинного паковання препарату (наприклад, щоб забезпечити автентичність препарату, розбірливий напис на етикетці).

Вибір системи контейнер / закупорювальний елемент

Для визначення критичних характеристик системи контейнер / закупорювальний елемент.

Контроль етикеток

Для планування процедур контролю етикеток з огляду на можливість переплутування етикеток різних препаратів, у тому числі різних версій тієї самої етикетки.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011.

4. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

5. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

7. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

8. What is Total Quality Control; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

9. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0873895983

10. The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

11. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

12. EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH (ICH Topic Q8 (R2)) Note for Guidance on Pharmaceutical Development, June 2009

13. ISO 7870-1:2007 Control charts

14. ISO 14971:2007 Medical devises - Application of risk management to medical devices

Ключові слова: аналізування ризику, загальне оцінювання ризику, інформування про ризик, контроль ризику, лікарський засіб, належна виробнича практика, огляд ризиків, оцінювання ризику, ризик, система якості, управління ризиками для якості, якість.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ (ICH Q10)
СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011

ПЕРЕДМОВА

1	РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **Н. Тахтаулова**; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Литвиненко**
2	РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N _____
3	Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency): EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011 (EMA/INS/GMP/79818/2011 Фармацевтична система якості (ICH Q10), 31 січня 2011) Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Передмова до документа EMA/INS/GMP/79818/2011 "Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"

Документ ICH Q10 щодо фармацевтичної системи якості було узгоджено на етапі 4 на засіданні Керівного комітету ICH в червні 2008 року.

Відповідно до статті 6 Директиви 2003/94/ЕС та Директиви 91/412/ЕЕС власники ліцензії на виробництво наразі зобов'язані розробити та впровадити ефективну фармацевтичну систему забезпечення якості, щоб відповідати вимогам належної виробничої практики (GMP) та дотримуватись положень, викладених у розділі 1 Настанови з GMP.

Документ ICH Q10 надає приклад фармацевтичної системи якості, що призначена для повного життєвого циклу препарату й, таким чином, виходить поза чинні вимоги GMP, які (за винятком виробництва досліджуваних лікарських засобів для людини) не поширюються на ту частину життєвого циклу, що пов'язана з розробкою. На момент впровадження документа ICH Q10 у ЄС також визнано, що розділи 1, 2 та 7 Настанови з GMP мають бути актуалізовані для узгодження термінології та понять, застосованих у документі ICH Q10.

Зміст документа ICH Q10, що є доповненням до сфери GMP, не є обов'язковим. Його застосування має сприяти інноваціям, постійному вдосконаленню та посиленню взаємозв'язку фармацевтичної розробки та виробничої діяльності.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) 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)", прийнятим 31 січня 2011 р. [1], що є трибічно гармонізованою настановою ICH, яку включено до частини 3 чинного нормативного документа Європейського Союзу (ЄС) "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) [4]. Відповідно до цього Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [5], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [4].

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

Настанова містить положення, які відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [6], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [9];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [6] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [7]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа EMA/INS/GMP/79818/2011. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- розділ "Терміни та визначення понять" не позначено номером та викладено слід за розділом "Нормативні посилання"; у виносці зазначено, що розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 5 "Glossary" документа EMA/INS/GMP/79818/2011 "Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)". Усі терміни у розділі "Терміни та визначення понять" наведено за абеткою; в посиланні на інші нормативні документи, що встановлюють терміни та визначення, замість зазначення категорії та номеру документа дано його порядковий номер у національному додатку "Бібліографія"; додатково наведено термін **життєвий цикл** (*lifecycle*) та його визначення з документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH (ICH Topic Q8 (R2)) "Note for Guidance on Pharmaceutical Development" [10];

- у цій настанові замість посилання на деякі стандарти ISO наведені посилання на гармонізовані з ними національні стандарти ДСТУ ISO, прийняті в Україні;

- у цій настанові слова "marketing authorisation" ("торгова ліцензія") замінили на "реєстраційне досьє"; у деяких випадках слова "настанова ICH Q10" замінили на "цю настанову" або дали їх разом;

- у п. 1.1 (перший абзац) замість речення "Даний документ вводить в дію нову настанову ICH..." зазначено "Ця настанова гармонізована з настановою ICH Q10...". Крім того, у п. 1.1 поряд з посиланнями на документ ICH Q10 дали посилання на цю настанову^{N}; відповідно цьому при згадуванні регіональних вимог GMP дали посилання на вимоги чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"^{N}, оскільки прийнята в Україні настанова гармонізована з Настановою з GMP ЄС;

- далі у тексті цієї настанови слова "регіональні вимоги GMP" замінили на слова "вимоги GMP" або "вимоги чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N]";

- у п. 1.2 замість слів "- розробка складу (у тому числі системи контейнер / закупорювальний засіб)" зазначено "- розробка складу, а також системи контейнер / закупорювальний засіб)", оскільки згідно з настановою ICH Q8 це різні етапи фармацевтичної розробки;

- у п. 1.3 замість посилання на настанову ICH Q7 дали посилання на частину 2 чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", а у виносці зазначили: "Частина 2 чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" гармонізована з документом ICH Q7, на який дається посилання у настанові ICH Q10". Документ ICH Q7 не зазначили також у заголовку п. 1.3, оскільки його як частину 2 включено в Настанову з GMP ЄС та відповідно у гармонізовану з нею Настанову 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика";

- у п. 1.4 замість речення "Регуляторні процеси будуть визначені на регіональному рівні" зазначено "Регуляторні процеси будуть визначені на рівні Міністерства охорони здоров'я України[N]";

- у п. 1.5 замість його назви "1.5. Цілі ICH Q10" зазначено "1.5. Цілі цієї настанови[N]";

- у п. 1.6.2 та п. 3.2.2 замість посилання на документ (настанову) ICH Q9 дали посилання на чинну настанову "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості", гармонізовану з документом ICH Q9[N];

- у п. 3.1.1 та 3.2.3 замість посилання на документ ICH Q8 дали посилання на чинну настанову "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка", гармонізовану з документом ICH Q8[N];

- у таблиці 1 замість слів "Згідно з регіональними регуляторними вимогами" зазначено "Згідно з регуляторними вимогами";

- у п. 3.2.2 та таблиці 2 замість слів "CAPA methodology" зазначено "Методологія системи коригувальних та запобіжних дій (CAPA)";

- у таблиці 2 та п. 3.2.3 замість скорочення "CAPA" зазначено "коригувальні та запобіжні дії (CAPA)";

- у примітці до заголовка додатка 1 замість речення "Фактичний регуляторний процес буде визначений на регіональному рівні" зазначено "Фактичний регуляторний процес буде визначений на рівні Міністерства охорони здоров'я України[N]";

- у таблиці 1.1 наведені посилання на настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2011, СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 та СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 замість посилань на документи ICH Q8, ICH Q9 та ICH Q10 відповідно, а у примітці до таблиці 1.1 додатково зазначено, що ці настанови МОЗ України гармонізовані з відповідними документами ICH;

- у назві додатка 2 поряд з посиланням на документ ICH Q10 наведено посилання на Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011;

- схему, наведену у додатку 2, зазначено як рисунок 2.1; у тексті додатка 2 слова "На цій схемі..." замінено на слова "На схемі, зображеній на рисунку 2.1...".

Ця настанова придатна для побудови систем управління якістю для фармацевтичної промисловості (фармацевтичних систем якістю), що застосовні для фармацевтичної розробки та виробництва лікарських речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів) та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати, протягом життєвого циклу продукції.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMA/INS/GMP/79818/2011 "Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)" [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо системи управління якістю для фармацевтичної промисловості (фармацевтичної система якості).

Ця настанова поширюється на фармацевтичні системи якості, застосовні для фармацевтичної розробки та виробництва лікарських речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів) та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати, протягом життєвого циклу продукції.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються розробкою та виробництвом лікарських засобів (лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів), незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності.

Цю настанову застосовують для оцінки ефективності фармацевтичної системи якості під час аудиту та інспектування організацій з боку регуляторних органів, а також для сертифікації фармацевтичної системи якості виробників лікарських засобів на добровільних засадах.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ISO 9000-2007 Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів
ДСТУ ISO 9001-2009 Системи управління якістю. Вимоги
ДСТУ ISO 9004-2001 Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності
Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка
Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика
Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)
ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
ICH Q8 Pharmaceutical development
ICH Q9 Quality Risk Management
ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ[1]

[1] Розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 5 "Glossary» документа EMA/INS/GMP/79818/2011 "Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)".

В цій настанові використані існуючі терміни ICH та ДСТУ ISO[N]. У контексті цієї настанови слова "вимога", "вимоги" або "необхідно", що є присутніми у визначеннях ДСТУ ISO[N], не обов'язково означають регуляторну вимогу. У скобках після визначення наведено посилання на відповідне джерело літератури (див. національний додаток "Бібліографія")[N]. За відсутності відповідного визначення у документах ICH або ДСТУ ISO[N] наведено розроблені визначення для документа ICH Q10.

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять[N].

Досягнення якості продукції (*product realisation*)

Досягнення виробляння продукції, показники якості якої задовольняють потреби пацієнтів, фахівців у сфері охорони здоров'я та регуляторних органів (у тому числі, відповідають реєстраційному досьє[N]), а також внутрішні вимоги споживачів [1].

Життєвий цикл (*lifecycle*)

Всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування продукції [10][N].

Запобіжна дія (*preventive action*)

Дія, яку виконують для усунення причини потенційної невідповідності або іншої потенційно небажаної ситуації.

Примітка. Запобіжну дію виконують для попередження події, тоді як коригувальну дію - для попередження повторної події [8].

Зворотній зв'язок / прямий зв'язок (*feedback / feed-forward*)

Зворотній зв'язок - це модифікація або контроль процесу або системи за їх результатами або ефектами.

Прямий зв'язок - це модифікація або контроль процесу із застосуванням передбачуваних результатів або ефектів [12].

Зворотній зв'язок / прямий зв'язок можна технічно застосовувати у стратегії контролю процесу та концептуально - в управлінні якістю [1].

Зовнішні (аутсорсингові) роботи (*outsourced activities*)

Роботи, здійснювані виконавцем за письмовою угодою з замовником [1].

Контрольований стан (*state of control*)

Умова, за якої комплекс контрольних заходів постійно забезпечує стабільні функціональні характеристики процесу та якість продукції [1].

Коригувальна дія (*corrective action*)

Дія, яку виконують для усунення причини виявленої невідповідності або іншої небажаної ситуації.

Примітка. Коригувальну дію виконують для попередження повторного виникнення події, тоді як запобіжну дію - для попередження виникнення події [8].

Найвище керівництво (*senior management*)

Особа або група осіб, яка спрямовує та контролює діяльність компанії або дільниці на найвищому рівні, а також має повноваження та обов'язки, щоб задіяти ресурси компанії або дільниці [1, 8].

Настанова з якості (*quality manual*)

Документ, який регламентує систему управління якістю організації [8].

Нововведення (інновація) (*innovation*)

Впровадження нових технологій або методологій [1].

Планування якості (*quality planning*)

Складова частина управління якістю, зосереджена на встановленні цілей у сфері якості і на визначенні операційних процесів та відповідних ресурсів, необхідних для досягнення цілей у сфері якості [8].

Показники функціональності (*performance indicators*)

Вимірювані значення, що використовують для кількісного вираження цілей у сфері якості з метою відображення функціональних характеристик організації, процесу або системи; в деяких регіонах використовують термін "метрика функціональності" ("performance metrics") [1].

Політика в сфері якості (*quality policy*)

Загальні наміри та спрямованість організації, пов'язані з якістю, офіційно сформульовані найвищим керівництвом [8].

Постійне поліпшення (*continual improvement*)

Повторювана діяльність щодо збільшення можливості виконати вимоги [8].

Простір проектних параметрів (*design space*)

Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик речовини), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення гарантії якості [10].

Спроможність процесу (*capability of a process*)

Здатність процесу створювати продукцію, яка відповідатиме вимогам до цієї продукції. Поняття спроможності процесу може бути визначене як термін з галузі статистики [1,8].

Стратегія контролю (*control strategy*)

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує функціональні характеристики процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами та компонентами для лікарського засобу, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю [1].

Управління змінами (*change management*)

Систематичний підхід до пропозиції, оцінки, узгодження, впровадження та огляду змін [1].

Управління знаннями (*knowledge management*)

Систематичний підхід до набування, аналізу, зберігання та розповсюдження інформації щодо продукції, виробничих процесів та компонентів [1].

Управління ризиками для якості (*quality risk management*)

Систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату [11].

Фактор поліпшення (*enabler*)

Інструмент або процес, що забезпечує засоби для досягнення мети [1].

Фармацевтична система якості (*pharmaceutical quality system - PQS*)

Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості [1, 8].

Цілі в сфері якості (*quality objectives*)

Засоби для перетворення політики в сфері якості та стратегії у вимірювані дії [1].

Якість (*quality*)

Ступінь, до якого сукупність властивостей, притаманних продукції, системі або процесу, відповідає вимогам [11].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ДСТУ	- національний стандарт України
CAPA	- corrective action and preventive action (коригувальна дія та запобіжна дія)
EMA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
GMP	- good manufacturing practice (належна виробнича практика)
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)
ISO	- International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
PQS	- pharmaceutical quality system (фармацевтична система якості)

1. Фармацевтична система якості

1.1. Вступ

Ця настанова гармонізована з настановою ICH Q10[N], що описує модель ефективної системи управління якістю для фармацевтичної промисловості (далі - фармацевтична система якості). У контексті цієї настанови термін "фармацевтична система якості" стосується моделі, описаної в документі ICH Q10.

В документі ICH Q10 описано одну комплексну модель ефективної фармацевтичної системи якості, що ґрунтується на концепції якості Міжнародної організації зі стандартизації (ISO), включає відповідні положення належної виробничої практики (GMP), а також доповнює документи ICH Q8 "Pharmaceutical Development" та ICH Q9 "Quality Risk Management". У документі ICH Q10 та у цій настанові[N] представлено модель фармацевтичної системи якості, яку можна застосовувати на всіх стадіях життєвого циклу продукції. Більша частина положень документа ICH Q10 та цієї настанови[N] щодо виробничих дільниць наразі встановлена регіональними вимогами GMP та вимогами чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" відповідно[N]. Документ ICH Q10 та ця настанова[N] не призначені встановлювати будь-які нові положення, що виходять за рамки чинних регуляторних вимог. Таким чином, положення документа ICH Q10 та цієї настанови[N], що доповнюють сучасні регіональні вимоги GMP та вимоги чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" відповідно[N], не є обов'язковими.

Документ ICH Q10 та ця настанова[N] свідчать про підтримку ефективної фармацевтичної системи якості з боку промисловості та регуляторних уповноважених органів з метою підвищення якості та доступності ліків у всьому світі та в Україні[N] в інтересах охорони здоров'я. Застосування положень документа ICH Q10 та цієї настанови[N] протягом життєвого циклу продукції має полегшити нововведення та постійне поліпшення, а також посилити зв'язок фармацевтичної розробки з виробничою діяльністю.

1.2. Сфера застосування

Ця настанова поширюється на системи, застосовні для фармацевтичної розробки та виробництва лікарських речовин (тобто, активних фармацевтичних інгредієнтів - АФІ) та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати, протягом життєвого циклу продукції.

Елементи цієї настанови[N] слід застосовувати у такий спосіб, щоб адаптувати та пропорційно розподіляти їх для кожної стадії життєвого циклу продукції, усвідомлюючи різницю між цими стадіями, та різні цілі кожної стадії.

У контексті цієї настанови життєвий цикл продукції включає таку технічну діяльність щодо нових та існуючих препаратів:

• Фармацевтична розробка:
- розробка лікарської речовини;
- розробка складу, а також системи контейнер / закупорювальний засіб;
- виробництво досліджуваного лікарського засобу;
- розробка системи доставки (якщо необхідно);
- розробка виробничого процесу та масштабування;
- розробка аналітичних методів.

• Перенос (трансфер) технології:
- переноси (трансфери) технології нової продукції з розробки у виробництво;
- переноси (трансфери) технології наявної на ринку продукції всередині або між виробничими та випробувальними дільницями.

• Промислове виробництво:
- придбання та контроль матеріалів;
- забезпечення технічними засобами, системами постачання та обладнанням;
- технологічний процес (включаючи пакування та маркування);
- контроль якості та забезпечення якості;
- видача дозволу на випуск;
- зберігання;
- дистрибуція (за винятком діяльності оптових торговців).

• Припинення виробництва продукції:
- збереження документації;
- зберігання зразків;
- подальша оцінка продукції та звітність.

1.3. Зв'язок цієї настанови[N] з вимогами GMP та стандартами ДСТУ ISO[N]

Вимоги чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", у тому числі вимоги її частини 2 стосовно діючих речовин[1], а також керівні принципи щодо системи управління якістю, викладені в стандартах ДСТУ ISO, формують основу для цієї настанови[N]. Для досягнення цілей, зазначених нижче, ця настанова[N] доповнює GMP шляхом опису специфічних елементів системи якості та обов'язків керівництва. У цій настанові[N] представлено гармонізовану модель для фармацевтичної системи якості протягом життєвого циклу продукції; ця настанова[N] призначена для використання разом з вимогами GMP.

[1] Частина 2 чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" гармонізована з документом ICH Q7, на який дається посилання у настанові ICH Q10.

Вимоги GMP не направлені конкретно на всі стадії життєвого циклу продукції (наприклад, на розробку). Елементи системи якості та обов'язки керівництва, описані у цій настанові, призначені заохочувати до застосування наукових підходів та підходів, заснованих на оцінці ризиків, на кожній стадії життєвого циклу, таким чином сприяючи постійному поліпшенню протягом повного життєвого циклу продукції.

1.4. Взаємозв'язок цієї настанови[N] та регуляторних підходів

Регуляторні підходи до конкретної продукції або виробничої дільниці мають бути відповідними ступеню розуміння продукції або процесу, результатам управління ризиками для якості та ефективності фармацевтичної системи якості. Після впровадження ефективність фармацевтичної системи якості можна, як правило, оцінити під час інспектування виробничої дільниці з боку регуляторних органів. Потенційні можливості для розширення застосування наукових підходів та підходів, заснованих на оцінці ризиків, вказано в додатку 1. Регуляторні процеси будуть визначені на рівні Міністерства охорони здоров'я України[N].

1.5. Цілі цієї настанови[N]

Впровадження моделі Q10 має привести до досягнення трьох основних цілей, що доповнюють або посилюють вимоги GMP.

1.5.1. Досягти якості продукції

Створити, впровадити та підтримувати систему, що забезпечить поставку продукції з показниками якості, які задовольняють потреби пацієнтів, фахівців у сфері охорони здоров'я та регуляторних органів (включаючи відповідність вимогам, що затверджені регуляторними органами), а також інших внутрішніх та зовнішніх споживачів.

1.5.2. Встановити та підтримувати контрольований стан

Розробити та використовувати ефективні системи моніторингу та контролю функціональних характеристик процесів та якості продукції, таким чином забезпечуючи гарантію постійної придатності та спроможності процесів. Для визначення систем моніторингу та контролю може бути корисним управління ризиками для якості.

1.5.3. Сприяти постійному поліпшенню

Визначати та запроваджувати відповідні поліпшення якості продукції, вдосконалення процесів, зниження варіабельності, нововведення та посилення фармацевтичної системи якості, таким чином послідовно підвищуючи можливість задовольняти потреби у сфері якості. Для визначення та встановлення пріоритетних сфер для постійного поліпшення може бути корисним управління ризиками для якості.

1.6. Фактори поліпшення: управління знаннями та управління ризиками для якості

Застосування управління знаннями та управління ризиками для якості надасть компанії можливість ефективно та успішно впровадити цю настанову[N]. Ці фактори сприятимуть досягненню описаних у п. 1.5 цілей, надаючи можливість для прийняття рішень щодо якості продукції на основі наукових підходів та оцінки ризиків.

1.6.1. Управління знаннями

Знаннями про продукцію та процеси можна управляти при розробці, протягом присутності продукції на ринку і аж до припинення її виробництва і медичного застосування. Наприклад, діяльність при розробці з

використанням наукових підходів забезпечує знання про продукцію та розуміння процесу. Управління знаннями - це систематичний підхід до набування, аналізу, зберігання та розповсюдження інформації щодо продукції, виробничих процесів та компонентів. Джерела знань включають (але не обмежуються ними): раніш відомі знання (що є загальнодоступним набутком або даними у внутрішніх документах); дослідження з фармацевтичної розробки; діяльність щодо переносу (трансферу) технології; дослідження з валідації процесу протягом життєвого циклу продукції; досвід виробництва; нововведення; постійне поліпшення; а також діяльність з управління змінами.

1.6.2. Управління ризиками для якості

Управління ризиками для якості є невід'ємним від ефективної фармацевтичної системи якості. Воно може забезпечити превентивний підхід до визначення, наукової оцінки та контролювання потенційних ризиків для якості. Це сприятиме постійному поліпшенню функціональних характеристик процесу та якості продукції протягом її життєвого циклу. У чинній настанові "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості", гармонізованої з документом ICH Q9^{N}, представлено принципи та приклади інструментів управління ризиками для якості, що можуть бути застосовані до різних аспектів якості у фармації.

1.7. Положення щодо структури та змісту

a) Щоб полегшити загальне розуміння та постійне застосування фармацевтичної системи якості її структура, організація та документація мають бути ретельно впорядкованими та зрозумілими.

b) Елементи цієї настанови^{N} слід застосовувати у такий спосіб, щоб адаптувати та пропорційно розподіляти їх для кожної стадії життєвого циклу продукції, беручи до уваги різні цілі кожної стадії та доступні знання щодо кожної стадії.

c) При розробці нової фармацевтичної системи якості або модифікації існуючої системи якості слід враховувати масштаб та складність діяльності компанії. У структурі фармацевтичної системи якості мають бути передбачені відповідні принципи управління ризиками. Хоча деякі аспекти фармацевтичної системи якості можуть поширюватись на всю компанію, а інші бути специфічними для дільниці, ефективність фармацевтичної системи якості, як правило, має бути доведена на рівні дільниці.

d) Фармацевтична система якості має включати відповідні процеси, ресурси та відповідальність для забезпечення якості зовнішніх (аутсорсингових) робіт та закуповуваних матеріалів, як описано у п. 2.7.

e) Має бути визначена відповідальність керівництва у сфері фармацевтичної системи якості, як описано у розділі 2.

f) Фармацевтична система якості має включати такі елементи (описані у розділі 3): моніторинг функціональних характеристик процесу та якості продукції, коригувальні та запобіжні дії, управління змінами та аналізування з боку керівництва.

g) Для моніторингу ефективності процесів у сфері фармацевтичної системи якості слід визначити та використовувати показники функціональності, що описані у розділі 4.

1.8. Настанова з якості

Необхідно розробити настанову з якості або еквіваленту документацію, що має містити опис фармацевтичної системи якості. Такий опис має включати:

a) політику в сфері якості (див. розділ 2);

b) сферу застосування фармацевтичної системи якості;

(c) визначення процесів фармацевтичної системи якості, а також їх послідовності, взаємодії та залежності один від одного. Корисними інструментами, що сприяють візуальному сприйманню процесів фармацевтичної системи якості, можуть бути карти та схеми процесів;

(d) відповідальність керівництва в межах фармацевтичної системи якості (див. розділ 2).

2. Відповідальність керівництва

Для встановлення та підтримування зобов'язання щодо якості та для функціонування фармацевтичної системи якості на рівні всієї компанії особливо важливим є керівництво.

2.1. Зобов'язання керівництва

a) Щоб досягти цілей в сфері якості найвище керівництво несе основну відповідальність за забезпечення наявності ефективної фармацевтичної системи якості, а також за визначення, доведення до відома та впровадження обов'язків, відповідальності та повноважень на рівні всієї компанії.

b) Керівництво має виконувати такі обов'язки:

1) брати участь у розробці, впровадженні, моніторингу та підтримуванні ефективної фармацевтичної системи якості;

2) виявляти сильну та очевидну підтримку фармацевтичної системи якості, а також забезпечити її впровадження на всіх рівнях очолюваної організації;

3) забезпечити наявність механізму своєчасної та ефективної передачі та поширення інформації щодо пов'язаних з якістю проблем до відома керівників відповідного рівня;

4) визначити персональні та колективні обов'язки, відповідальність та повноваження, а також взаємодію всіх структурних підрозділів, пов'язаних з фармацевтичною системою якості. Гарантувати, що взаємодії доведено до відома та зрозуміло на всіх рівнях організації. Відповідно до регіональних вимог необхідним є незалежний відділ / структурний підрозділ, уповноважений виконувати певні обов'язки в сфері фармацевтичної системи якості;

5) здійснювати аналіз з боку керівництва функціональних характеристик процесів та якості продукції, а також фармацевтичної системи якості;

6) підтримувати постійне поліпшення;

7) надавати відповідні ресурси.

2.2. Політика в сфері якості

a) Найвище керівництво має розробити політику в сфері якості, що визначає загальні наміри та спрямованість компанії стосовно якості.

b) Політика в сфері якості має містити намір виконувати регуляторні вимоги, а також сприяти постійному поліпшенню фармацевтичної системи якості.

c) Політика в сфері якості має бути доведена до відома персоналу усіх рівнів компанії та усвідомлена ним.

d) Політику в сфері якості слід періодично переглядати, щоб підтримувати її ефективність.

2.3. Планування якості

a) Найвище керівництво має забезпечити, щоб цілі в сфері якості, необхідні для впровадження політики в сфері якості, були визначені та доведені до відома.

b) Цілі в сфері якості мають бути підтримані на всіх відповідних рівнях компанії.

c) Цілі в сфері якості мають відповідати стратегії компанії та узгоджуватись з політикою в сфері якості.

d) Для досягнення цілей в сфері якості керівництво має забезпечити відповідні ресурси та навчання.

e) Слід встановити показники ефективності, що служать мірою досягнення цілей в сфері якості; їх слід піддавати моніторингу із регулярним інформуванням та подальшими заходами, як описано у п. 4.1 цієї настанови.

2.4. Управління ресурсами

a) Керівництво має визначити та забезпечити достатні та відповідні ресурси (людські, фінансові, матеріальні, приміщення та обладнання) для впровадження та підтримки фармацевтичної системи якості та постійного підвищення її ефективності.

b) Керівництво має забезпечити належне використання ресурсів щодо певної продукції, процесу або дільниці.

2.5. Внутрішній обмін інформацією

a) Керівництво має забезпечити розробку та впровадження належних процесів обміну інформацією в межах організації.

b) Процеси обміну інформацією мають забезпечувати передачу відповідної інформації між усіма рівнями компанії.

c) Процеси обміну інформацією мають забезпечувати відповідне та своєчасне поширення інформації стосовно проблем щодо якості продукції та фармацевтичної системи якості.

2.6. Аналізування з боку керівництва

a) Вище керівництво через аналізування зі свого боку несе відповідальність за керування фармацевтичною системою якості, щоб забезпечити її постійну придатність та ефективність.

b) Керівництво має оцінювати висновки періодичних оглядів функціональних характеристик процесів та якості продукції, а також фармацевтичної системи якості, як описано у розділах 3 та 4.

2.7. Управління зовнішніми (аутсорсинговими) роботами та закуповуваними матеріалами

Фармацевтична система якості, включаючи описану у цьому розділі відповідальність керівництва, поширюється на контроль та аналіз будь-яких зовнішніх (аутсорсингових) робіт та якість закуповуваних матеріалів. Фармацевтична компанія несе виключну відповідальність за гарантування того, що наявні процеси для забезпечення контролю зовнішніх (аутсорсингових) робіт та якості закуповуваних матеріалів. У таких процесах має бути задіяне управління ризиками для якості; процеси мають включати:

a) оцінювання перед здійсненням зовнішніх (аутсорсингових) робіт або вибором постачальників матеріалів придатності та компетенції іншої сторони виконувати такі роботи або постачати матеріал із використанням визначеного ланцюга постачання (наприклад, аудити, оцінка матеріалів, проведення кваліфікації);

b) визначення сфер відповідальності та процесів інформування щодо дій зацікавлених сторін, пов'язаних з якістю. Стосовно зовнішніх (аутсорсингових) робіт це має бути відображено у письмовій угоді між замовником та виконавцем;

c) моніторинг та аналіз діяльності виконувача або якості матеріалу від постачальника, а також визначення та впровадження будь-яких необхідних поліпшень;

d) моніторинг вхідних інгредієнтів та матеріалів для гарантії того, що вони надходять із затверджених джерел із використанням узгодженого ланцюга постачання.

2.8. Управління змінами у праві власності на продукцію

Якщо відбувається зміна права власності на продукцію (наприклад, через придбання) керівництво має прийняти до уваги складність цього процесу та гарантувати, що:

a) поточна відповідальність визначена для кожної задіяної компанії;

b) передано всю необхідну інформацію.

3. Постійне поліпшення функціональних характеристик процесу та якості продукції

У цьому розділі описано цілі на стадіях життєвого циклу продукції, а також чотири специфічні для фармацевтичної системи якості елементи, що розширюють вимоги GMP з метою досягнення цілей, визначених у цій настанові^{N} (див. п. 1.5). Цей розділ не змінює вимоги GMP.

3.1. Цілі на стадіях життєвого циклу

Нижче описано цілі на кожній стадії життєвого циклу продукції.

3.1.1. Фармацевтична розробка

Ціль діяльності з фармацевтичної розробки - це створення продукції та виробничого процесу для постійного забезпечення запланованих функціональних характеристик та задоволення потреб пацієнтів і фахівців в сфері охорони здоров'я, а також для дотримання вимог регуляторних органів та внутрішніх споживачів. Підходи до фармацевтичної розробки описано у чинній настанові "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка", гармонізованої з документом ICH Q8^{N}. Вихідними даними для фармацевтичної розробки є результати пошукових експериментальних та клінічних досліджень, на які не поширюється ця настанова.

3.1.2. Перенос (трансфер) технології

Ціль діяльності з переносу (трансферу) технології - це передача знань щодо продукції та процесу від розробки до виробництва, а також всередині однієї виробничої дільниці або між різними дільницями для впровадження продукції у виробництво. Такі знання формують основу для виробничого процесу, стратегії контролю, підходу до валідації процесу, а також поточного постійного поліпшення.

3.1.3. Промислове виробництво

Цілі промислового виробництва полягають у впровадженні продукції, створенні та підтримці контрольованого стану та сприянні постійному поліпшенню. Фармацевтична система якості має забезпечити, щоб було досягнуто бажаної якості продукції та відповідних функціональних характеристик процесу, щоб комплекс контрольних заходів був відповідним, щоб були встановлені та оцінені можливості для поліпшення, а також щоб постійно збільшувався обсяг знань.

3.2.4. Припинення виробництва продукції

Ціль діяльності з припинення виробництва продукції - це ефективне управління заключною стадією її життєвого циклу. Для припинення виробництва слід застосовувати заздалегідь встановлений підхід до

здійснення такої діяльності, як зберігання документації та зразків, а також подальше оцінювання продукції (наприклад, робота з рекламаціями і випробування стабільності) та подання звітності відповідно до регуляторних вимог.

3.2. Елементи фармацевтичної системи якості

Можливо, що вимоги GMP частково містять елементи, описані нижче. Однак, модель, представлена у цій настанові[N], призначена для посилення цих елементів з метою сприяння підходу до якості продукції з урахуванням її життєвого циклу. Такими чотирма елементами є:

- система моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції;
- система коригувальних та запобіжних дій (corrective action and preventive action (CAPA) system);
- система управління змінами;
- аналізування з боку керівництва функціональних характеристик процесу та якості продукції.

Ці елементи слід застосовувати у такий спосіб, щоб адаптувати та пропорційно розподіляти їх для кожної стадії життєвого циклу продукції, усвідомлюючи різницю між цими стадіями, та різні цілі кожної стадії. Протягом життєвого циклу продукції компанії заохочуються до оцінювання можливості інноваційних підходів до поліпшення якості продукції.

Далі опис кожного елементу завершується таблицею із прикладами застосування цього елементу на стадіях життєвого циклу фармацевтичної продукції.

3.2.1. Система моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції

Щоб забезпечити контрольований стан, фармацевтичним компаніям слід планувати та мати в дії систему моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції. Ефективна система моніторингу надає гарантію постійної спроможності процесів та контрольних заходів для виробництва продукції бажаної якості і визначення сфер для постійного поліпшення. Система моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції має забезпечувати:

a) застосування управління ризиками для якості для визначення стратегії контролю. Така стратегія може включати параметри та характеристики стосовно лікарської речовини та вихідної сировини і компонентів для лікарських засобів, робочі параметри приміщень та обладнання, контроль у процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані із цим методи та частота моніторингу і контролю. Стратегія контролю має сприяти своєчасному зворотному/прямому зв'язку та відповідним коригувальним і запобіжним діям;

b) надання інструментів для вимірювання та аналізу параметрів та характеристик, визначених у стратегії контролю (наприклад, управління даними та статистичні інструменти);

c) аналізування параметрів та показників, визначених у стратегії контролю, для підтвердження постійної роботи у контрольованому стані;

d) визначення джерел варіабельності, яка впливає на функціональні характеристики процесу та якість продукції, з метою можливих дій щодо постійного поліпшення для зниження варіабельності або для її контролю;

e) зворотний зв'язок щодо якості продукції як із внутрішніми, так і з зовнішніми джерелами інформації, наприклад, такими як рекламації, відбракування продукції, невідповідності, відкликання, відхилення, аудити та інспектування з боку регуляторних органів та його висновки;

f) надання знань для посилення розуміння процесу, розширення простору проектних параметрів (якщо вони встановлені), а також можливість інноваційних підходів до валідації процесів.

Таблиця 1 - Застосування системи моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції протягом її життєвого циклу

Фармацевтична розробка	Перенос (трансфер) технології	Промислове виробництво	Припинення виробництва
Отримують знання щодо процесу та продукції. Моніторинг процесу та продукції, здійснюваний протягом розробки, можна застосовувати для визначення стратегії контролю на етапі виробництва.	Моніторинг під час робіт з масштабування може забезпечити попередню оцінку функціональних характеристик процесу та успішне впровадження у виробництво. Знання, отримані під час переносу (трансферу) та масштабування, можуть бути корисними для подальшої розробки стратегії контролю.	Слід застосовувати чітку систему моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції для забезпечення функціонування у контрольованому стані та для визначення сфер для поліпшення.	Коли виробництво призупиняється, такий моніторинг як випробування стабільності має тривати до завершення досліджень. Згідно з регуляторними вимогами слід виконувати відповідні дії щодо продукції, розміщеної на ринку.

3.2.2. Система коригувальних та запобіжних дій (CAPA)

Фармацевтичній компанії необхідно мати систему здійснення коригувальних та запобіжних дій, що є результатом розслідування рекламацій, бракування продукції, невідповідностей, відхилень, відкликань, аудитів, інспектувань з боку регуляторних органів та їх висновків, а також тенденцій, виявлених при моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції. Щоб виявити основну причину, до процесу розслідування слід застосовувати структурований підхід. Відповідно до чинної настанови "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості", гармонізованої з документом ICH Q9^{N}, ступінь зусиль, офіціальності та документування розслідування має відповідати ступеню ризику. Методологія коригувальних та запобіжних дій (CAPA) має призводити до поліпшення продукції та процесу, а також покращувати їх розуміння.

Таблиця 2 - Застосування системи коригувальних та запобіжних дій протягом життєвого циклу продукції

Фармацевтична розробка	Перенос (трансфер) технології	Промислове виробництво	Припинення виробництва
Досліджують варіабельність продукції або процесу. Методологія коригувальних та запобіжних дій (CAPA) може бути корисною, якщо коригувальні та запобіжні дії включено у повторюваний процес проектування та розробки.	Коригувальні та запобіжні дії (CAPA) можна застосовувати для зворотного зв'язку, прямого зв'язку та постійного поліпшення.	Слід застосовувати коригувальні та запобіжні дії (CAPA), а також оцінювати ефективність цих дій.	Коригувальні та запобіжні дії (CAPA) мають тривати після припинення виробництва продукції. Слід враховувати вплив на продукцію, що залишилася на ринку, а також можливий вплив на іншу продукцію.

3.2.3. Система управління змінами

Нововведення, постійне поліпшення, результати моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції, а також коригувальні та запобіжні дії (CAPA) призводять до змін. З метою належної оцінки, затвердження та впровадження таких змін компанії необхідно мати ефективну систему управління змінами. Як правило, існує різниця у формальній стороні процесів управління змінами до першої подачі заявки до регуляторних органів та після подачі такої заявки, коли відповідно до регуляторних вимог може знадобитися внесення змін до поданої документації.

Система управління змінами гарантує, що постійне поліпшення відбувається вчасно та в ефективний спосіб. Вона забезпечує високий ступінь впевненості у тому, що зміна не призведе до непередбачуваних наслідків.

Система управління змінами залежно від стадії життєвого циклу має включати:

a) управління ризиками для якості, яке слід використовувати для оцінки пропонованих змін. Рівень зусиль та ступінь формальності оцінки має відповідати рівню ризику;

b) оцінку пропонованих змін, що має бути проведена стосовно реєстраційного досьє^{N}, включаючи межі проектних параметрів (якщо вони встановлені) та/або поточне розуміння продукції та процесу. Як зазначено у чинній настанові "Лікарські засоби. Фармацевтична розробка", гармонізованій з документом ICH Q8^{N}, робота у межах проектних параметрів не вважається зміною (з огляду на регуляторні вимоги). З точки зору фармацевтичної системи якості, всі зміни мають бути оцінені за допомогою системи управління змінами компанії;

c) оцінку пропонованих змін для гарантії технічного обгрунтування, що має бути проведена групами експертів, які мають належний досвід та знання у відповідних областях (наприклад, у сфері фармацевтичної розробки, виробництва, якості, регуляторних вимог та медицини). Для пропонованої зміни слід встановити майбутні критерії оцінки;

d) оцінку зміни після впровадження, яка має бути проведена для підтвердження того, що цілі зміни були досягнуті, а також що не відбулося негативного впливу на якість продукції.

Таблиця 3 - Застосування системи управління змінами протягом життєвого циклу продукції

Фармацевтична розробка	Перенос (трансфер) технології	Промислове виробництво	Припинення виробництва
Зміни є невід'ємною частиною процесу розробки; їх слід документувати. Ступінь формальності процесу управління змінами має відповідати стадії фармаце-	Система управління змінами має забезпечити управління поправками до процесу, внесеними під час переносу (трансферу) технології, та їх	При промисловому виробництві має бути в наявності офіційна система управління змінами. Нагляд з боку відділу якості має забезпечувати наукову, засновану на аналізі ризиків оцінку.	Будь-які зміни після припинення виробництва продукції слід здійснювати відповідно до системи управління змінами.

втичної розробки.	документування.		

3.2.4. Аналізування з боку керівництва функціональних характеристик процесів та якості продукції

Аналізування з боку керівництва має надавати гарантію того, що протягом життєвого циклу здійснюється управління функціональними характеристиками процесів та якістю продукції. Залежно від розміру компанії та складності її діяльності аналізування з боку керівництва може являти собою ряд аналізів на різних рівнях управління і включати своєчасний та ефективний обмін інформацією, а також її поширення з метою доведення відповідних висновків щодо якості до найвищого керівництва для аналізування з його боку.

a) Система аналізування з боку керівництва має включати:

1) результати інспектувань з боку регуляторних органів та їх висновки, аудити та інші оцінювання, а також зобов'язання перед регуляторними органами;

2) періодичні огляди якості, що включають:

i) оцінки задоволення потреб споживачів через рекламації щодо якості продукції та відкликання;

ii) висновки з моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції;

iii) ефективність змін щодо процесів та продукції, у тому числі тих, що є наслідками коригувальних та запобіжних дій;

3) контроль виконання після попередніх аналізувань з боку керівництва.

b) Система аналізування з боку керівництва має визначати відповідні дії, такі як:

1) поліпшення виробничих процесів та продукції;

2) надання та/або перерозподіл ресурсів і навчання;

3) набування та поширення знань.

Таблиця 4 - Застосування аналізування з боку керівництва функціональних характеристик процесів та якості продукції протягом її життєвого циклу

Фармацевтична розробка	**Перенос (трансфер) технології**	**Промислове виробництво**	**Припинення виробництва**
Підходи аналізування з боку керівництва можна застосовувати для забезпечення адекватності планування продукції та процесу.	Підходи аналізування з боку керівництва слід застосовувати для забезпечення можливості серійного виробництва розробленої продукції та процесу.	Аналізування з боку керівництва має бути структурованою системою, як описано вище, та має сприяти постійному поліпшенню.	Аналізування з боку керівництва має поширюватись на такі елементи як стабільність продукції та рекламації щодо її якості.

4. Постійне поліпшення фармацевтичної системи якості

У цьому розділі описано заходи, необхідні для управління фармацевтичною системою якості та її постійного поліпшення.

4.1. Аналізування фармацевтичної системи якості з боку керівництва

У керівництва має бути офіційний процес для періодичного аналізування фармацевтичної системи якості. Такий аналіз має включати:

a) оцінювання досягнення цілей фармацевтичної системи якості;

b) оцінку показників функціональності, що можуть бути застосовні для нагляду за ефективністю процесів у межах фармацевтичної системи якості, таких як:

1) рекламації, відхилення, коригувальні та запобіжні дії (CAPA), а також процеси управління змінами;

2) зворотній зв'язок щодо зовнішніх (аутсорсингових) робіт;

3) процеси самооцінки, у тому числі оцінки ризиків, аналіз тенденцій та аудити;

4) зовнішня оцінка, така як інспектування з боку регуляторних органів та висновки, а також аудити з боку споживачів.

4.2. Моніторинг внутрішніх та зовнішніх факторів, що впливають на фармацевтичну систему якості

Фактори, що піддають моніторингу з боку керівництва, можуть включати:

a) нові регуляторні вимоги, настанови та публікації щодо якості, що можуть вплинути на фармацевтичну систему якості;

b) нововведення (інновації), що можуть вдосконалити фармацевтичну систему якості;

c) зміни умов бізнесу та його цілей;

d) зміни щодо права власності на продукцію.

4.3. Результати аналізування та моніторингу з боку керівництва

Результати аналізування з боку керівництва фармацевтичної системи якості, а також моніторингу внутрішніх та зовнішніх факторів можуть включати:

a) поліпшення фармацевтичної системи якості та пов'язаних з нею процесів;

b) розміщення або перерозподіл ресурсів та/або навчання персоналу;

c) перегляд політики та цілей у сфері якості;

d) документування результатів аналізу з боку керівництва та дій, а також своєчасне ефективне сповіщення про них, включаючи інформування найвищого керівництва про відповідні наслідки.

Додаток 1
(довідковий)

ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ НАУКОВИХ ТА ЗАСНОВАНИХ НА ОЦІНЦІ РИЗИКІВ ПІДХОДІВ З БОКУ РЕГУЛЯТОРНИХ ОРГАНІВ*

***Примітка.** У цьому додатку відображено потенційні можливості для посилення регуляторних підходів. Фактичний регуляторний процес буде визначений на рівні Міністерства охорони здоров'я України[N].

Таблиця 1.1

План дій	Потенційна можливість
1. Відповідність правилам GMP	Відповідність - статус-кво
2. Доказ ефективної фармацевтичної системи якості, включаючи ефективне застосування принципів управління ризиками для якості (наприклад, настанови: СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 та СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N]).	Можливість для: • посилення використання підходів, заснованих на оцінці ризиків при інспектуваннях з боку регуляторних органів.
3. Доказ розуміння продукції та процесів, включаючи ефективне застосування принципів управління ризиками для якості (наприклад, настанови: СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2011 та СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011[N]).	Можливість для: • полегшення науково обгрунтованого оцінювання фармацевтичної якості; • інноваційних підходів до валідації процесів; • впровадження механізмів видачі дозволу на випуск у реальному часі.
4. Доказ ефективної фармацевтичної системи якості та розуміння продукції й процесів, включаючи ефективне застосування принципів управління ризиками для якості (наприклад, настанови: СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2011, СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 та СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N]).	Можливість для: • посилення використання підходів, заснованих на оцінці ризиків при інспектуваннях з боку регуляторних органів; • полегшення науково обгрунтованого оцінювання фармацевтичної якості; • оптимізації науково обгрунтованих та заснованих на оцінці ризиків процесів внесення післяреєстраційних змін з метою отримання максимальної користі від нововведення та постійного поліпшення; • інноваційних підходів до валідації процесів; • впровадження механізмів видачі дозволу на випуск у реальному часі.
Примітка. Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2011, СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 та СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 гармонізовані відповідно з документами ICH Q8, ICH Q9 ICH Q10[N].	

Додаток 2
(довідковий)

СХЕМА МОДЕЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ ЗА ICH Q10 ТА НАСТАНОВОЮ СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N]

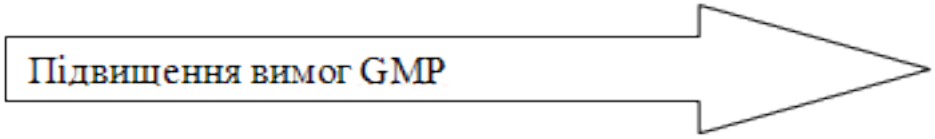


Рисунок 2.1 - Схема моделі фармацевтичної системи якості за документом ICH Q10 та цією настановою[N].

На схемі, зображеній на рисунку 2.1, показано основні особливості моделі фармацевтичної системи якості (Pharmaceutical Quality System - PQS). Фармацевтична система якості охоплює весь життєвий цикл продукції, включаючи фармацевтичну розробку, перенос (трансфер) технології, промислове виробництво та припинення виробництва, як показано у верхній частині схеми. Фармацевтична система якості розширює регіональні вимоги GMP, як зазначено на схемі. Також схема свідчить про те, що вимоги GMP поширюються на виробництво досліджуваних лікарських засобів.

Наступний горизонтальний блок ілюструє важливість відповідальності керівництва (поясненої у розділі 2) стосовно всіх стадій життєвого циклу продукції. У наступному за цим горизонтальному блоці наведений перелік елементів фармацевтичної системи якості, які є опорами моделі PQS. Ці елементи слід відповідно та пропорційно застосовувати до кожної стадії життєвого циклу, усвідомлюючи можливості визначення сфер для постійного поліпшення.

У наборі горизонтальних блоків у нижній частині схеми показано фактори поліпшення: управління знаннями та управління ризиками для якості, які застосовують протягом всіх стадій життєвого циклу. Ці фактори поліпшення допомагають у досягненні цілей фармацевтичної системи якості щодо впровадження продукції, встановлення та підтримки контрольованого стану, а також сприяють постійному поліпшенню.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011

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

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

4. 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

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011.

6. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

7. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

8. ДСТУ ISO 9000-2007 Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів

9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

10. EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH (ICH Topic Q8 (R2)) Note for Guidance on Pharmaceutical Development, June 2009

11. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

12. The Oxford English Dictionary / Ed. by J. Simpson and E. Weiner. - Oxford University Press, 2003

Ключові слова: відповідальність керівництва, лікарський засіб, належна виробнича практика, постійне поліпшення, припинення виробництва, промислове виробництво, перенос (трансфер) технології, фармацевтична розробка, фармацевтична система якості, якість.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
МІЖНАРОДНІ ГАРМОНІЗОВАНІ ВИМОГИ ЩОДО СЕРТИФІКАЦІЇ СЕРІЇ
СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011

ПЕРЕДМОВА

1	РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **Н. Тахтаулова**; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Литвиненко**
2	РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N _____
3	Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency): EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 Internationally harmonised requirements for batch certification, 1 June 2011 (EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії, 1 квітня 2011) Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Передмова до документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 Internationally harmonised requirements for batch certification in the context of Mutual Recognition Agreements on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products and other appropriate arrangements on GMP with the European Union (Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії у контексті угод про взаємне визнання, угод про оцінку відповідності та прийнятності промислової продукції та інших відповідних угод щодо GMP з Європейським Союзом)

У рамках Угоди про взаємне визнання (MRA) галузевий додаток, що стосується належної виробничої практики (GMP), містить вимогу щодо схеми сертифікації серії для лікарських засобів, на які поширюється фармацевтичний додаток. Вимога про сертифікацію серії міститься також у Угоді про оцінювання відповідності та прийнятності промислової продукції (ACAA) та інших відповідних угодах щодо GMP між третіми країнами та Європейським Союзом (ЄС).

У цьому документі викладено міжнародні гармонізовані вимоги щодо змісту сертифікату серії для лікарського засобу.

Кожну серію лікарського засобу, переміщувану між країнами, що мають угоди щодо GMP, необхідно супроводжувати сертифікатом серії, виданим виробником країни-експортера. У рамках Угоди про взаємне визнання всі виробничі дільниці мають бути розташовані у країні, де видають сертифікат, або у іншій країні - члені MRA, якщо діють двосторонні угоди. У рамках угоди про оцінювання відповідності та прийнятності промислової продукції між ЄС та Ізраїлем (що діє на цей час) всі дільниці з контролю якості мають бути розташовані в Ізраїлі або ЄС.

Такий сертифікат має бути виданий після повного якісного та кількісного аналізу для всіх діючих речовин та інших відповідних інгредієнтів для гарантії того, що якість препаратів відповідає всім вимогам торгової ліцензії країни-імпортера. Сертифікат серії має засвідчувати, що серія відповідає специфікаціям та вироблена відповідно до торгової ліцензії країни-імпортера; у сертифікаті мають бути наведені детальні специфікації на препарат, посилання на аналітичні методи, отримані результати аналітичних випробувань, а також заява про те, що протоколи виробництва, пакування та контролю якості серії переглянуто, а також підтверджено відповідність GMP. Сертифікат серії має бути підписаний особою, відповідальною за підтвердження того, що серія є прийнятною для випуску у продаж або для постачання/експорту.

Імпортер/дільниця, що видає дозвіл на реалізацію лікарського засобу, має отримати та зберігати сертифікат, виданий виробником країни-експортера. За запитом цей сертифікат має бути легко доступний для персоналу регуляторних органів країни-імпортера. Такий сертифікат виробника щодо відповідності серії має особливо важливе значення, щоб звільнити імпортера/дільницю, що видає дозвіл на реалізацію лікарського засобу, від повторного контролю (для ЄС див. ст. 51.2 Директиви 2001/83/ЕС1 та ст. 55.2 Директиви 2001/82/ЕС).

---

[1] У ст. 51.2 Директиви 2001/83/ЕС зазначено: "При імпорті лікарських засобів з третьої країни і наявності відповідних угод між ЄС та країною-експортером, що гарантують дотримання виробником лікарських засобів стандартів належної виробничої практики, як мінімум, , еквівалентних прийнятим в ЄС, і проведення в країні-експортері контролю, що відповідає вимогам першого абзацу підпункту (b) пункту 1 даної статті, Уповноважена особа може бути звільнена від обов'язку проведення такого контролю".

За необхідності такий сертифікат може бути також виданий для продукції, що не є готовими лікарськими засобами, такої як проміжна продукція, нерозфасована або частково упакована продукція.

Такий сертифікат також може бути виданий на активні фармацевтичні інгредієнти та досліджувані лікарські засоби, що застосовують у дозволених клінічних випробуваннях. Може знадобитися адаптувати термінологію відповідно до словника термінів.

Ці міжнародні гармонізовані вимоги були узгоджені між Європейським Союзом, з одного боку, та, з іншого боку, регуляторними органами таких країн: Австралія, Канада, Ізраїль, Японія, Нова Зеландія та Швейцарія.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (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") [1], який введено 1 квітня 2011 року та включено до частини 3 чинного нормативного документа Європейського Союзу (ЄС) "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) [2]. Цю настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

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

Ця настанова містить вимоги щодо змісту сертифікату серії на лікарські засоби, проміжну продукцію, нерозфасовану або частково упаковану продукцію, а також на активні фармацевтичні інгредієнти та досліджувані лікарські засоби, що застосовують у дозволених клінічних випробуваннях.

Ця настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству України. Настанова містить також вимоги, що відповідають чинному законодавству ЄС та тих держав, які заключили з ЄС Угоду про взаємне визнання (Mutual Recognition Agreements - MRA), Угоду про оцінювання відповідності та прийнятності промислової продукції (Agreements on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products - ACAA) та інші відповідні угоди щодо GMP. Ця настанова може бути застосована у разі укладання між Україною та ЄС або іншою державою відповідних угод.

Цю настанову введено вперше.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [4], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [6];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [5]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа

EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- у тексті передмови до документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 зроблено виноску, в якій наведено текст ст. 51.2 Директиви 2001/83/ЕС;

- у цій настанові поряд з терміном "торгова ліцензія" ("Marketing Authorisation") використовуються терміни "реєстраційне досьє" або "реєстраційне посвідчення";

- розділ "Common Part" ("Загальна частина") документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 названо "Загальні вимоги"; у цей розділ додатково внесено п. "Вступ", в якому викладено текст стосовно сертифікації серії та змісту сертифікату серії (без зв'язку з відповідними міжнародними угодами ЄС) з передмови до документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5;

- у підпункті 7 пункту "Зміст сертифікату серії для лікарських засобів" поряд з номером серії додатково зазначили розмір серії[N], а в пункті "Пояснювальні записки" пояснили, що цю національну вимогу введено для боротьби з розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів;

- п. "Explanatory Notes and Glossary" ("Пояснювальні записки та словник спеціальних термінів") документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 у цій настанові названо "Пояснювальні записки", оскільки словник спеціальних термінів у пояснювальних записках не наведено, а словник еквівалентних термінів наведено у наступному пункті. Відповідно до цього замість тексту примітки "For equivalence of terminology refer to the Explanatory Notes and Glossary" ("Для еквівалентності термінології див. пояснювальні записки та словник спеціальних термінів"), що наведена до назви розділу "Зміст сертифікату серії для лікарських засобів", зазначено "Для еквівалентності термінології див. словник еквівалентних термінів, що використовують у бланках сертифікату";

- п. "Glossary of equivalent terms used in the Certificate template (nonexhaustive" ("Словник еквівалентних термінів, що використовують у бланках сертифікату (не вичерпний)") документа EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 у цій настанові названо "Словник еквівалентних термінів, що використовують у бланках сертифікату", а у примітці до назви зазначено: "Цей словник не є вичерпним";

- у цій настанові замість "importing country" ("країна-імпортер") зазначено "країна-виробник або[N] країна-імпортер, якщо продукцію імпортовано[N]", оскільки ця настанова містить вимоги до змісту сертифікату серії як на продукцію, вироблену в Україні (тобто призначену для внутрішнього ринку або експорту), так і на продукцію, імпортовану в Україну; відповідно до цього замість назви [БЛАНК ВИРОБНИКА-ЕКСПОРТЕРА] зазначено [БЛАНК ВИРОБНИКА АБО[N] ВИРОБНИКА-ЕКСПОРТЕРА];

- в тексті цієї настанови даються посилання на GMP; під вимогами GMP у цій настанові слід розуміти принципи та правила чинного нормативного документа "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") [2], а також гармонізованої з ним чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], прийнятої МОЗ України. В зв'язку з цим у розділ "Нормативні посилання" включено бібліографічний опис Настанови з GMP ЄС та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика";

- розділ "Терміни та визначення понять" додатково містить визначення термінів, що вжиті в цій настанові. Визначення супроводжуються посиланнями на відповідні документи, бібліографічний опис яких представлено в національному додатку "Бібліографія". Усі терміни у розділі "Терміни та визначення понять" наведено за абеткою;

- в п. 4 розділу "Пояснювальні записки" стосовно вказівок щодо сили дії/активності внесено доповнення згідно з визначенням, наведеним у розділі "Терміни та визначення понять"; ці доповнення позначено іншим шрифтом та літерою [N].

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 "Internationally harmonised requirements for batch certification" [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (вимоги) щодо змісту сертифікату серії на лікарські засоби, проміжну продукцію, нерозфасовану або частково упаковану продукцію, а також на активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) та досліджувані лікарські засоби, що застосовують у дозволених клінічних випробуваннях. Вимоги цієї настанови слід застосовувати як до продукції, виробленої в Україні, так і до продукції, імпортованої в Україну.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі організаціям), які займаються виробництвом та дистрибуцією лікарських засобів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідним регуляторним органам.

Ця настанова придатна для цілей сертифікації серій лікарських засобів у фармацевтичній промисловості, а також у регуляторній діяльності під час інспектування організацій з боку регуляторних органів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011.

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять[N].

Активний фармацевтичний інгредієнт/компонент; діюча речовина; лікарська речовина *(active pharmaceutical ingredient/component; active substance; drug substance)*

Будь-яка речовина (чи суміш речовин), що призначена для використання у виробництві лікарського засобу 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 [1, 2, 3].

Виробник *(manufacturer; fabricator)*

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 [1, 2, 3].

Виробництво *(manufacturing/manufacture; fabrication)*

Всі операції щодо закупівлі матеріалів і продукції, виготовлення *(production)*, контролю якості, видачі дозволу на випуск, зберігання, розповсюдження (дистрибуції) лікарських засобів і відповідного контролю [1, 2, 3].

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 [2 3].

Контроль якості; випробування *(quality control; testing)*

Див. розділ 1 частини 1 Настанови з GMP [2, 3].

Перевірка або випробування на відповідність специфікаціям [1, 2, 3].

Лікарська форма *(dosage form; pharmaceutical form)*

Поєднання форми, у якій лікарський засіб представлений виробником (форма випуску), а також форми, у якій лікарський засіб призначений для застосування, включаючи фізичну форму (форма застосування) [9].

Лікарський засіб *(medicinal product; pharmaceutical product; drug 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 [1, 2, 3, 8].

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

Характерна комбінація цифр і/або букв, яка специфічно ідентифікує серію [2, 3].

Унікальна комбінація цифр, букв і/або символів, які ідентифікують серію (або партію) і на підставі яких можна визначити історію її виробництва та розподілу (дистрибуції) [2, 3].

Серія *(batch; lot)*[1]

---

[1] Ці визначення терміну "серія" стосуються готових лікарських засобів (див. розділ "Терміни та визначення понять" Настанови з GMP стосовно термінів, вжитих у частині 1 [3]).

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 [1, 2, 3].

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 у цей проміжок часу" [3, 8].

Серія; партія *(batch; lot)*[2]

_____

[2] Це визначення терміну "серія" або "партія" стосується активних фармацевтичних інгредієнтів (див. розділ "Терміни та визначення понять" Настанови з GMP стосовно термінів, вжитих у частині 2 [3]).

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 певний проміжок часу.

Сила дії лікарського засобу *(strength/potency of the medicinal product*, [8]*)*

Вміст діючих речовин у кількісному вираженні на одиницю дози чи одиницю об'єму, чи одиницю маси відповідно до лікарської форми.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
ACAA	- Agreements on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products (Угода про оцінювання відповідності та прийнятності промислової продукції)
EMA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
GMDP	- Good Manufacturing and Distribution Practices (належна виробнича практика та належна практика дистрибуції)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
MRA	- Mutual Recognition Agreements (Угода про взаємне визнання)

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

Вступ

У цій настанові викладено міжнародні гармонізовані вимоги щодо змісту сертифікату серії для лікарського засобу.

Кожну серію лікарського засобу, у тому числі переміщувану між країнами, необхідно супроводжувати сертифікатом серії, виданим виробником лікарського засобу. Такий сертифікат має бути виданий після повного якісного та кількісного аналізу для всіх діючих речовин та інших відповідних інгредієнтів для гарантії того, що якість лікарських засобів відповідає всім вимогам реєстраційного досьє або торгової ліцензії. Сертифікат серії має засвідчувати, що серія відповідає специфікаціям та вироблена відповідно до реєстраційного досьє або торгової ліцензії; у сертифікаті мають бути наведені детальні специфікації на лікарський засіб, посилання на аналітичні методи, отримані результати аналітичних випробувань, а також заява про те, що протоколи виробництва, пакування та контролю якості серії переглянуто, а також підтверджено відповідність GMP. Сертифікат серії має бути підписаний особою, відповідальною за підтвердження того, що серія є прийнятною для випуску у продаж або для постачання/експорту.

Організація, що реалізує лікарський засіб, має отримати та зберігати сертифікат, виданий виробником. За запитом цей сертифікат має бути легко доступний для персоналу регуляторних органів. Такий сертифікат виробника щодо відповідності серії може мати особливо важливе значення, щоб уникнути повторного контролю у разі підписання Україною міжнародних угод про взаємне визнання.

За необхідності такий сертифікат може бути також виданий для продукції, що не є готовими лікарськими засобами, такої як проміжна продукція, нерозфасована або частково упакована продукція. Такий сертифікат також може бути виданий на активні фармацевтичні інгредієнти та досліджувані лікарські засоби, що застосовують у дозволених клінічних випробуваннях.[N]

Зміст сертифікату серії для лікарських засобів

Примітка. Для еквівалентності термінології див. словник еквівалентних термінів, що використовують у бланках сертифікату.

[БЛАНК ВИРОБНИКА АБО[N] ВИРОБНИКА-ЕКСПОРТЕРА]

1. Назва продукції.
2. Країна-виробник або[N] країна-імпортер, якщо продукцію імпортовано[N].
3. Номер реєстраційного посвідчення або[N] торгової ліцензії або номер дозволу на клінічні випробування.
4. Сила дії / активність.
5. Лікарська форма.
6. Розмір та тип паковання.
7. Номер серії та розмір серії[N].
8. Дата виробництва.
9. Дата закінчення терміну придатності.
10. Назви, адреси та номери ліцензії всіх дільниць з виробництва та контролю якості.
11. Сертифікати відповідності GMP для всіх дільниць, наведених у п. 10, або (за наявності) номери посилань у EudraGMP.
12. Результати аналізів.
13. Коментарі.
14. Заява про сертифікацію
15. Прізвище та посада/звання особи, яка видала дозвіл на випуск серії
16. Підпис особи, яка видала дозвіл на випуск серії
17. Дата підписання

Пояснювальні записки

	Назва продукції
1	Непатентована назва, торгова назва або торгова марка чи надана назва у країні-виробнику або[N] країні-імпортері, якщо продукцію імпортовано[N]. Для досліджуваних лікарських засобів номер коду, що міститься у заяві на клінічні випробування.
2	**Країна-виробник або[N] країна-імпортер, якщо лікарський засіб імпортовано[N].**
	Номер реєстраційного посвідчення або[N] торгової ліцензії, або номер дозволу на клінічні випробування
3	Номер реєстраційного посвідчення або[N] торгової ліцензії для лікарського засобу у країні-виробнику або[N] країні-імпортері, якщо продукцію імпортовано[N]. Для досліджуваних лікарських засобів - номер дозволу на проведення клінічних випробувань або посилання на випробування (за наявності).
	Сила дії / активність
4	Назва та кількість в одиниці дози чи одиниці об'єму, чи одиниці маси (відповідно до лікарської форми)[N] для всіх діючих речовин/компонентів. Для досліджуваних лікарських засобів, що є плацебо, спосіб надання такої інформації не має сприяти розкодуванню сліпого дослідження.
5	**Лікарська форма**, наприклад, таблетки, капсули, мазі.
6	**Розмір та тип паковання** Має бути вказаний вміст контейнера та його тип (наприклад, ампули, флакони, блістери тощо).
	Номер серії та розмір серії[N]
7	Номер серії або номер партії стосовно продукції. Унікальна комбінація цифр, букв або символів, яка ідентифікує серію, та за якою може бути простежено історію її виробництва та дистрибуції. Поряд з номером серії додатково слід вказувати розмір серії, що необхідно для боротьби з розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів[N].
8	**Дата виробництва** Відповідно до національних (місцевих) вимог країни-виробника або[N] країни-імпортера, якщо продукцію імпортовано[N].
9	**Дата закінчення терміну придатності** Розміщена на контейнері/етикетці продукції дата для визначення часу, протягом якого очікується, що продукція відповідає затвердженим на термін придатності специфікаціям, які схвалено у країні-виробнику або[N] країні-імпортері, якщо продукцію імпортовано[N], за умови її зберігання у встановлених умовах; після цієї дати продукцію не слід застосовувати.
10	**Назви, адреси та номери ліцензії всіх дільниць з виробництва та контролю якості** Слід навести всі дільниці, що пов'язані з виробництвом, включаючи пакування/маркування та контроль якості серії з зазначенням назви, адреси та номеру ліцензії.
11	**Сертифікати відповідності GMP для всіх дільниць, наведених у п. 10, або (за наявності) номери посилань у EudraGMP** У цьому пункті мають бути наведені номери сертифікатів та/або номери посилань у EudraGMP.
12	**Результати аналізів** Слід навести затверджені специфікації, всі отримані результати та посилання на використані методи (може бути наведено посилання на окремий сертифікат аналізу, який датовано, підписано та додано).

Коментарі

13 Будь-яка додаткова інформація, що може бути корисною для імпортера та/або інспектора, який підтверджує відповідність сертифікату серії (наприклад, спеціальні умови зберігання або транспортування).

Заява про сертифікацію

14 Заява має охоплювати виробництво, включаючи пакування/маркування, а також контроль якості. Має бути використано такий текст: "Цим я засвідчую, що наведена вище інформація є достовірною та точною. Цю серію продукції було вироблено (включаючи пакування/маркування) та проведено контроль її якості на вищезазначеній дільниці у повній відповідності з вимогами GMP, встановленими місцевим регуляторним органом, а також відповідно до специфікацій, що містяться у реєстраційному досьє або[N] торговій ліцензії країни-виробника або[N] країни-імпортера, якщо продукцію імпортовано[N], або у досьє специфікацій на препарат для досліджуваного лікарського засобу. Протоколи виробництва, пакування та аналізів було переглянуто та встановлено відповідність GMP".

15 **Прізвище та посада/звання особи, яка видала дозвіл на випуск серії**

Якщо у п. 10 наведено більше однієї дільниці, то слід вказати назву та адресу дільниці.

16 **Підпис особи, яка видала дозвіл на випуск серії**

17 **Дата підписання**

Словник еквівалентних термінів, що використовують у бланках сертифікату

Примітка. Цей словник не є вичерпним.

Діючі речовини = активні фармацевтичні інгредієнти/компоненти (active substances = active pharmaceutical ingredients/constituents).

Серія = партія (batch = lot).

Лікарська форма (dosage form = pharmaceutical form).

Виробник (manufacturer = fabricator).

Виробництво (manufacturing/manufacture = fabrication).

Ліцензія на виробництво (manufacturing authorisation = establishment licence).

Лікарський засіб (medicinal product = pharmaceutical product = drug product).

Контроль якості = випробування (quality control = testing).

Додаток
(довідковий)

ІСТОРІЯ ПЕРЕГЛЯДУ ДОКУМЕНТА В ЄС

Затверджено і опубліковано остаточну версію	1 лютого 2001
Перегляд 1 - тільки пояснювальні примітки	26 квітня 2002
Перегляд 2 - тільки пояснювальні примітки	22 жовтня 2002
Перегляд 3 - тільки пояснювальні примітки	16 грудня 2002
Перегляд 4 - проект 3 затверджений ЄС, очікування коментарів партнерів по MRA	27 січня 2004
Перегляд 4 - доповнення щодо включення досліджуваних лікарських засобів	1 травня 2004
Перегляд 5 - редакційні зміни, розширення застосування сертифікату в рамках інших угод з GMP і затвердження включення дільниць з контролю якості; передача проекту для коментарів партнерам по MRA/ACAA	15 вересня 2010
Перегляд 5 - включення словника спеціальних термінів і затвердження робочою групою по GMDP	24 травня 2011

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/INS/MRA/387218/2011 Rev 5 Internationally harmonised requirements for batch certification, 1 June 2011

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011.

4. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

5. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

7. 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 // OJ L 311, 28.11.2001, p. 1

8. 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 // OJ L 311, 28.11.2001, p. 67

9. The rules governing medicinal products in the European Union. - V. 2. - Notice to Applicants. - V. 2C. - Regulatory Guidelines. - Guideline on the Categorisation of new Applications (NA) versus Variations Applications (V). - European Comission. - January 2002

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, виробник, виробництво, діюча речовина, контроль якості, лікарська форма, лікарський засіб, ліцензія на виробництво, належна виробнича практика (GMP), серія, сертифікат серії.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА (ICH Q8)
СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011

ПЕРЕДМОВА

1	РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **К. Жемерова,** канд. фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук; **Н. Тахтаулова** РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів
2	ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N _____
3	Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) та ICH: EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). - Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009 (EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Частина I: Керівні вказівки з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 (R2) Фармацевтична розробка). - Частина II: Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 Додаток до фармацевтичної розробки), квітень 2009) Ступінь відповідності - модифікований (MOD) Переклад з англійської (en)
4	ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). - Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009 (EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Частина I: Керівні вказівки з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 (R2) Фармацевтична розробка). - Частина II: Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 Додаток до фармацевтичної розробки), квітень 2009) [1,2].

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

Настанова містить положення, які відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше. Документ EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH не замінює в Європейському Союзі (ЄС) настанов CPMP/QWP/155/96 "Note for Guidance on Development Pharmaceutics" ("Керівні вказівки з фармацевтичної розробки") та CPMP/QWP/054/98 "Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/98)" ("Схема рішень для вибору методів стерилізації. Додаток до керівних вказівок із фармацевтичної розробки (CPMP/QWP/155/98)" [3,4]. Зазначені настанови залишаються в ЄС чинними поряд з документом EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH [1,2]. Тому ця настанова також не замінює Настанову 42-3.1:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка" [5], що розроблена на підставі двох настанов: CPMP/QWP/155/96 та CPMP/QWP/054/98 [3,4]. Рекомендується користуватися як цією настановою, так і Настановою 42-3.1:2004 [5].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [6], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [7]; додатково в назві зазначено номер документа ICH Q8;

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [6] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [8]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH [1,2]. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- розділ "Терміни та визначення понять" складено на підставі розділу 3 "Glossary" частини I та розділу 4 "Glossary" частини II документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH [1,2]. Цей розділ не позначено номером та викладено слід за розділом "Нормативні посилання"; у виносці зазначено, що розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 3 "Glossary" частини I та розділу 4 "Glossary" частини II документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH [1,2]. Усі терміни у розділі "Терміни та визначення понять" наведено за абеткою; вони супроводжуються посиланнями на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено в національному додатку "Бібліографія";

- замість посилання на номери документів ICH після визначень термінів "стратегія контролю" та "якість" наведені примітки, де дані посилання на відповідні документи ЄС, що пройшли етап 5 ICH, а також на гармонізовані з ними настанови МОЗ України;

- у розділі "Терміни та визначення понять" додатково наведені визначення понять таких застосованих термінів, як "лікарський препарат" [9,10], "управління ризиками для якості" [11,18], а також "матеріал" (з частини 2 Настанови 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика") [12,17];

- у розділі "Нормативні посилання" дано бібліографічний опис згадуваних в тексті нормативних документів; при цьому замість деяких настанов ICH приведений опис відповідних настанов CPMP/ICH, що пройшли етап 5 ICH. У тексті також замість посилань на номери документів ICH дані посилання на відповідні документи ЄС, що пройшли етап 5 ICH, а також додатково на гармонізовані з ними настанови МОЗ України;

- при посиланні в тексті цієї настанови на документи ICH та/або ЄС у виносках в кінці відповідних сторінок вказано: "Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови";

- замість виділення деяких специфічних термінів знаком * або ^{1} в тексті цієї настанови ці терміни виділили іншим шрифтом; стосовно першого виділеного терміну дано виноску: "Позначення термінів, що виділені тут і далі цим шрифтом, наведені у розділі "Терміни та визначення понять"".

- у цій настанові замінені наступні слова:

• "заявка на отримання торгової ліцензії" ("marketing application") - на "заявка на реєстрацію" (частина I);

• "досьє для торгової ліцензії" ("MA dossier" - "dossier for marketing authorisation") - на "реєстраційне досьє" (частина I);

• "заявка" ("application") - на "реєстраційне досьє" (частина II);

- замість "Європейська фармакопея" вказано "Європейська фармакопея або інша відповідна фармакопея, або Державна Фармакопея України, гармонізована з Європейською фармакопеєю [N]". Під словами "інша відповідна фармакопея" мається на увазі фармакопея держави ЄС або фармакопея іншої країни, гармонізована з Європейською фармакопеєю, або Фармакопея США;

- у тексті цієї настанови замість посилань на номери пунктів реєстраційного досьє у форматі CTD (наприклад, 3.2.P.1) вказано "в п. 3.2.P.1 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD";

- у п. 1.1 частини I цієї настанови стосовно реєстраційного досьє у форматі загального технічного документа (CTD) зроблено виноску, де зазначено наказ МОЗ України, яким введено в Україні такий формат реєстраційного досьє;

- у п. 1.2 частини I цієї настанови замість посилання на настанову ICH M4 зазначено (див. 4 документа CPMP/ICH/2887/99 (ICH Topic M 4) в розділі "Нормативні посилання"), оскільки вони пройшли етап 5 ICH та прийняті в ЄС;

- у п. 2.2.3 частини I цієї настанови замість слів: "... наприклад, результати випробування відносно фракцій, що вдихаються, для інгаляційного препарату" згідно з загальною статтею 2.9.18 Державної Фармакопеї України зазначено: "... наприклад, результати аеродинамічного визначення дрібнодисперсних часток препарату для інгаляцій";

- у розділі "Передмова" частини II цієї настанови замість речення "Ця настанова є додатком до настанови Фармацевтична розробка (ICH Q8)" зазначено "Частина II є додатком до частини I цієї настанови"; замінені слова: "цей додаток" на "частина II цієї настанови", "основна настанова" та "основний документ ICH Q8" на "частина I цієї настанови";

- у частині II цієї настанови замість деяких скорочень (наприклад, CQA) наводили назву терміну та скорочення у дужках: критичний показник якості (CQA);

- у п. 2.1 частині II цієї настанови один з аспектів стосовно цільового профілю якості препарату викладено таким чином: "• вивільнення або доставка терапевтично активної частини, а також властивості, що впливають на параметри фармакокінетики, ефективності та безпеки[N] (наприклад, розчинність, аеродинамічні характеристики)", оскільки це відповідає визначенню поняття цільового профілю якості препарату, а від розчинності та аеродинамічних характеристик може залежати як ефективність, так і безпека відповідного лікарського препарату;

- у п. 2.5 частині II цієї настанови при згадуванні правил GMP додатково дано посилання Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика";

- у п. 2.6 частині II цієї настанови замість речення "Зміна простору проектних параметрів є предметом регіональних вимог" зазначено "Зміна простору проектних параметрів є предметом чинного законодавства[N]";

- у тексті настанови уточнено нумерацію структурних елементів реєстраційного досьє в форматі CTD згідно з документами ICH та ЄС; так, наприклад, замість скорочених номерів "P.2.1, P.2.2, and P.2.3" зазначено "3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2 та 3.2.P.2.3" (див. п. 3.1 частини II цієї настанови та ін.);

- у додатку 1 додатково проставлений номер таблиці 1.1; у додатку 2 додатково проставлені номери: діаграми 2.1, рисунка 2.0 та рисунка 2.3; у додатках 1 та 2 номери таблиці, діаграми та рисунків доповнено номером додатка (наприклад, у додатку 2 замість рисунка 1а зазначено рисунок 2.1а); в тексті додатків наведені посилання на таблицю, діаграму та рисунки з вказівкою їх номерів;

- до рисунка 2.0 та рисунка 2.3 додатково надані примітки з перекладом позначень;

- інші незначні доповнення виділені іншим шрифтом і буквою[N].

Ця настанова придатна для організації фармацевтичної розробки лікарських препаратів для людини, підготовки модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD, для побудови систем управління якістю для фармацевтичної промисловості (фармацевтичних систем якістю), а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта; її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану (в рамках ICH) позицію світового фармацевтичного сектора. До фармацевтичної розробки можуть бути застосовані також альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обгрунтування. Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов прийнятий в документі Європейського агентства з лікарських засобів Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 "Procedure for European Union guidelines and related documents within pharmaceutical legislative framework" ("Процедура щодо настанов і супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства") [13].

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH

Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). - Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development) [1,2].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо системного підходу до фармацевтичної розробки лікарських препаратів для людини та інформації щодо фармацевтичної розробки, яку необхідно включати до модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів, що розробляють, реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або що імпортують до України.

Ця настанова поширюється на дослідження з фармацевтичної розробки лікарських препаратів для людини, підготовку та експертизу модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD, побудову та оцінку фармацевтичних систем якості, застосовних для фармацевтичної розробки та виробництва лікарських препаратів протягом їх життєвого циклу.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, підготовкою модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD та подачею заявок на реєстрацію, виробництвом лікарських препаратів та побудовою фармацевтичної системи якості, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експертним та регуляторним органам у питаннях фармацевтичної оцінки модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD при реєстрації (перереєстрації) лікарських препаратів, проведенні аудиту та інспектування на відповідність GMP, а також для оцінки або сертифікації фармацевтичної системи якості виробників лікарських засобів на добровільних засадах.

Ця настанова придатна для організації фармацевтичної розробки лікарських препаратів для людини, підготовки модуля 3 "Якість" реєстраційного досьє в форматі CTD, побудови фармацевтичних систем якості, а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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. 20011 р.

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

СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова 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)

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

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999

CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000

CPMP/ICH/2887/99 (ICH Topic M 4) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Organisation of Common Technical Document, 2004

CPMP/ICH/2887/99 - Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003

CPMP/ICH/2887/99 - Safety (ICH Topic M 4 S) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Nonclinical Oberview and Nonclinical Summaries of Module 2 and Organisation of Module 4, 2003

CPMP/ICH/2887/99 - Efficacy (ICH Topic M 4 E) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Clinical oberview and Clinical summary of Module 2 and Module 5: Study reports, 2003

CPMP/EWP/QWP/1401/98 Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010

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

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 2011
EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 2011
Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ[1]

[1] Розділ "Терміни та визначення понять" відповідає розділу 3 "Glossary" частини I та розділу 4 "Glossary" частини II документа EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH [1, 2].

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять[N]. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1, 2, 9, 10, 17, 18, 19] (див. національний додаток "Бібліографія").

Випробування при випуску у реальному часі *(real time release testing,* [2]*)*

Можливість оцінки та гарантування якості в ході процесу виробництва та/або готової продукції на основі даних щодо процесу, які зазвичай включають обгрунтовану комбінацію визначених характеристик матеріалу та контролю параметрів процесу.

Доведений діапазон прийнятності *(proven acceptable range,* [2]*)*

Визначений діапазон параметра процесу, для якого робота у цьому діапазоні (за умови зберігання інших параметрів постійними) буде приводити до вироблення продукції, що задовольняє відповідним критеріям якості.

Життєвий цикл *(product lifecycle,* [1]*)*

Всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування[N] продукції [1].

Критичний параметр процесу *(critical process parameter - CPP,* [2]*)*

Параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу та контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті процесу продукції.

Критичний показник якості *(critical quality attribute - CQA,* [2]*)*

Фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Лікарський препарат *(drug product; medicinal product,* [9,10]*)*

Лікарський засіб у певній лікарській формі, вміщений в остаточне паковання та призначений для розміщення на ринку [9].

Будь-яка речовина або комбінація речовин (у певній лікарській формі)[N], що призначена для лікування чи профілактики захворювань у людини або може бути призначена для встановлення діагнозу або для відновлення, корекції чи зміни її фізіологічних функцій [10].

Примітка. В цій настанові терміну "лікарський препарат" відповідає термін "готовий препарат" ("finished product")[N].

Матеріал *(material,* [12,17]*)*

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

Офіційні експериментальні плани; план експериментів *(formal experimental designs; design of experiments,* [1]*)*

Структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами, що впливають на процес, і продукцією, яку одержують у результаті цього процесу. (Також називають "планування експериментів").

Постійне підтвердження процесу (continuous process verification, *[1]*)

Альтернативний підхід до валідації процесу, при якому робочі характеристики виробничого процесу постійно контролюють і оцінюють.

Простір проектних параметрів *(design space,* [1]*)*

Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів.

Процесно-аналітична технологія *(process analytical technology - PAT,* [1]*)*

Система планування, аналізу і контролю виробництва за допомогою періодичних вимірювань (тобто, під час технологічного процесу) критичних показників якості і функціональних характеристик сировини, оброблюваних матеріалів і процесів з метою забезпечення якості готового препарату.

Стійкість процесу (process robustness *[1]*)

Здатність процесу витримувати мінливість в матеріалах, а також зміни процесу та обладнання без негативного впливу на якість.

Стратегія контролю *(control strategy,* [2,16,19]*)*

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує функціональні характеристики процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами та компонентами для лікарського засобу, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю.

Примітка. Визначення терміну взято з документа EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10). Див. також Настанову 42-4.3:2004 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)[N].

Управління ризиками для якості *(quality risk management,* [11, 18]*)*

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

Цільовий профіль якості препарату *(quality target product profile - QTPP,* [2]*)*

Очікуваний набір показників якості лікарського препарату, який в ідеалі буде досягнутий для забезпечення необхідної якості лікарського препарату з урахуванням його безпеки та ефективності.

Якість *(quality,* [1, 14, 15]*)*

Відповідність діючої речовини або лікарського препарату його призначенню. Це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота.

Примітка. Визначення терміну взято з документа CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. Див. також Настанову 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності [N].

Якість шляхом розробки *(quality by design - QbD,* [2]*)*

Системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	- Європейський Союз
CPMP або CHMP	- Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)
CTD	- Common Technical Document (загальний технічний документ)
CPP	- critical process parameter (критичний параметр процесу)
CQA	- critical quality attribute (критичний показник якості)
EMEA або EMA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
FMEA	- failure mode effects analysis (аналіз характеру наслідків відмов)
GMP	- good manufacturing practice (належна виробнича практика)
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)
NIR	- near infrared (ближня інфрачервона область)
PAT	- process analytical technologies (процесно-аналітична технологія)
QbD	- quality by design (якість шляхом розробки)
QTPP	- quality target product profile (цільовий профіль якості препарату)

Частина I
РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

1. ПЕРЕДМОВА

1.1. Ціль настанови

У цій настанові описаний рекомендований вміст п. 3.2.P.2 ("Фармацевтична розробка") реєстраційного досьє у форматі загального технічного документа (CTD) ICH M4 (див. розділ "Нормативні посилання")[N].[1]

---

[1] Реєстраційне досьє у форматі загального технічного документа (CTD) введено в Україні наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 N 426, який зареєстровано в Міністерстві юстиції України 19.09.2005 за N 1069/11349.

Розділ реєстраційного досьє "Фармацевтична розробка" дає можливість представити відомості, одержані при використовуванні наукових підходів і управління ризиками для якості (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)" або гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011[N]) для розробки препарату і процесу його виробництва. Вперше це роблять при подачі первинної заявки на реєстрацію, а потім актуалізують у міру отримання нових знань протягом життєвого циклу[2] препарату. Розділ "Фармацевтична розробка" призначений для того, щоб надати експертам і інспекторам можливість вичерпного розуміння препарату і виробничого процесу. В цій настанові також вказані області, де демонстрація більш глибокого розуміння фармацевтичної науки і технології може служити основою для більш гнучкого підходу з боку регуляторних органів. Ступінь гнучкості з боку регуляторних органів має грунтуватися на рівні відповідних наданих наукових знань.

---

[2] Позначення термінів, що виділені тут і далі цим шрифтом, наведені у розділі "Терміни та визначення понять".

1.2. Сфера застосування

Ця настанова призначена, щоб надати вказівки щодо вмісту п. 3.2.P.2 ("Фармацевтична розробка") для лікарських препаратів в модулі 3 реєстраційного досьє в форматі загального технічного документа (CTD) (див. 4 документа CPMP/ICH/2887/99 (ICH Topic M 4) в розділі "Нормативні посилання"). Ця настанова не розповсюджується на вміст заявок на лікарські препарати, що знаходяться на стадіях клінічних досліджень в ході розробки ліків. Проте принципи цієї настанови також важливо враховувати на цих стадіях. Ця настанова може бути застосовна до інших видів продукції. Щоб визначити застосовність цієї настанови до конкретного виду продукції, заявники можуть консультуватися з відповідними регуляторними уповноваженими органами.

2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА

Ціль фармацевтичної розробки - розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Інформація і знання, одержані при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки, а також досвід виробництва надають наукове розуміння, яке служить основою для встановлення простору проектних параметрів, специфікацій і виробничого контролю.

Інформація, одержана при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки, може служити основою для управління ризиками для якості. Важливо визнати, що якість не може бути перевірена в препаратах; тобто, якість має бути закладена при розробці. Зміни у складі і виробничих процесах під час розробки і протягом життєвого циклу слід розглядати як можливості отримання додаткових знань для подальшого встановлення простору проектних параметрів. Так само може бути корисним включення відповідних відомостей, одержаних при експериментах, які привели до неочікуваних результатів. Простір проектних параметрів пропонується заявником і є об'єктом оцінки та затвердження з боку регуляторних органів. Робота в межах простору проектних параметрів не розглядається як зміна. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації.

У розділі "Фармацевтична розробка" слід описувати відомості, які доводять, що вибраний вид лікарської форми і запропонований склад відповідають передбачуваному призначенню. Кожна частина цього розділу має містити достатню інформацію, щоб забезпечити розуміння розробки лікарського препарату і

виробничого процесу. Бажано приводити зведені таблиці і графіки, якщо вони вносять ясність і полегшують огляд інформації.

Як мінімум, необхідно визначити ті аспекти лікарських речовин, допоміжних речовин, систем контейнер / закупорювальний засіб і виробничих процесів, які є критичними для якості препарату; також слід обгрунтувати стратегію контролю. Критичні характеристики складу і параметри процесу, як правило, визначають за допомогою оцінки ступеня, з яким їх зміни можуть вплинути на якість лікарського препарату.

Крім того, заявник може приділити увагу тим дослідженням з фармацевтичної розробки, які можуть розширити знання про функціональні характеристики препарату в широкому діапазоні властивостей матеріалів, режимів обробки і параметрів процесу. Включення такої додаткової інформації в цей розділ надає можливість довести глибоке розуміння властивостей матеріалів, виробничих процесів і їх контролю. Це наукове розуміння полегшує встановлення розширеного простору проектних параметрів. В таких ситуаціях існують можливості для розробки більш гнучких підходів з боку регуляторних органів, щоб сприяти, наприклад:

• рішенням регуляторних органів, пов'язаним з ризиком (експертиза та інспекції);

• удосконаленням виробничого процесу в рамках описаного в досьє затвердженого простору проектних параметрів без подальшої експертизи з боку регуляторних органів;

• скороченню постреєстраційних заявок;

• контролю якості, що проводиться в реальному часі, що приводить до скорочення випробувань готового препарату при випуску.

Для реалізації таких гнучких підходів заявник повинен продемонструвати широкі знання функціональних характеристик препарату в діапазоні властивостей матеріалів, режимів і параметрів виробничого процесу. Таке розуміння має бути одержано заявником, наприклад, за рахунок офіційних експериментальних планів, процесно-аналітичної технології (PAT) та/або попередніх знань. Для отримання таких знань при виборі пріоритетності додаткових досліджень з фармацевтичної розробки може бути корисним використання відповідних принципів управління ризиками для якості.

Планування і проведення досліджень з фармацевтичної розробки має відповідати передбачуваній науковій цілі. Слід визнати, що основу для науково обгрунтованої заявки та її оцінки з боку регуляторних органів забезпечує не об'єм даних, а рівень одержаних знань.

2.1. Компоненти лікарського препарату

2.1.1. Лікарська речовина

Мають бути визначені та обговорені фізико-хімічні і біологічні властивості лікарської речовини, які можуть впливати на функціональні характеристики лікарського препарату і можливість його виробництва, або такі характеристики лікарської речовини, які спеціально для неї встановлені (наприклад, властивості для твердих речовин). Прикладами фізико-хімічних і біологічних властивостей, які може знадобитися дослідити, є розчинність, вміст води, розмір частинок, властивості кристалів, біологічна активність, а також проникність. Ці властивості можуть бути взаємозв'язані, що може вимагати їх розгляду в поєднанні.

Щоб оцінити потенційний вплив фізико-хімічних властивостей лікарської речовини на функціональні характеристики лікарського препарату, мають бути проведені дослідження відносно лікарського препарату. Наприклад, в Настанові CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) *"Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances"* та в гармонізованій з нею Настанові 42-3.2:2004^{N} описані деякі обставини, при яких рекомендується проводити дослідження відносно лікарського препарату (наприклад, схема рішень N 3 і схема рішень N 4 (частина 2)). Такий же підхід застосовується і в Настанові CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B)[1] *"Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products"*. Знання, отримані при дослідженнях з вивчення потенціального впливу властивостей лікарської речовини на функціональні характеристики лікарського препарату, можуть бути використані (за необхідності) для обгрунтування розділів специфікації на лікарську речовину (п. 3.2.S.4.5 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD).

---

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

Слід оцінити сумісність лікарської речовини з допоміжними речовинами, які вказані в п. 3.2.P.1 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. Для препаратів, що містять більш однієї лікарської речовини, слід оцінити також сумісність лікарських речовин одна з одною.

2.1.2. Допоміжні речовини

Вибір допоміжних речовин, їх концентрації і характеристики, які можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату (наприклад, стабільність, біодоступність) або на можливість його виробництва, необхідно обговорити з урахуванням відповідної функції кожної допоміжної речовини. Мають бути включені всі речовини, що використовуються при виробництві лікарського препарату, незалежно від того, присутні вони в готовому препараті чи ні (наприклад, речовини, що використовуються в цілях обробки). Має бути встановлена сумісність одних допоміжних речовин з іншими, якщо це має відношення до справи (наприклад, комбінація консервантів в подвійній консервуючій системі). Також слід довести необхідність присутності допоміжних речовин для забезпечення їх передбачуваної функції (наприклад, антиоксидантів, підсилювачів проникності, дезінтегрантів, речовин для управління вивільненням), а також збереження цієї функції протягом передбачуваного терміну зберігання лікарського препарату. Інформацію про функціональні властивості допоміжної речовини можна використовувати, якщо необхідно, для обгрунтування вибору і показників якості допоміжної речовини, а також для обгрунтування специфікації на лікарський препарат (п. 3.2.P.5.6 модуля 3 реєстраційного досьє в форматі CTD).

При необхідності, слід зробити перехресні посилання на інформацію, що підтверджує безпеку допоміжних речовин (п. 3.2.P.4.6 модуля 3 реєстраційного досьє в форматі CTD).

2.2. Лікарський препарат

2.2.1. Розробка складу

Має бути підготовлено резюме з описом розробки складу і вказівкою тих характеристик, які є критичними для якості лікарського препарату, беручи до уваги передбачуване застосування та шлях введення. При встановленні критичних або взаємозв'язаних перемінних, які можуть бути важливими для забезпечення якості лікарського препарату, може бути корисною інформація щодо офіційних експериментальних планів.

У резюме має бути висвітлений хід розробки складу від початкової ідеї до остаточної композиції. В резюме також слід взяти до уваги вибір компонентів лікарського препарату (наприклад, властивості лікарської речовини, допоміжних речовин, системи контейнер/закупорювальний засіб, будь-яких значущих пристроїв для дозування), виробничий процес, а також, якщо необхідно, відомості, одержані при розробці подібного(их) лікарського(их) препарату(ів).

У цьому пункті реєстраційного досьє мають бути обгрунтовані будь-які межі вмісту допоміжних речовин, вказані в складі на серію (п. 3.2.P.3.2 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD); це обгрунтування часто може бути засновано на досвіді, одержаному в ході розробки, або при виробництві.

Необхідно надати короткий опис складів, що використовувалися при клінічному вивченні безпеки і ефективності та при будь-яких значущих дослідженнях біодоступності або біоеквівалентності. Будь-які зміни складу, пропонованого для виведення на ринок, в порівнянні зі складами дослідних серій, що були використані при клінічних дослідженнях, а також первинних серій, на яких вивчалася стабільність, мають бути чітко описані; необхідно представити логічне обгрунтування змін.

Слід підготувати в узагальненому вигляді з перехресними посиланнями на дослідження (з вказівкою номерів досліджень) інформацію про порівняльні дослідження *in vitro* (наприклад, розчинення) або про порівняльні дослідження *in vivo* (наприклад, біоеквівалентність), яка дозволяє зіставити склади, що були використані при клінічних дослідженнях, і склад, пропонований для розміщення на ринку та описаний в п. 3.2.P.1 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. Якщо були спроби провести кореляцію між дослідженнями *in vitro / in vivo*, в цьому пункті слід надати результати таких досліджень з перехресними посиланнями на дослідження (з вказівкою номерів досліджень). Успішна кореляція може допомогти у виборі відповідних критеріїв прийнятності для тесту "Розчинення", що потенційно може усунути необхідність подальших досліджень біоеквівалентності при внесенні змін в препарат або виробничий процес.

Мають бути вказані будь-які особливості лікарського препарату (наприклад, риска на таблетці, надлишок при наповненні, заходи проти фальсифікації, які стосуються безпосередньо лікарського препарату) за умови логічного обгрунтування їх застосування.

2.2.2. Надлишки

Як правило, не схвалюється використання надлишку лікарської речовини для компенсації її розкладання під час виробництва або протягом терміну зберігання препарату, а також для збільшення терміну придатності.

Будь-які надлишки при виробництві лікарського препарату, незалежно від того, присутні вони в готовому препараті чи ні, необхідно обгрунтувати з урахуванням безпеки і ефективності препарату. Має бути представлена інформація щодо: 1) кількості надлишку, 2) причини його використання (наприклад, для компенсації очікуваних і документованих виробничих втрат) та 3) обгрунтування кількості надлишку.

Надлишок необхідно включати в кількість лікарської речовини, приведену в складі на серію (п. 3.2.P.3.2 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD).

2.2.3. Фізико-хімічні та біологічні властивості

Необхідно визначити та обговорити фізико-хімічні та біологічні властивості, що мають відношення до безпеки, функціональних характеристик лікарського препарату або можливості його виробництва. До них відносяться фізіологічні ефекти лікарської речовини і властивості складу. Дослідження мають включати, наприклад, результати аеродинамічного визначення дрібнодисперсних часток[N] препарату для інгаляцій. Так само, в цьому пункті слід представити інформацію щодо обгрунтування вибору тесту "Розчинення" замість тесту "Розпадання" або інших засобів для гарантії вивільнення ліків, а також щодо розробки та придатності вибраного тесту. Див. також Настанову CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) *"Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances"* та гармонізовану з нею Настанову 42-3.2:2004[N] (схема рішень N 4 (частина 3) та схема рішень N 7 (частина 1)) або Настанову CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B)[1] *"Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products"*. Обговорювання має містити перехресні посилання на будь-які значущі дані про стабільність у п. 3.2.P.8.3 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD.

---

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

2.3. Розробка виробничого процесу

Вибір, контроль і будь-яке удосконалення виробничого процесу, описаного в п. 3.2.P.3.3 реєстраційного досьє у форматі CTD (тобто, передбачуваного для виробництва промислових серій), слід пояснити. Важливо розглянути критичні параметри складу, а також існуючі режими виробничого процесу, щоб пояснити вибір виробничого процесу і підтвердити придатність компонентів. Слід обговорити придатність обладнання, що використовується для виробництва передбачуваних препаратів. Дослідження з розробки процесу мають служити основою для удосконалення процесу, валідації процесу, постійного підтвердження процесу (якщо необхідно), а також для будь-яких вимог до контролю процесу. Якщо можливо, ці дослідження мають проводитися стосовно мікробіологічних, а також фізичних і хімічних характеристик. Знання, одержані при дослідженнях з розробки процесу, можуть бути використані (якщо необхідно) для обгрунтування специфікації на лікарський препарат (п. 3.2.P.5.6 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD).

У програмі розробки виробничого процесу або в програмі удосконалення процесу мають бути зазначені критичні параметри процесу, за якими слід спостерігати або які слід контролювати (наприклад, закінчення грануляції), щоб гарантувати необхідну якість продукції.

Для продукції, що має бути стерильною, необхідно вибрати підхожий метод стерилізації лікарського препарату і первинного пакувального матеріалу; вибір слід обгрунтувати.

Необхідно обговорити значні відмінності між процесами виробництва дослідних серій для клінічних випробувань (безпека, ефективність, біодоступність, біоеквівалентність) або серій для первинних досліджень стабільності та процесом, описаним в п. 3.2.P.3.3 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. В обговоренні слід стисло описати вплив змін на функціональні характеристики, можливість виробництва і якість препарату. Інформацію необхідно представити так, щоб полегшити порівняння процесів і відповідних даних щодо аналізу серій (п. 3.2.P.5.4 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD). Інформація має містити, наприклад, 1) ідентифікацію (наприклад, номер серії) і призначення виробленої серії (наприклад, номер серії для дослідження біоеквівалентності), 2) зазначення виробничої дільниці, 3) розмір серії, а також 4) будь-які значні відмінності в обладнанні (наприклад, різна конструкція, принцип роботи, розмір).

Для забезпечення гнучкого підходу до подальшого поліпшення процесу при описі розробки виробничого процесу корисно описати систему заходів, що дозволяє контролювати критичні параметри процесу або кінцеві точки процесу. Накопичення даних від моніторингу процесу під час розробки виробничого процесу може забезпечити корисну інформацію для поліпшення розуміння процесу. Має бути описана стратегія контролю процесу, яка забезпечує можливості для регулювання процесу з метою контролю всіх критичних характеристик.

Слід представити оцінку можливості процесу дійсно приводити до отримання продукції з передбачуваною якістю (наприклад, здійсненність виробничого процесу за різних умов роботи, при різному розмірі серії або на різному обладнанні). Розуміння стійкості процесу може бути корисним при загальному оцінюванні ризику та зниженні ризику (пояснення термінів див. в документі EMA/INS/GMP/79766/2011 *"Quality Risk Management (ICH Q9)"* та в гармонізованій з ним Настанові СТ-Н

МОЗУ 42-4.2:2011[N]), а також для сприяння подальшому поліпшенню виробництва та процесу особливо в зв'язку з використанням засобів та методів управління ризиками (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 *"Quality Risk Management (ICH Q9)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011[N]).

2.4. Система контейнер / закупорювальний засіб

Для препарату, пропонованого для розміщення на ринку, слід обговорити вибір та обгрунтувати підбір системи контейнер / закупорювальний засіб, описаної в п. 3.2.P.7 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. Слід надати увагу передбачуваному призначенню лікарського препарату і придатності системи контейнер / закупорювальний засіб для зберігання і транспортування (поставки), включаючи, при необхідності, контейнер для зберігання та транспортну тару для нерозфасованого лікарського препарату.

Слід обгрунтувати вибір первинних пакувальних матеріалів. Обговорення має містити відомості про дослідження, проведені для доказу цілості контейнера та закупорювального засобу. Слід надати увагу можливій взаємодії між продукцією та контейнером або етикеткою.

При підборі первинних пакувальних матеріалів слід врахувати, наприклад, вибір матеріалів, захист від вологи та світла, сумісність матеріалів пристрою з лікарською формою (включаючи сорбцію контейнером і виділення речовин з пакувального матеріалу), безпеку матеріалів пристрою. Якщо це має відношення до справи, слід включити обгрунтування для вторинних пакувальних матеріалів.

Якщо використовується дозуючий пристрій (наприклад, піпетка для крапель, шприц-ручка, інгалятор для сухих порошків), важливо довести, що за умов випробування, які, наскільки можливо, моделюють застосування препарату, видається відтворювана та правильна (точна) доза препарату.

2.5. Мікробіологічні властивості

Якщо доречно, в цьому підпункті (п. 3.2.P.2.5 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD) слід обговорити мікробіологічні властивості лікарського препарату. Обговорення, наприклад, має містити:

• обгрунтування для проведення або виключення випробування на мікробіологічну чистоту для нестерильних лікарських препаратів (наприклад, схема рішень N 8 в Настанові CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) *"Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances"* або гармонізованій з нею Настанові 42-3.2:2004[N] та Настанові CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) *"Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products"*;

---

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

• інформацію про вибір і ефективність консервуючих систем в препаратах, що містять антимікробний консервант, або антимікробну ефективність препаратів, які самі по суті є антимікробними;

• для стерильних препаратів інформацію про цілість системи контейнер / закупорювальний засіб з огляду запобігання мікробній контамінації.

Хоча показником, який зазвичай включають в специфікацію на лікарський препарат, є визначення вмісту консерванту за допомогою хімічних методів, в ході розробки слід довести ефективність антимікробного консерванту. За допомогою тесту на ефективність антимікробного консерванту має бути доведено, що антимікробний консервант при якнайменшому вмісті, вказаному в специфікації, є ефективним в плані управління кількістю мікроорганізмів. Концентрація, що використовується, має бути обгрунтована з огляду на ефективність і безпеку так, щоб використовувалася мінімальна концентрація консерванту, при якій досягається необхідний рівень ефективності протягом передбачуваного терміну зберігання препарату. Якщо це доречно, в ході розробки слід провести і задокументувати в цьому підпункті випробування з введенням мікроорганізмів за умов, які, наскільки можливо, моделюють застосування препарату пацієнтом.

2.6. Сумісність

З метою забезпечення відповідної супровідної інформації для маркування слід надати увагу сумісності лікарського препарату з розчинниками, що використовуються для підготовки до застосування (наприклад, випадання осадку, стабільність). Ця інформація має містити рекомендований термін зберігання під час застосування при рекомендованій температурі зберігання та при можливих межах концентрації. Також може знадобитися розглянути змішування або розведення препаратів перед застосуванням (наприклад, для препаратів, що додаються в контейнери великого об'єму з інфузійними лікарськими засобами).

Частина II
ДОДАТОК ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

1. ПЕРЕДМОВА

Частина II є додатком до частини I цієї настанови; в ній надано подальше роз'яснення основних концепцій, викладених у частині I цієї настанови. Крім того, у частині II описано принципи якості шляхом розробки (QbD). Частина II цієї настанови не призначена для встановлення нових стандартів або для введення нових регуляторних вимог; проте, у ній показано, яким чином описані у частині I цієї настанови концепції та засоби (наприклад, простір проектних параметрів) можуть бути введені заявником у практику стосовно всіх лікарських форм. Якщо вибором компанії є застосування якості шляхом розробки та управління ризиками для якості (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 *"Quality Risk Management (ICH Q9)"* та гармонізовану з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011[N]) у поєднанні з відповідною фармацевтичною системою якості (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 *"Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"* та гармонізовану з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011[N]), виникають можливості для поліпшення регуляторних підходів, що ґрунтуються на наукових засадах та загальному оцінюванні ризиків.

Підходи до фармацевтичної розробки

У будь-якому випадку, препарат має бути розроблений таким чином, щоб він задовольняв потреби пацієнтів та виконував передбачувану функцію. Стратегії розробки препаратів відрізняються від компанії до компанії та від препарату до препарату. Підхід до розробки та її масштаб також можуть бути різними; їх необхідно викласти у реєстраційному досьє. Заявник може обрати емпіричний підхід або більш систематизований підхід до розробки препарату, або комбінацію обох підходів. Додаток 1 ілюструє потенційні відмінності цих підходів. Більш систематизований підхід до розробки (що також називають якістю шляхом розробки) може включати, наприклад, залучення до розробки наявних наукових даних, результатів досліджень із використанням планування експериментів, використання управління ризиками для якості, а також управління знаннями (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 *"Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)"[N]) протягом життєвого циклу продукції. Такий систематизований підхід може сприяти досягненню необхідної якості препарату та допомогти кращому розумінню стратегії компанії з боку регуляторних органів. Розуміння продукції та процесу може бути актуалізоване за допомогою знань, отриманих протягом життєвого циклу продукції.

Глибше розуміння продукції та процесу її виробництва може створити основу для більш гнучких підходів з боку регуляторних органів. Ступінь гнучкості з боку регуляторних органів визначається відповідним науковим рівнем, представленим у реєстраційному досьє. Це отримані та представлені наукові знання (але не обсяг зібраних даних), що формують основу для реєстраційного досьє, заснованого на наукових даних та загальному оцінюванні ризиків, а також для його оцінювання з боку регуляторних органів. Тим не менш, у кожному реєстраційному досьє мають бути представлені відповідні дані, які доводять, що ці знання грунтуються на надійних наукових принципах.

Фармацевтична розробка має включати, як мінімум, такі елементи:

- визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) стосовно якості, безпеки та ефективності з урахуванням, наприклад, шляху введення, лікарської форми, біодоступності, сили дії та стабільності;
- визначення потенційних критичних показників якості (CQAs) лікарського препарату; таким чином, ті характеристики препарату, які впливають на якість продукції, мають бути об'єктом вивчення та контролю;
- визначення критичних показників якості лікарської речовини, допоміжних речовин тощо, а також вибір виду та кількості допоміжних речовин для випуску продукції необхідної якості;
- вибір відповідного виробничого процесу;
- визначення стратегії контролю.

Більш глибокий підхід до розробки препарату, заснований на якості шляхом розробки, може додатково включати такі елементи:

- систематичне оцінювання, переосмислення та поліпшення складу та процесу виробництва, у тому числі:
  - визначення за допомогою, наприклад, наявних наукових даних, експериментальних досліджень, а також загального оцінювання ризиків характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості (CQAs) продукції;
  - визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості (CQAs) продукції;

• використання глибокого розуміння препарату та процесу у комбінації із управлінням ризиками для якості для встановлення відповідної стратегії контролю, що може включати, наприклад, пропозиції щодо простору(ів) проектних параметрів та/або випробувань при випуску у реальному часі.

У результаті такий систематизований підхід може полегшити постійне поліпшення та інновації протягом життєвого циклу продукції (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 *"Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)"[N]).

2. ЕЛЕМЕНТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

В наступному розділі докладно розглядаються можливі підходи до отримання більш систематичного, більш глибокого розуміння препарату і процесу на стадії розробки. Наведені приклади носять тільки ілюстративний характер і не призначені для введення нових регуляторних вимог.

2.1. Цільовий профіль якості препарату

Цільовий профіль якості препарату формує основу для планування розробки препарату.

Стосовно цільового профілю якості препарату слід врахувати такі аспекти:

• передбачуване застосування у клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, системи доставки;

• сила(и) дії дози;

• система контейнер / закупорювальний засіб;

• вивільнення або доставка терапевтично активної частини, а також властивості, що впливають на параметри фармакокінетики, ефективності та безпеки[N] (наприклад, розчинення, аеродинамічні характеристики) відповідно до тієї лікарської форми препарату, що має бути розроблена;

• критерії якості лікарського препарату (наприклад, стерильність, чистота, стабільність та вивільнення лікарської речовини), відповідні призначеній для розміщення на ринку продукції.

2.2. Критичні показники якості

Критичний показник якості (CQA) - це фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл. Критичні показники якості (CQAs), як правило, пов'язані з лікарською речовиною, допоміжними речовинами, проміжною продукцією (матеріалами в ході процесу) та лікарським препаратом.

Критичними показниками якості (CQAs) для твердих лікарських форм для орального застосування, як правило, є ті характеристики, що впливають на чистоту, силу дії, вивільнення лікарської речовини та стабільність препарату. Критичні показники якості (CQAs) для інших систем доставки можуть додатково включати більш специфічні характеристики препарату, такі як аеродинамічні властивості для інгаляційних препаратів, стерильність для парентеральних препаратів, адгезійні властивості для трансдермальних пластирів. Для лікарських речовин, вихідної сировини та проміжної продукції критичні показники якості додатково можуть включати ті характеристики, що впливають на критичні показники якості лікарського препарату (наприклад, розподіл часток за розмірами, насипна густина).

Для розробки препарату та процесу слід керуватися потенційними критичними показниками якості (CQAs) лікарського препарату, визначеними на підставі цільового профілю якості препарату та/або попередніх наукових даних. Перелік потенційних критичних показників якості (CQAs) може бути змінений після вибору складу та виробничого процесу, а також у міру накопичення знань щодо препарату та поглиблення розуміння процесу. Для вибору пріоритетів серед переліку критичних показників якості (CQAs) з метою їх подальшої оцінки може застосовуватися управління ризиками для якості. Відповідні критичні показники якості (CQAs) можуть бути ідентифіковані за допомогою повторюваного процесу управління ризиками для якості та експерименту, що дає можливість оцінити ступінь, до якого варіабельність показників може впливати на якість лікарського препарату.

2.3. Загальне оцінювання ризиків: взаємозв'язок характеристик матеріалів та параметрів процесу з критичними показниками якості (CQAs) лікарського препарату

Загальне оцінювання ризиків є цінним науково обгрунтованим процесом, використовуваним в управлінні ризиками для якості (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 *"Quality Risk Management (ICH Q9)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками

для якості (ICH Q9)"[N]), що може допомогти визначити, які з характеристик матеріалів та параметрів процесу мають потенційний вплив на критичні показники якості (CQAs) препарату. Загальне оцінювання ризиків, як правило, виконують на початку процесу фармацевтичної розробки і повторюють в міру надходження інформації та поглиблення знань.

Засновуючись на попередніх знаннях та вихідних експериментальних даних, інструменти загального оцінювання ризиків можуть бути використані для виявлення і класифікації параметрів (наприклад, процес, обладнання, вхідні матеріали), які потенційно можуть вплинути на якість продукції. Для наочного прикладу див. додаток 2. Попередній перелік потенційних параметрів може бути досить великим, але при подальших дослідженнях він може бути змінений, а також можуть бути змінені пріоритети (наприклад, за допомогою поєднання планування експериментів, механістичних моделей). Перелік можна у подальшому доопрацювати за допомогою експериментів, щоб визначити значимість окремих перемінних і потенційних взаємодій. Після ідентифікації важливих параметрів, їх можна далі вивчати (наприклад, за допомогою поєднання планування експериментів, математичних моделей або досліджень, які приводять до механістичного розуміння), щоб досягти більш високого рівня розуміння процесу.

2.4. Простір проектних параметрів

Взаємозв'язок між вхідними даними процесу (характеристиками матеріалу та параметрами процесу) і критичними показниками якості може бути описаний у просторі проектних параметрів (див. приклади у додатку 2).

2.4.1. Вибір перемінних

Загальне оцінювання ризиків та експерименти з розробки процесу, описані у п. 2.3, можуть привести до розуміння зв'язку параметрів технологічного процесу та характеристик матеріалів з критичними показниками якості препарату (CQAs) та їх впливу на CQAs, а також допомогти у визначенні перемінних та їх діапазонів, в яких можна досягти постійної якості. Ці параметри процесу і характеристики матеріалів можуть, таким чином, бути відібрані для включення у простір проектних параметрів.

У реєстраційному досьє має бути наданий опис параметрів процесу та характеристик матеріалів, визначених для простору проектних параметрів (тих, що були до нього включені), а також їх впливу на якість продукції. Має бути надано обґрунтування їх включення до простору проектних параметрів. У деяких випадках було б корисно надати також обґрунтування того, чому деякі параметри були виключені. У реєстраційному досьє мають бути описані відомості, отримані в результаті досліджень. Слід вказати ті параметри процесу та характеристики матеріалів, які не були змінені у ході розробки.

2.4.2. Опис простору проектних параметрів у реєстраційному досьє

Простір проектних параметрів може бути описаний у вигляді діапазонів характеристик матеріалів та параметрів процесу або за допомогою більш складних математичних співвідношень. Можна описати простір проектних параметрів як залежну від часу функцію (наприклад, циклічність температури та тиску для циклу ліофілізації) або як комбінацію перемінних, таку як компоненти багатомірної моделі. Також можуть бути включені фактори масштабування, якщо простір проектних параметрів призначений охоплювати декілька робочих масштабів. Вклад у визначення простору проектних параметрів може внести аналіз попередніх даних. Незалежно від того, як розробляється простір проектних параметрів, очікується, що робота в межах простору проектних параметрів буде приводити до вироблення продукції необхідної якості.

У додатку 2 наведені приклади різних можливих підходів до наведення простору проектних параметрів.

2.4.3. Простір (простори) проектних параметрів для операції

Заявник може обрати: чи встановлювати незалежні простори проектних параметрів для кожної операції або кількох операцій, чи встановлювати єдиний простір проектних параметрів, який охоплює багато операцій. Хоча часто простіше розробляти окремий простір проектних параметрів для кожної окремої операції, простір проектних параметрів, що охоплює весь процес може забезпечити більш оперативну гнучкість. Наприклад, у разі лікарського препарату, який зазнає розкладу в розчині перед ліофілізацією, простір проектних параметрів (наприклад, концентрація, час, температура) для контролю ступеня розкладу може бути виражений для кожної окремої операції або як сума цілком по всіх операціях.

2.4.4. Взаємозв'язок простору проектних параметрів з масштабуванням та обладнанням

При описі простору проектних параметрів, заявник має враховувати вид бажаної операційної гнучкості. Простір проектних параметрів може бути розроблений у будь-якому масштабі. Заявник має обгрунтувати відповідність простору проектних параметрів, розробленого у малому або пілотному масштабі, для передбачуваного промислового виробництва, а також обговорити потенційні ризики у ході масштабування.

Якщо заявник пропонує застосовувати простір проектних параметрів до кількох робочих масштабів, то простір проектних параметрів має бути описаний у вигляді параметрів, що не залежать від масштабу. Наприклад, якщо було встановлено, що препарат є чутливий до зсуву при операції змішування, простір

проектних параметрів має включати швидкість зсуву, а не швидкість перемішування. Як частина опису простору проектних параметрів можуть бути включені безрозмірні показники та/або моделі для масштабування.

2.4.5. Простір проектних параметрів порівняно з доведеними діапазонами прийнятності

Комбінація доведених діапазонів прийнятності не являє собою простір проектних параметрів. Тим не менш, доведені діапазони прийнятності, засновані на експериментах з однією перемінною, можуть надати корисну інформацію про процес.

2.4.6. Простір проектних параметрів та межі неприйнятності

Для параметрів процесу або характеристик матеріалів може бути корисним визначити межі неприйнятності, за якими не можуть бути досягнуті відповідні показники якості. Однак визначення меж неприйнятності або демонстрація невідповідностей не є неодмінною частиною встановлення простору проектних параметрів.

2.5. Стратегія контролю

Стратегія контролю призначена для забезпечення постійного виробництва продукції необхідної якості. При обговоренні елементів стратегії контролю в п. 3.2.P.2 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD слід описати та обгрунтувати, яким чином контроль в процесі виробництва та контроль вихідної сировини (лікарської речовини та допоміжних речовин), проміжної продукції (матеріалів в процесі виробництва), системи контейнер / закупорювальний елемент і лікарського препарату сприяють якості кінцевої продукції. Такі контролі мають бути засновані на розумінні препарату, складу та процесу і включати, як мінімум, контроль критичних параметрів процесу і характеристик матеріалів.

Всеохоплюючий підхід до фармацевтичної розробки буде сприяти розумінню процесу і препарату та визначенню джерел варіабельності. Джерела варіабельності, що можуть впливати на якість продукції, слід ідентифікувати, належним чином осмислювати та у подальшому контролювати. Розуміння джерел варіабельності та їх впливу на подальші процеси або обробку, оброблювані матеріали та якість лікарського препарату може надати можливість перенести контролі на попередні етапи і звести до мінімуму необхідність випробування готового препарату. Розуміння препарату і процесу у поєднанні з управлінням ризиками для якості (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 *"Quality Risk Management (ICH Q9)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)"[N]) буде сприяти контролю процесу таким чином, щоб для досягнення постійної якості продукції варіабельність (наприклад, сировини) можна було компенсувати шляхом адаптації.

Таке розуміння процесу може зробити можливим альтернативний процес виробництва, для якого варіабельність вихідних матеріалів може бути менш жорстко обмежена. Або замість цього може бути можливим розробити адаптивний етап процесу (етап, чутливий до вхідних матеріалів) з відповідним контролем процесу, щоб забезпечити постійну якість продукту.

Поглиблення розуміння функціональних характеристик препарату може виправдати використання альтернативних підходів для визначення того, що матеріал за показниками якості відповідає вимогам. Використання таких альтернатив може сприяти проведенню випробувань при випуску у реальному часі. Наприклад, тест "Розпадання" може служити заміною тесту "Розчинення" для твердих лікарських форм, що швидко розпадаються та містять добре розчинні лікарські речовини. Випробування однорідності дозованих одиниць в процесі виробництва (наприклад, використовуючи відхилення маси разом із аналізуванням в ближній інфрачервоній області (NIR)) може зробити можливим випробування при випуску у реальному часі та надати більш високу ступінь гарантії якості порівняно з традиційними випробуваннями готового препарату з використанням фармакопейних вимог щодо однорідності вмісту. Випробування при випуску у реальному часі можуть замінити випробування готової продукції, але не замінюють етапи огляду та контролю якості, передбачені правилами GMP для видачі дозволу на випуск серії (див. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N]).

Стратегія контролю може включати (але не обмежуватись цим):

• контроль характеристик вхідних матеріалів (наприклад, лікарської речовини, допоміжних речовин, первинних пакувальних матеріалів), заснований на розумінні їх впливу на технологічність або якість продукції;

• специфікацію(ї) на продукцію;

• контролі окремих операцій, що впливають на подальший процес або якість продукції (наприклад, вплив висушування на розклад, вплив розміру часток гранул на розчинення);

• випробування у процесі виробництва або випробування при випуску у реальному часі замість випробувань готової продукції (наприклад, вимірювання та контроль критичних показників якості (COAs) під час ведення процесу);

• програму моніторингу (наприклад, повне випробування продукції через рівні відрізки часу) для підтвердження багатомірних моделей прогнозування.

Стратегія контролю може включати в себе різні елементи. Наприклад, один з елементів стратегії контролю може базуватися на випробуванні готової продукції, в той час як інший може залежати від випробувань при випуску у реальному часі. В реєстраційному досьє необхідно навести обгрунтування щодо використання цих альтернативних підходів.

Прийняття принципів, викладених в цій настанові, може допомогти обгрунтувати альтернативні підходи до встановлення показників якості та критеріїв прийнятності у специфікаціях, як це описано у документі CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) "Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances" та гармонізованій з ним Настанові 42-3.2:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності"[N], а також у документі CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) "Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"[1].

---

[1] Рекомендується користуватися цим документом до прийняття МОЗ України гармонізованої з ним настанови.

2.6. Управління життєвим циклом продукції та постійне поліпшення

Протягом усього життєвого циклу продукції компанії мають можливість оцінювати інноваційні підходи до поліпшення якості продукції (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 *"Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)"[N]).

Можна піддавати моніторингу функціональні характеристики процесу, щоб гарантувати, що він працює, як і очікувалось, для виробництва продукції з показниками якості, передбаченими у просторі проектних параметрів. Як додатковий досвід, накопичений в ході рутинного виробництва, цей моніторинг може включати аналіз тенденцій виробничого процесу. Для деяких просторів проектних параметрів з використанням математичних моделей може бути корисним періодичне підтвердження для гарантування належного функціонування моделі. Підтвердження моделі є прикладом діяльності, якою можна управляти в рамках власної внутрішньої системи якості компанії за умови, що простір проектних параметрів не змінився.

При отриманні додаткових знань про процес може бути бажаним розширення, скорочення або перегляд простору проектних параметрів. Зміна простору проектних параметрів є предметом чинного законодавства[N].

3. ПОДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ПОВ'ЯЗАНОЇ З НЕЮ ІНФОРМАЦІЇ У РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ В ФОРМАТІ ЗАГАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО ДОКУМЕНТА (CTD)

Інформація про фармацевтичну розробку подається у п. 3.2.P.2 модуля 3 реєстраційного досьє в форматі CTD. Інша інформація, отримана в результаті досліджень з фармацевтичної розробки, може бути розміщена у реєстраційному досьє в форматі CTD у кілька різних способів; нижче наведені деякі конкретні пропозиції. Однак заявник має чітко вказати, де знаходиться різна інформація. На додаток до того, що представляють у реєстраційному досьє, деякі окреслені в цій настанові аспекти (наприклад, управління життєвим циклом продукції, постійне поліпшення) мають регулюватися фармацевтичною системою якості заявника (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 *"Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)"* та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 "Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)"[N]).

3.1. Управління ризиками для якості та розробка препарату і процесу

Управління ризиками для якості може бути використане на різних етапах розробки препарату та процесу, а також впровадження у виробництво. У відповідні підпункти п. 3.2.P.2 модуля 3 реєстраційного досьє в форматі CTD можуть бути включені оцінки, використані для спрямування та обгрунтування рішень в ході розробки. Наприклад, аналіз ризиків та функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів і параметри процесу з критичними показниками якості продукції (COAs), можуть

бути включені до підпунктів 3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2 та 3.2.P.2.3. Аналіз ризиків, що пов'язує розробку виробничого процесу із якістю продукції, може бути включений до підпункту 3.2.P.2.3.

3.2. Простір проектних параметрів

Як основа пропонованого виробничого процесу, простір (простори) проектних параметрів може(уть) бути описаний(і) в підпункті реєстраційного досьє, що містить опис виробничого процесу і контролю процесу (3.2.P.3.3). При необхідності додаткова інформація може бути надана в підпункті реєстраційного досьє, де описано контроль критичних стадій і проміжної продукції (3.2.P.3.4). Підпункти реєстраційного досьє щодо розробки препарату та виробничого процесу (3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2 та 3.2.P.2.3) є придатними для розміщення резюме та опису досліджень з розробки препарату і процесу, які служать основою для простору(ів) проектних параметрів. В підпункті реєстраційного досьє, що містить обгрунтування специфікації(й) на лікарський препарат (3.2.P.5.6), може бути обговорений взаємозв'язок простору(ів) проектних параметрів із загальною стратегією контролю.

3.3. Стратегія контролю

Підпункт реєстраційного досьє, що містить обгрунтування специфікації на лікарський препарат (3.2.P.5.6), є хорошим місцем, щоб підсумувати загальну стратегію контролю лікарського препарату. Однак детальна інформація про контроль вхідних матеріалів та контроль процесу все одно має бути надана у відповідних структурних елементах реєстраційного досьє в форматі CTD (наприклад, лікарська речовина (підрозділ S), контроль допоміжних речовин (3.2.P.4), опис виробничого процесу та контролю процесу (3.2.P.3.3), контроль критичних стадій і проміжної продукції (3.2.P.3.4)).

3.4. Інформація щодо лікарської речовини

Якщо критичні показники якості (COAs) лікарської речовини мають потенційну можливість впливати на критичні показники якості (COAs) лікарського препарату або на процес його виробництва, в пункті реєстраційного досьє щодо фармацевтичної розробки може бути доречним деяке обговорення критичних показників якості (COAs) лікарської речовини (наприклад, у підпункті 3.2.P.2.1).

Додаток 1
(довідковий)

РІЗНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Наведену нижче таблицю 1.1 була розроблено, щоб проілюструвати деякі потенційні протилежності між тим, що можна було б вважати мінімальним підходом та більш поглибленим підходом, заснованим на якості шляхом розробки, стосовно різних аспектів фармацевтичної розробки та управління життєвим циклом. Порівняння наведені лише для того, щоб допомогти зрозуміти ряд можливих підходів до фармацевтичної розробки; їх не слід вважати всеохоплюючими. Таблиця 1.1 не призначена для того, щоб спеціально визначити єдиний підхід, який компанія може вибрати для використання. При більш поглибленому підході встановлення простору проектних параметрів або використання випробувань при випуску в реальному часі не є обов'язковим. Існуюча у фармацевтичній промисловості практика є різноманітною і зазвичай лежить між цими двома підходами, представленими в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Аспекти	Мінімальні підходи	Поглиблені підходи, засновані на якості шляхом розробки
1	2	3
Повна фармацевтична розробка	• Переважно емпіричний. • Дослідження з розробки частіше відбувається з однією перемінною в одному дослідженні.	• Системний, що встановлює зв'язок між механістичним розумінням характеристик матеріалів та параметрів процесу з критичними показниками якості лікарського препарату. • Експерименти з багатьма перемінними, щоб зрозуміти препарат і процес. • Встановлення простору проектних параметрів. • Використання інструментів процесно-аналітичної технології (PAT).
Виробничий процес	• Незмінний. • Валідація переважно базується на перших промислових серіях. • Фокус на оптимізацію та відтворюваність.	• Регулюється в межах простору проектних параметрів. • Підхід до валідації протягом життєвого циклу та, в ідеалі, безперервна веріфікація процесу. • Фокус на стратегію контролю та стійкість.

		• Використання статистичних методів контролю процесу.
Контроль процесу	• Випробування в процесі виробництва переважно для прийняття рішень "відповідає / не відповідає вимогам". • Автономні аналізи (поза лінією).	• Використання інструментів PAT з відповідним контролем прямого та зворотного зв'язку. • Технологічні операції відстежуються та спрямовуються для постійного поліпшення після затвердження.
Специфікації на препарат	• Основні засоби контролю. • Засновані на даних щодо серій, наявних на момент реєстрації.	• Частина загальної стратегії контролю якості. • Засновані на необхідних функціональних характеристиках препарату з відповідними підтверджувальними даними.
Стратегія контролю	• Якість лікарського препарату контролюють переважно шляхом випробувань проміжної продукції (матеріалів в ході процесу) та готового препарату.	• Якість лікарського препарату гарантована стратегією контролю, заснованою на оцінці ризиків для повного розуміння препарату і процесу. • Контроль якості зміщується на попередні етапи з можливістю випробування при випуску в реальному часі або з можливістю зменшення випробувань готової продукції.
Управління життєвим циклом	• Реагуюче (тобто, рішення проблем і коригувальні дії).	• Запобіжні дії. • Постійне поліпшення полегшене.

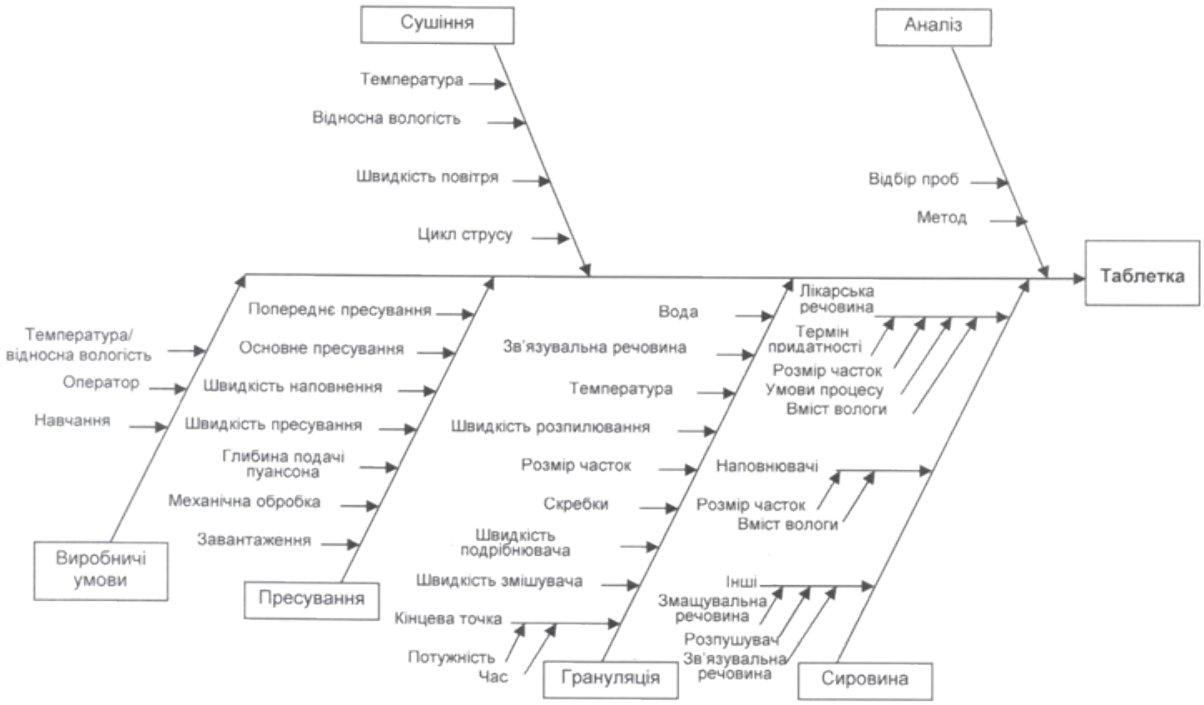
Додаток 2
(довідковий)

ІЛЮСТРАТИВНІ ПРИКЛАДИ

А. Використання інструменту оцінки ризиків

Наприклад, щоб розробити діаграму Ішикави (діаграму зв'язку причин та наслідків або "риб'ячий скелет"), що ідентифікує потенційні перемінні, які можуть вплинути на необхідний показник якості, могла б працювати разом багатофункціональна команда експертів. Далі команда могла б розташувати перемінні, базуючись на ймовірності, тяжкості і можливості виявлення невідповідностей із використанням аналізу характеру наслідків відмов (FMEA) або аналогічних інструментів, використовуючи за основу попередні знання і попередні експериментальні дані. Щоб оцінити вплив розміщених у верхній частині перемінних, щоб отримати більш глибоке розуміння процесу, а також щоб розробити правильну стратегію контролю, можна було б використати планування експериментів або інші експериментальні підходи.

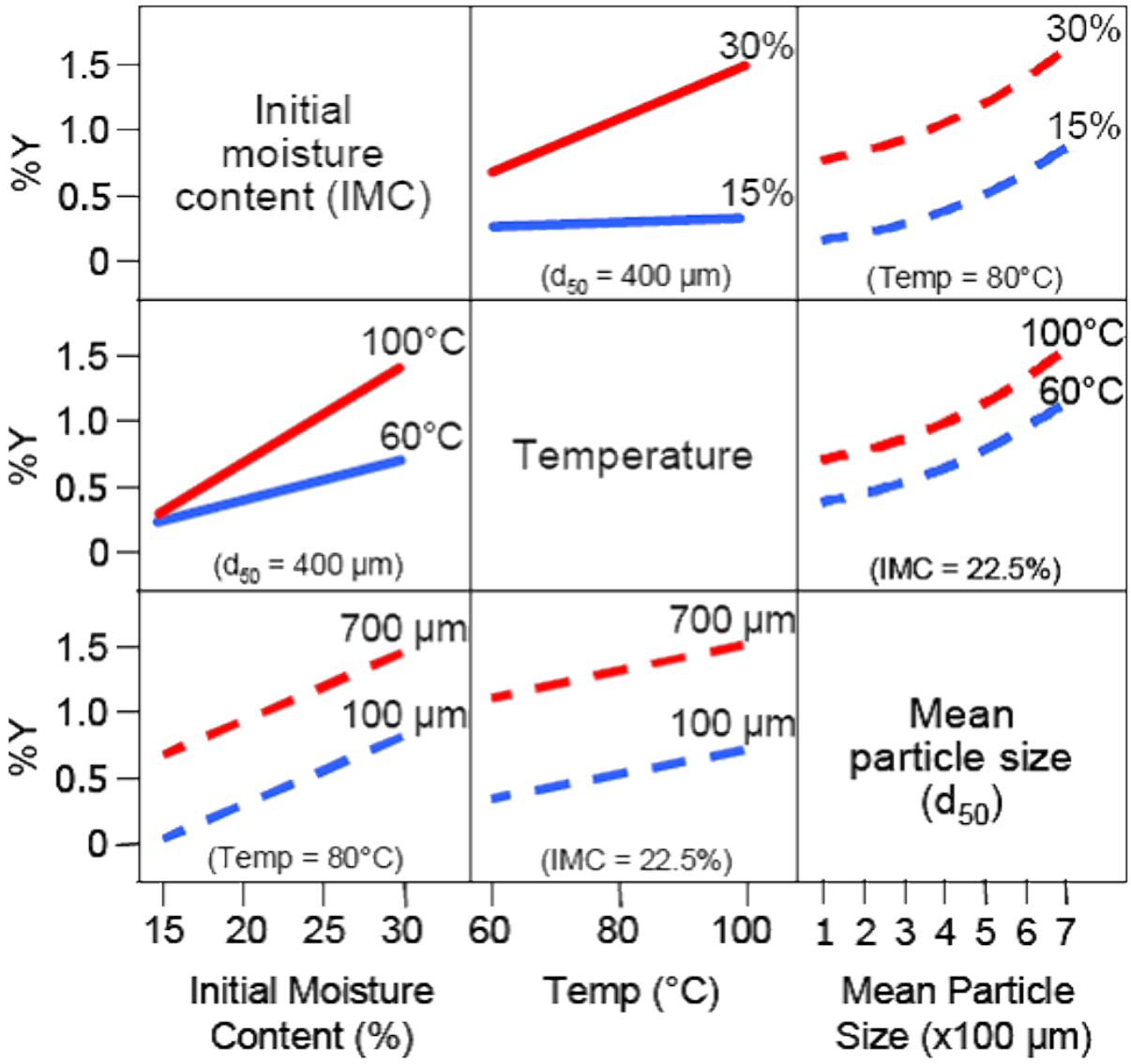
Діаграма 2.1 - Діаграма Ішикави (Ishikava Diagram)



В. Зображення взаємодій

Наведені нижче на рисунку 2.0 графіки відображають наявність або відсутність взаємодії між трьома параметрами процесу та вплив на рівень продукту розкладу Y. На рисунку 2.0 показана серія з двомірних діаграм, що ілюструють результат взаємодії між трьома параметрами процесу сушіння (початкового вмісту вологи, температури, середнього розміру часток) грануляту (проміжної продукції для лікарського препарату) та вплив на продукт розкладу Y. Різниця відповідних кутів нахилу прямих або кривих у межах діаграми вказує на присутність взаємодії. У цьому прикладі початковий вміст вологи і температура взаємодіють; але початковий вміст вологи та середній розмір часток не взаємодіють, також як і температура та середній розмір часток.

Рисунок 2.0



Примітка. Initial Moisture Content (IMC) - початковий вміст вологи.
Mean Particle Size - середній розмір часток.
Temperature (Temp) - температура.

С. Презентації простору проектних параметрів

Приклад 1: Графіки розчинення зображені як поверхня ділянки (рис. 2.1a) і як контур ділянки (рис. 2.1b). Параметри 1 і 2 є факторами операції грануляції, які впливають на швидкість розчинення таблетки (наприклад, характеристика допоміжної речовини, кількість води, розмір гранул).

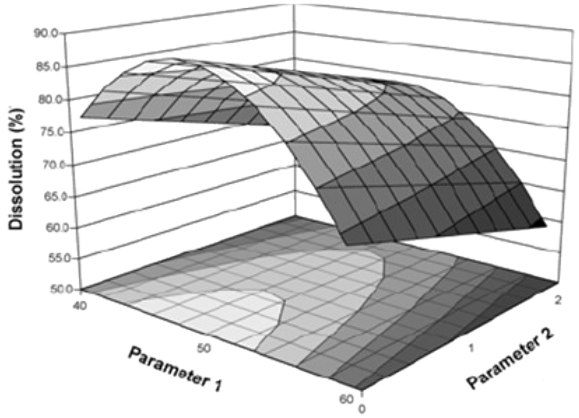


Рисунок 2.1a - Поверхня діаграми розчинення (dissolution), як функція двох параметрів операції грануляції. Необхідна величина розчинення 80 %.

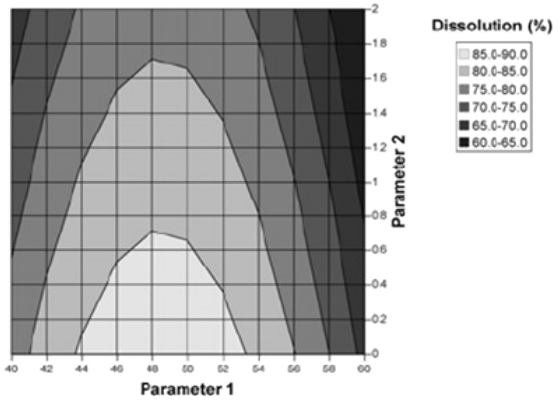


Рисунок 2.1b - Контур діаграми розчинення (dissolution) з прикладу 2.1a.

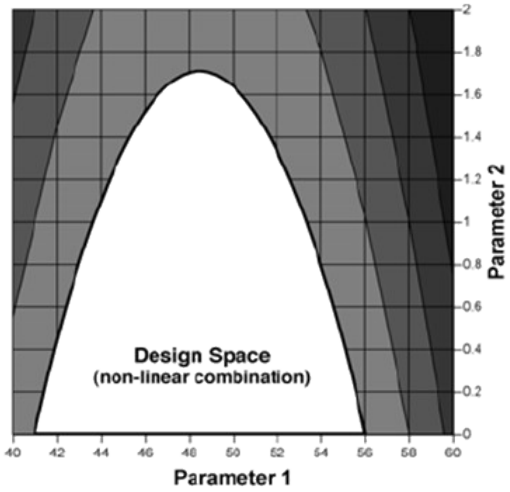


Рисунок 2.1c - Простір проектних параметрів (Design Space) для параметрів грануляції, визначений шляхом нелінійного сполучення їх діапазонів, у межах яких досягнуто задовільне розчинення (тобто, > 80 %).

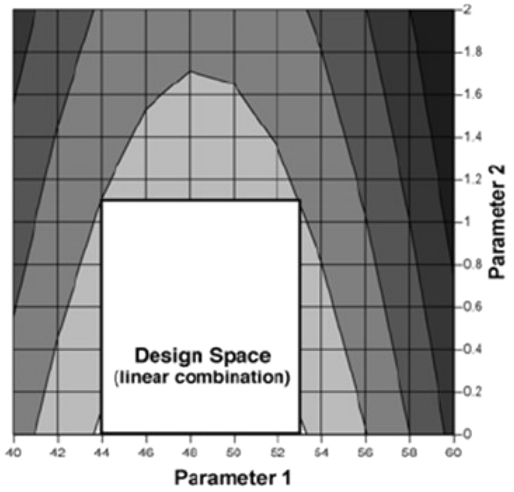


Рисунок 2.1d - Простір проектних параметрів (Design Space) для параметрів грануляції, визначений шляхом лінійного сполучення їх діапазонів, у межах яких досягнуто задовільне розчинення (тобто, > 80 %).

Два приклади надання можливих просторів проектних параметрів. На рис. 2.1c простір проектних параметрів визначений шляхом нелінійного сполучення діапазонів параметрів, при яких досягається відповідний показник якості - розчинення. У цьому прикладі простір проектних параметрів виражений зрівнюванням поверхні розчинення на межі задовільного значення (тобто, розчинення - 80 %). Діапазон прийнятності одного параметра залежить від значення іншого. Наприклад:

- якщо параметр 1 має значення 46, то діапазон для параметра 2 має бути від 0 до 1,5

- якщо параметр 2 має значення 0,8, то діапазон для параметра 1 має бути від 43 до 54

Підхід на рис. 2.1c ілюструє максимальний дозволений діапазон роботи для досягнення необхідного ступеня розчинення. На рис. 2.1d простір проектних параметрів визначений як менший діапазон, засновуючись на лінійному сполученні параметрів.

- параметр 1 має діапазон від 44 до 53

- параметр 2 має діапазон від 0 до 1,1.

Хоча підхід на рис. 2.1d дає більш жорсткі обмеження, заявник для спрощення роботи може віддати йому перевагу.

У даному прикладі розглядається тільки два параметри і, таким чином, можна легко надати - графічне зображення. Коли залучено багато параметрів, простір проектних параметрів може бути наданий для двох параметрів подібно до наведених вище прикладів при різних значеннях (наприклад, високому,

середньому, низькому) у межах діапазону третього параметра, четвертого параметра і так далі. Як альтернатива, простір проектних параметрів може бути пояснений математично через рівняння, що описують відношення між параметрами для успішної роботи.

Приклад 2: Простір проектних параметрів визначають із загальної області успішних робочих діапазонів для декількох критичних показників якості. Відношення двох критичних показників якості, тобто стираності таблетки та розчинення, до двох технологічних параметрів операції грануляції показані на рис. 2.2a і 2.2b. Параметри 1 і 2 є факторами операції грануляції, які впливають на швидкість розчинення таблетки (наприклад, характеристика допоміжної речовини, вміст води, розмір гранул). Рис. 2.2c ілюструє перекриття цих областей і максимальний діапазон пропонованого простору проектних параметрів. Заявник може обрати використання всієї області як простору проектних параметрів, або будь-якої її частини.

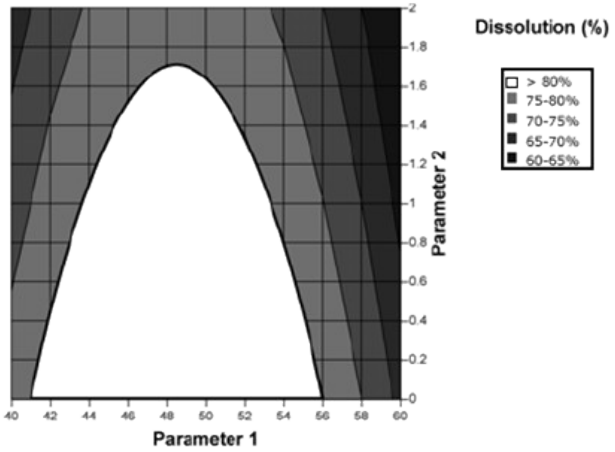


Рисунок 2.2a - Контур діаграми розчинення (Dissolution), як функція параметрів 1 та 2.

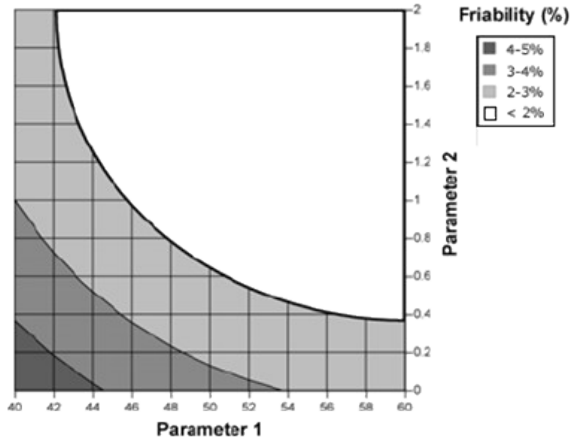


Рисунок 2.2b - Контур діаграми стираності (Friability), як функція параметрів 1 та 2.

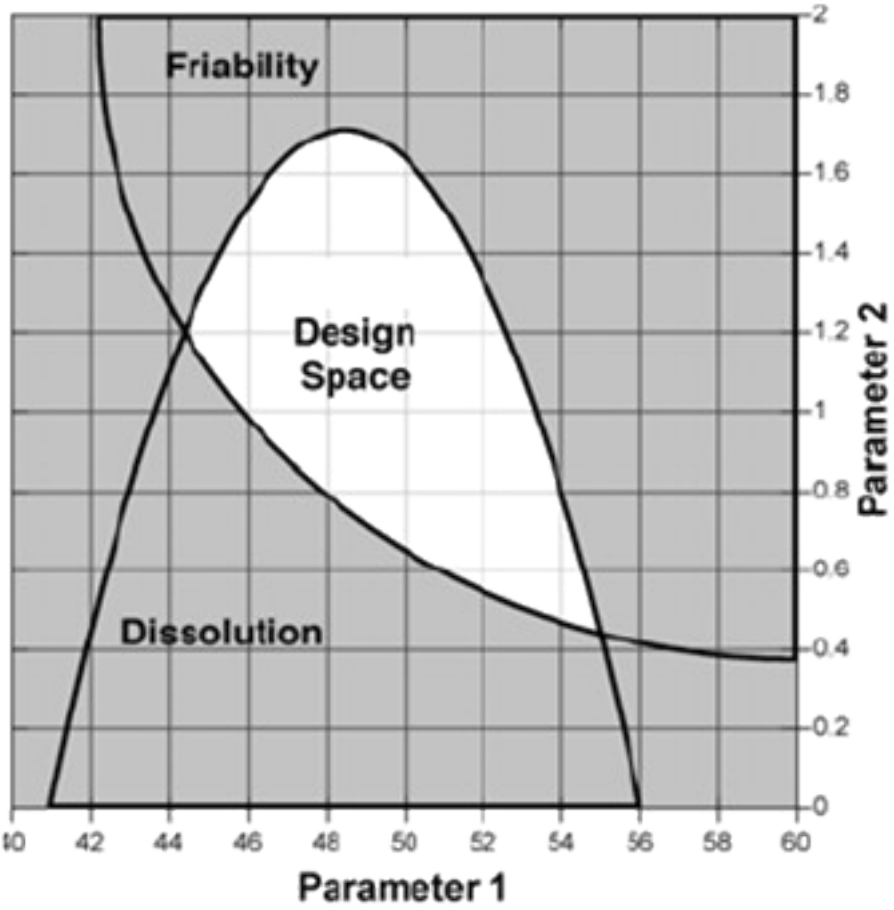
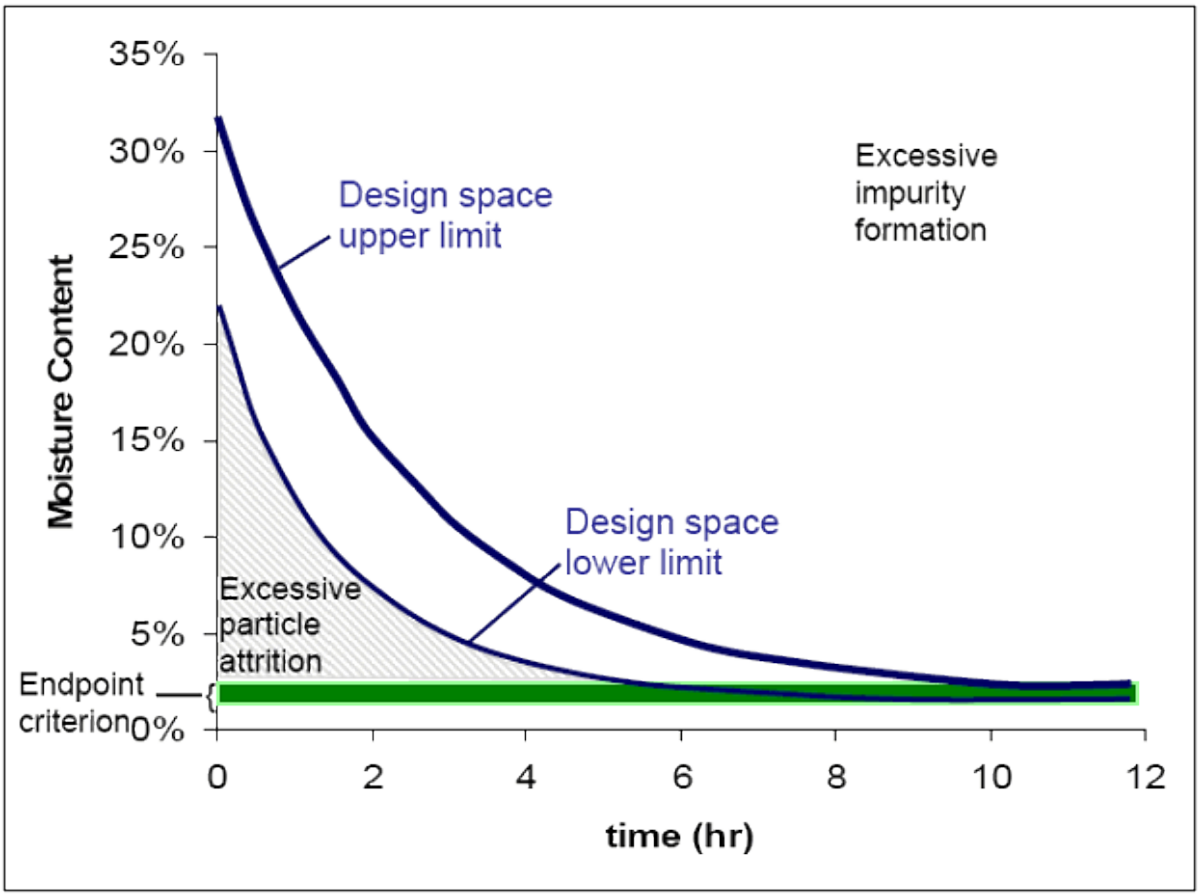


Рисунок 2.2c - Пропонований простір проектних параметрів (Design Space), що складається з області перекриття діапазонів для стираності (Friability) і розчинення (Dissolution).

Приклад 3: Простір проектних параметрів для операції сушіння залежить від зміни температури та/або тиску у часі. Кінцева точка вмісту вологи становить 1 - 2 %. Робота за верхньою межею простору проектних параметрів може призвести до надмірного утворення домішки, а робота за нижньою межею простору проектних параметрів - до надмірного стирання часток.

Рисунок 2.3



Примітка.
Moisture Content - вміст вологи.
Time (hr) - час (ч).
Design space lower limit - нижня межа простору проектних параметрів.
Design space upper limit - верхня межа простору проектних параметрів.
Excessive impurity formation - надмірне утворення домішок.
Excessive particle attrition - надмірне стирання часток.
Endpoint criterion - критерій кінцевої точки.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMEA/CPMP/167068/2004 - ICH. - Part I. - ICH Topic Q 8 (R2). - Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009

2. Annex to EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH. - Part II. - ICH Topic Q 8 Annex. - Step 5: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004), 2009

3. CPMP/QWP/155/96. - Note for Guidance on Development Pharmaceutics, 1998

4. CPMP/QWP/054/98 Corr. - Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96), 2000

5. Настанова 42-3.1:2004. - Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. - Київ, МОЗ України, 2004

6. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005

8. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

9. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003

10. 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. - L 311, 28.11.2001. - P. 67 - 128

11. Настанова 42-4.2:2011. - Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011

13. Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004. - Procedure for European Union guidelines and related documents within pharmaceutical legislative framework, 2005

14. CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000

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

16. Настанова 42-4.3:2011. - Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011

17. 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

18. EMA/INS/GMP/79766/2011. - Quality Risk Management (ICH Q9), 2011

19. EMA/INS/GMP/79818/2011. - Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 2011

20. EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 1 (Draft). - Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations, 2009

Ключові слова: виробничий процес, допоміжна речовина, лікарська речовина, лікарська форма, лікарський препарат (готовий препарат), мікробіологічні властивості, простір проектних параметрів, реєстраційне досьє, система контейнер/закупорювальний засіб, специфікація, стратегія контролю, управління ризиками для якості, фармацевтична розробка, якість, якість шляхом розробки.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. N 634)

Додаток

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження
СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012

ПЕРЕДМОВА

РОЗРОБЛЕНО: Дослідна станція лікарських рослин Національної академії аграрних наук України

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:

1 **О. Середа,** канд. хім. наук.; **Л. Глущенко,** канд. біолог, наук; **С. Сур,** д-р фарм. наук; **О. Соловйов,** канд. мед. наук; **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук

ВНЕСЕНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N

_____

Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency): Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005 "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin", London, 20 February 2006

3 (Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005 "Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження", Лондон, 20 лютого 2006)

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin" ("Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження") (далі - Настанова з GACP ЄС), на яку є пряме посилання у додатку 7 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика". Ця настанова доповнює правила GMP і містить докладні вимоги та рекомендації у специфічній галузі діяльності - культивуванні та збиранні вихідної сировини рослинного походження.

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

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше.

До цієї настанови внесені окремі зміни відносно Настанови з GACP 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 цієї 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" (замість розділу "Glossary"), "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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 GACP ЄС;

- два терміни та визначення понять з розділу "Glossary" приведено за абеткою у розділі "Терміни та визначення понять";

- замість скорочення API (Active Pharmaceutical Ingredient) наведено скорочення АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт);

- поряд з Європейською фармакопеєю надані посилання на гармонізовану з нею Державну Фармакопею України;

- в розділі 1 "Вступ" у виносках 1 та 2 додатково зазначено переклади термінів "herbal substance" і "herbal preparation" українською мовою, а також назви відповідних їм термінів "лікарська рослинна сировина" і "лікарський рослинний засіб", наведені у Державній Фармакопеї України;

- в п. 9.3.2 стосовно максимально припустимого рівня залишкових кількостей пестицидів і гербіцидів надано посилання як на вимоги Європейської фармакопеї, так додатково й на вимоги Державної Фармакопеї України[N]. До п. 9.3.2 зроблено примітку, де наведено переклад тексту Настанови з GACP ЄС українською мовою з посиланням на Європейські директиви та Codex Alimentarius, і у виносці зазначено, що бібліографічний опис деяких Європейських директив наведений у національному додатку "Бібліографія", а також надано пояснення щодо Codex Alimentarius;

- в п. 14.3 окрім положення, що фумігацію має здійснювати виключно персонал, що має відповідну ліцензію, додатково зазначено: "... або дозвіл на проведення такої діяльності[N]". Це обумовлено тим, що

Закон України "Про ліцензування певних видів господарської діяльності" передбачає видачу ліцензії на проведення фумігації (знезараження) тільки тих об'єктів регулювання, визначених Законом України "Про карантин рослин", які переміщуються через державний кордон України та карантинні зони.

В цій настанові під регіональними та/або національними нормативними документами, вимогами або стандартами, в першу чергу, слід розуміти нормативні документи, вимоги або стандарти ЄС та/або України відповідно. Під терміном "фармакопея" у тексті цієї настанови слід розуміти Державну Фармакопею України, або Європейську фармакопею, або фармакопею держави ЄС, або Фармакопею Сполучених Штатів Америки, бібліографічний опис якої наведений у національному додатку "Бібліографія".

Ця настанова придатна для організації виробництва вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та оптової торгівлі нею згідно з правилами GACP, а також для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться в Настанову з GACP ЄС.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює правила (вимоги та рекомендації) належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та є основою для створення належної системи забезпечення якості у цій сфері.

Цю настанову мають застосовувати виробники рослинної сировини, оптові торговці та підприємства з обробки, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідні підприємства, продукція яких імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на специфічні питання вирощування, збирання та первинної обробки лікарських рослин / рослинної сировини, призначених для застосування у медицині. В цій настанові викладено конкретні правила, пов'язані із сільськогосподарським виробництвом лікарських рослин / рослинної сировини, а також їх збиранням у дикій природі. Ці правила необхідно розглядати разом із правилами GMP для АФІ[1] та застосовувати до всіх методів виробництва, включаючи органічне виробництво, відповідно до регіональних та/або національних вимог. Ці правила передбачають додаткові стандарти щодо виробництва та обробки лікарських рослин / рослинної сировини, оскільки присвячені встановленню критичних етапів виробництва, що є необхідними для гарантування належної якості.

---

[1] Див. частину 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика".

Ця настанова застосовна до лікарських рослин / рослинної сировини, що виробляється в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських рослин / рослинної сировини, що імпортується до України.

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

Ця настанова придатна для організації виробництва вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та оптової торгівлі нею згідно з правилами GACP, а також для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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 СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

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

European Pharmacopoeia: Vol. 1-2. - 7th edition. - Strassbourg : European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2010. - 3536 p.

Довідкові джерела інформації наведено в 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.

Рослинна сировина; рослинні субстанції *(herbal substances)*

Переважно цілі, фрагментовані або розрізані рослини, частини рослин, водорості, гриби, лишайники в необробленому стані, як правило, у висушеному вигляді, але іноді свіжі. Певні ексудати, що не зазнали спеціальної обробки, також вважають рослинною сировиною. Для лікарської рослинної сировини точно визначають частину рослини, що використовується, і ботанічну назву за біноміальною системою (рід, вид, різновид та автор).

Рослинні препарати *(herbal preparations)*

Рослинні препарати, що одержують після обробки рослинної сировини (рослинних субстанцій), такої як екстрагування, дистиляція, віджимання, фракціонування, очищення, концентрування або ферментація. До них належать подрібнена або здрібнена у порошок рослинна сировина, настойки, екстракти, ефірні олії, видавлені соки й оброблені ексудати.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз або Європейське Співтовариство
EMEA або EMA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
CITES	- Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (Конвенція з міжнародної торгівлі видами дикої фауни і флори, що знаходяться під загрозою зникнення)
GACP	- good agricultural and collection practice (належна практика культивування та збирання)
GMP	- good manufacturing practice (належна виробнича практика)
HMPC	- Committee on Herbal Medicinal Products (Комітет із лікарських засобів рослинного походження)
FAO	- Food and Agriculture Organization (Продовольча та сільськогосподарська організація ООН)

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ КУЛЬТИВУВАННЯ ТА ЗБИРАННЯ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

1. ВСТУП

З метою забезпечення належної і постійної якості лікарських рослин / рослинної сировини (medicinal plant / herbal substances)[1] необхідне запровадження належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (Good Agricultural and Collection Practice - GACP). До лікарських рослин / рослинної сировини застосовна також і концепція належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice) щодо виробництва, обробки, пакування і зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

---

[1] Термін "herbal substance" ("рослинна сировина; рослинні субстанції")[N] слід розглядати як еквівалентний терміну "herbal drug" Європейської фармакопеї, якому відповідає термін "лікарська рослинна сировина", наведений у Державній Фармакопеї України[N].

У випадку рослинних препаратів[2] виробництво і первинна обробка лікарських рослин / рослинної сировини мають прямий вплив на якість АФІ. Через багатокомпонентний хімічний склад природних лікарських рослин / рослинної сировини та обмежену спроможність аналітичних методик характеризувати компоненти виключно хімічними і біологічними способами для забезпечення відтворюваної якості вихідної сировини рослинного походження необхідна належна система забезпечення якості стосовно збирання та/або культивування, збору урожаю і первинної обробки.

[2] Термін "herbal preparation" ("рослинний препарат")[N] слід розглядати як еквівалентний терміну "herbal drug preparation" Європейської фармакопеї, якому відповідає термін "лікарський рослинний засіб", наведений у Державній Фармакопеї України[N].

При збиранні дикорослих рослин часто виникають особливі проблеми, головним чином пов'язані з переплутуванням з іншими зовні схожими рослинами, заподіянням шкоди довкіллю, відсутністю контролю і низькою кваліфікацією персоналу.

Ця настанова з належної практики культивування та збирання не може розглядатися безпосередньо як правила GMP у традиційному значенні. Проте ці положення слід застосовувати як основу для створення належної системи забезпечення якості.

2. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

2.1. Цей документ призначений, щоб розглянути специфічні питання вирощування, збирання та первинної обробки лікарських рослин / рослинної сировини, призначених для застосування у медицині. В ньому розглядаються конкретні правила, пов'язані із сільськогосподарським виробництвом лікарських рослин / рослинної сировини, а також їх збиранням у дикій природі. Ці правила необхідно розглядати разом із правилами GMP для АФІ та застосовувати до всіх методів виробництва, включаючи органічне виробництво, відповідно до регіональних та/або національних вимог. Вони передбачають додаткові стандарти щодо виробництва та обробки лікарських рослин / рослинної сировини, оскільки головним чином присвячені встановленню тих критичних етапів виробництва, що є необхідними для гарантування належної якості.

2.2. Основною метою є гарантування безпеки споживача шляхом встановлення належних стандартів якості для лікарських рослин / рослинної сировини. Найбільш важливо, щоб лікарські рослини / рослинну сировину:

• виробляли у гігієнічних умовах з метою мінімізації мікробіологічного навантаження,

• обережно обробляли, щоб під час збирання, культивування, обробки та зберігання лікарські рослини / рослинна сировина не зазнавали негативного впливу.

У ході виробничого процесу лікарські рослини / рослинна сировина і рослинні препарати зазнають впливу великої кількості мікробіологічних та інших забруднювачів (контамінантів). У цій настанові виробникам надаються рекомендації щодо зведення контамінації до мінімуму.

2.3. Положення і рекомендації, наведені в цій настанові, призначені для всіх учасників: від виробників сировини до оптових торговців і підприємств з обробки.

Таким чином, всі особи, зайняті у виробництві, торгівлі й обробці лікарських рослин / рослинної сировини, мають виконувати ці положення, документувати всі відповідні види діяльності в документації на серію і вимагати таких же дій від своїх партнерів, якщо не обґрунтовано інший підхід.

Особи, зайняті вирощуванням і збиранням лікарських рослин / рослинної сировини, мають гарантувати, що вони не чинять шкоди існуючим дикорослим популяціям. Необхідно виконувати умови CITES (Конвенції з міжнародної торгівлі видами дикої фауни і флори, що знаходяться під загрозою зникнення).

3. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ

Угоди між виробниками і покупцями лікарських рослин / рослинної сировини в тій частині, що стосується якості, а саме вмісту активних складових, зовнішніх ознак, запаху, припустимих рівнів мікробної контамінації, залишкових кількостей хімічних речовин та важких металів тощо, мають базуватися на чинних регіональних і/або національних нормативах та викладатися у письмовій формі.

4. ПЕРСОНАЛ І НАВЧАННЯ

4.1. Всі процедури первинної обробки слід здійснювати у повній відповідності з регіональними та/або національними нормативними документами щодо гігієнічних вимог до харчових продуктів, а персонал, який проводить обробку лікарських рослин / рослинної сировини, має суворо дотримуватися вимог до особистої гігієни (у тому числі і персонал, який працює в полях) і пройти відповідну підготовку стосовно своїх обов'язків у дотриманні вимог щодо гігієни.

4.2. Необхідно створити належні умови для всього персоналу, залученого до вирощування та обробки.

4.3. Персонал має бути захищений від контакту з токсичними або потенційно алергенними лікарськими рослинами / рослинною сировиною за допомогою відповідного захисного одягу.

4.4. Осіб, що страждають на відомі інфекційні захворювання, які передаються через харчові продукти, у тому числі на діарею, або є носіями збудників таких захворювань, не слід допускати в зони, де вони можуть контактувати із лікарськими рослинами / рослинною сировиною, відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів.

4.5. Особи з відкритими ранами, запаленнями та інфекційними хворобами шкіри мають бути відсторонені від робіт у зонах обробки рослин або повинні носити відповідний захисний одяг / рукавички до свого повного одужання.

4.6. Персонал має пройти відповідне навчання з ботаніки перед виконанням робіт, що потребують таких знань.

4.7. Збирачі повинні мати достатні знання про рослину, яку їм слід збирати. Такі знання включають відомості щодо її ідентифікації, характеристик і місця зростання. Збирачі повинні уміти відрізняти вид, який збирають, від ботанічно-родинних та/або морфологічно подібних видів, щоб запобігти будь-якому ризику для здоров'я людей. Вони повинні мати достатні знання про оптимальний період та технологію збору, а також про важливість первинної обробки для гарантування найкращої якості.

4.8. Якщо збирачі не мають достатніх знань, місцевий керівник має забезпечити навчання, нагляд і документування.

4.9. Бажано проводити навчання всього персоналу, який працює з лікарськими рослинами / рослинною сировиною, а також персоналу, залученого до культивування, щодо технології культивування, у тому числі правильного застосування гербіцидів та пестицидів.

4.10. Збирачі лікарських рослин / рослинної сировини мають отримати інструкції щодо всіх аспектів охорони довкілля і збереження видового різноманіття рослин. Ці інструкції мають містити інформацію про регуляторні вимоги стосовно видів рослин, що знаходяться під охороною.

5. БУДІВЛІ І ПРИМІЩЕННЯ

5.1. Будівлі, що використовують для обробки зібраних лікарських рослин / рослинної сировини, мають бути чистими та достатньо вентильованими; їх ніколи не слід використовувати для утримання худоби.

5.2. У будівлях слід забезпечити належний захист зібраних лікарських рослин / рослинної сировини від птахів, комах, гризунів і домашніх тварин. Всі зони зберігання й обробки слід забезпечити відповідними засобами для захисту від шкідників, такими як пастки та електричні прилади для знищення комах; ці засоби мають обслуговувати кваліфіковані працівники або підрядчики.

5.3. Упаковані лікарські рослини / рослинну сировину рекомендується зберігати:

• у будівлях із бетонними або подібними підлогами, зручними для очищення,

• на піддонах,

• на достатній відстані від стін,

• добре відокремленими від іншої рослинної сировини, щоб запобігти перехресній контамінації.

Органічну продукцію необхідно зберігати окремо.

5.4. У будівлях, де здійснюється обробка рослин, мають бути місця для переодягання, а також туалетні кімнати з приладдям для миття рук відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів.

6. ОБЛАДНАННЯ

Необхідно виконувати наступні правила стосовно обладнання, що використовується для культивування і переробки рослин:

6.1. Обладнання слід утримувати в чистоті, регулярно обслуговувати та змазувати мастилом для забезпечення належного робочого стану, а також монтувати, при необхідності, у легкий зручний спосіб. Крім того, обладнання, що використовується для внесення добрив і пестицидів, необхідно регулярно калібрувати.

6.2. Ті частини обладнання, що при збиранні безпосередньо контактують з лікарськими рослинами / рослинною сировиною, необхідно чистити після використання, щоб уникнути наступної перехресної контамінації частинами рослин, що залишилися на них.

6.3. Обладнання має бути виготовлене з відповідних матеріалів, що виключають перехресну контамінацію лікарських рослин / рослинної сировини хімічними й іншими небажаними речовинами.

7. ДОКУМЕНТАЦІЯ

7.1. Мають бути задокументовані всі процеси та процедури, що можуть вплинути на якість продукції.

7.2. Необхідно документувати надзвичайні обставини під час періоду росту, що можуть вплинути на хімічний склад лікарських рослин / рослинної сировини, такі як екстремальні погодні умови й інвазії шкідників, особливо у період збору урожаю.

7.3. Щодо культивованих лікарських рослин / рослинної сировини мають бути задокументовані всі стадії обробки, а також місця культивування. Всі особи, залучені до вирощування рослин, мають вести польові

протоколи із зазначенням попередніх сільськогосподарських культур і застосованих засобів захисту рослин.

7.4. Для культивованих лікарських рослин / рослинної сировини вкрай важливо документувати тип, кількість і дату збору урожаю, а також хімічні й інші речовини, що використані при вирощуванні, зокрема, добрива, пестициди, гербіциди та стимулятори росту.

7.5. Необхідно документувати застосування фумігантів.

7.6. Слід як можна точніше описати географічне положення місця збору і період збору урожаю.

7.7. Слід мати можливість однозначно та безпомилково простежити всі серії лікарських рослинних матеріалів щодо місць їх походження. Тому якомога раніше слід здійснювати відповідне маркування і присвоєння номера серії. Дикорослим та культивованим лікарським рослинам / рослинній сировині слід надавати різні номери серій.

7.8. Серії з різних географічних зон можна змішувати тільки за умови гарантування того, що суміш буде однорідною. Такі процеси необхідно належним чином документувати.

7.9. Всі угоди (технологічні інструкції, контракти тощо) між виробником або збирачем та покупцем мають бути укладені в письмовій формі. Має бути задокументовано, що культивування, збір урожаю і виробництво здійснювали відповідно до цих угод. В документації, як мінімум, має міститися інформація про географічне місце розташування, країну походження і відповідального виробника.

7.10. Результати аудиту мають бути задокументовані в аудиторському звіті. Копії всіх документів, аудиторські звіти і протоколи аналізів необхідно зберігати не менше 10 років.

8. НАСІННЯ ТА ПОСАДКОВИЙ МАТЕРІАЛ

8.1. Насіння має походити від рослин, які точно ідентифіковані стосовно роду, виду, різновиду/сорту/хемотипу та походження, і бути простежуваним. Це стосується також лікарських рослин, що розмножуються вегетативним способом. Насіння та/або лікарські рослини, що розмножуються вегетативним способом, у разі їх використання в органічному виробництві мають бути сертифіковані як органічні. З метою забезпечення нормального росту рослин вихідний матеріал для вирощування має бути вільним, наскільки це можливо, від шкідників і хвороб. За можливості необхідно використовувати переважно ті види, що природно стійкі або толерантні до хвороби.

8.2. Протягом усього виробничого процесу необхідно контролювати наявність інших видів, сортів або інших частин рослин; слід запобігати такому домішуванню. Використання генетично модифікованих лікарських рослин або насіння має відповідати регіональним та/або національним регуляторним вимогам.

9. КУЛЬТИВУВАННЯ

Залежно від того, застосовуються звичайні або органічні методи культивування, можуть використовуватися різні постійні робочі процедури. Однак слід приділяти увагу запобіганню будь-якого впливу на довкілля. Необхідно дотримуватися належної практики землеробства, включаючи відповідну систему сівозмін (ротації культур).

9.1. Ґрунт і внесення добрив

9.1.1. Лікарські рослини не можна вирощувати на ґрунті, що забруднений стічними водами, важкими металами, відходами, засобами захисту рослин або іншими хімічними речовинами тощо. Використання будь-яких хімічних речовин для стимуляції росту або захисту сільськогосподарських культур необхідно звести до мінімуму.

9.1.2. Використовуваний гній має бути належним чином компостований; він не має містити людських фекалій.

9.1.3. Всі інші добрива необхідно застосовувати обережно та відповідно до потреб конкретного виду рослин. Добрива слід застосовувати таким чином, щоб не відбувалося їх вимивання.

9.2. Зрошування (іригація)

9.2.1. Зрошування необхідно контролювати і проводити відповідно до потреб лікарської рослини.

9.2.2. Вода, що використовується для зрошування, має відповідати регіональним/національним стандартам якості.

9.3. Догляд за рослинами та їх захист

9.3.1. Обробка ґрунту має бути адаптованою до росту рослин та їх потреб.

9.3.2. Наскільки можливо, необхідно уникати застосування пестицидів і гербіцидів. При необхідності допускається застосовувати дозволені засоби захисту рослин у мінімально ефективних кількостях

відповідно до рекомендацій виробника і компетентних органів. Застосування таких засобів має здійснювати тільки кваліфікований персонал при використанні відповідного обладнання. Мінімальний період між проведенням такої обробки і збором урожаю має бути узгоджений з покупцем або відповідати рекомендаціям виробника засобу захисту рослин. Регіональні та/або національні вимоги стосовно максимально припустимого рівня залишкових кількостей мають відповідати вимогам Європейської фармакопеї та/або Державної Фармакопеї України[N].

Примітка. В п. 9.3.2 документа EMA Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005 "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin" зазначено, що "Регіональні та/або національні вимоги стосовно максимально припустимого рівня залишкових кількостей мають відповідати вимогам Європейської фармакопеї, Європейських директив, Codex Alimentarius[1] тощо". При відсутності в Державній Фармакопеї України будь-яких відповідних вимог рекомендується користуватися положеннями, що встановлені в зазначених документах, до прийняття в Україні відповідних нормативів.[N]

---

[1] Бібліографічний опис деяких Європейських директив наведений у національному додатку "Бібліографія". Codex Alimentarius (Харчовий кодекс) - це збірник міжнародних стандартів щодо харчових продуктів, прийнятих Міжнародною комісією FAO/ВООЗ стосовно впровадження кодексу стандартів і правил щодо харчових продуктів.

10. ЗБИРАННЯ

10.1. Необхідно призначити осіб, відповідальних за ідентифікацію та перевірку зібраних лікарських рослин / рослинної сировини і за нагляд за збирачами (див. п. 4.7 і п. 4.8).

10.2. Збирання дикорослих лікарських рослин слід здійснювати відповідно до чинного регіонального та/або національного законодавства щодо збереження видового різноманіття рослин. Необхідно, щоб методи збору не завдавали шкоди довкіллю, забезпечували оптимальні умови для поновлення лікарських рослин / рослинної сировини у місцях збору.

10.3. Не можна збирати ті види лікарських рослин / рослинної сировини, що перебувають під загрозою зникнення (занесені до переліку Конвенції з міжнародної торгівлі видами дикої фауни і флори, що знаходяться під загрозою зникнення - CITES), якщо відповідний компетентний орган не надав свого дозволу (див. п. 4.10).

10.4. Необхідно дотримуватись рекомендацій, наведених у розділах 3, 5, 6, 7, 11,12, 13 та 14.

11. ЗБІР УРОЖАЮ

11.1. Урожай лікарських рослин необхідно збирати у той період, коли вони досягають найкращої якості відповідно до свого призначення.

11.2. Ушкоджені рослини чи частини рослин слід вилучати або обмежувати їх вміст відповідно до конкретної монографії фармакопеї, якщо така є.

11.3. Урожай лікарських рослин / рослинної сировини необхідно збирати за найкращих можливих умов при відсутності мокрого ґрунту, роси, дощу або винятково високої вологості повітря. При зборі урожаю в умовах підвищеної вологості необхідно застосувати заходи для запобігання можливих несприятливих наслідків для лікарських рослин / рослинної сировини.

11.4. Різальні інструменти та комбайни мають бути відрегульовані таким чином, щоб забруднення частками ґрунту було мінімальним.

11.5. Необхідно, щоб зібрані лікарські рослини / рослинна сировина безпосередньо не контактували з ґрунтом. Їх слід негайно збирати і транспортувати в умовах сухості та чистоти.

11.6. Під час збору урожаю необхідно приділяти увагу тому, щоб у лікарські рослини / рослинну сировину не потрапили токсичні види бур'янів.

11.7. Усі контейнери, що використовуються при зборі урожаю, мають бути чистими, без залишків попередніх урожаїв. У перервах між використанням контейнери слід зберігати в сухих місцях, що не містять шкідливих комах і не доступні для мишей/гризунів, худоби та домашніх тварин.

11.8. Необхідно запобігати механічному ушкодженню і здавлюванню зібраних лікарських рослин / рослинної сировини, що можуть привести до негативних змін якості. З огляду на це слід приділити увагу запобіганню:

- надмірному наповненню мішків,
- навалюванню мішків один на одного.

11.9. Тільки що зібрані лікарські рослини / рослинну сировину слід якомога швидше доставити до засобів обробки для запобігання деструкції під впливом температури.

11.10. Необхідно захистити зібраний урожай від шкідливих комах, мишей/гризунів, худоби і домашніх тварин. Будь-які вжиті заходи захисту від шкідників слід документувати.

12. ПЕРВИННА ОБРОБКА

12.1. До первинної обробки відносять миття, різання перед сушінням, фумігацію, заморожування, дистиляцію, сушіння тощо. Всі ці процеси слід проводити відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів (якщо вони застосовні) і здійснювати якомога скоріше після збору.

12.2. Після доставки до засобів обробки лікарські рослини / рослинну сировину необхідно швидко розвантажити і розпакувати. Необхідно, щоб перед початком обробки матеріал не знаходився під впливом прямих сонячних променів, за винятком тих випадків, коли це є необхідним спеціально; його слід захищати від дощу, ураження шкідливими комахами тощо.

12.3. У випадку сушіння на відкритому повітрі лікарські рослини / рослинну сировину необхідно розкладати тонким шаром. Для забезпечення адекватної циркуляції повітря сушильні рами слід розташовувати на достатній відстані від підлоги. Необхідно уникати сушіння безпосередньо на підлозі або під прямими сонячними променями, за винятком випадків, коли це є необхідним спеціально. Слід докладати зусиль для досягнення рівномірного висушування лікарських рослин / рослинної сировини і тим самим запобігати утворенню цвілі.

12.4. За винятком сушіння на відкритому повітрі, умови сушіння, такі як температура, тривалість, циркуляція повітря тощо, мають бути обрані з урахуванням особливостей використовуваних частин лікарських рослин, таких як коріння, листя або квіти, а також природи їх активних компонентів, таких як ефірні олії. Мають бути докладно задокументовані умови для кожного окремого випадку.

12.5. Весь матеріал слід перевіряти і, при необхідності, просіювати для видалення сторонніх предметів і продукції, що не відповідає вимогам. Сита необхідно тримати в чистоті і регулярно проводити їх обслуговування.

12.6. Мають бути в наявності чітко марковані контейнери для сміття, які необхідно щодня спорожняти і чистити.

13. ПАКУВАННЯ

13.1. Для захисту продукції і зменшення ризику інвазії шкідників рекомендується проводити пакування якомога раніше.

13.2. Після обробки, яка має супроводжуватися контролем в процесі виробництва, продукцію слід пакувати у чисті, сухі і, бажано, нові мішки, пакети або коробки. Етикетки мають бути чіткими, надійно прикріпленими і виготовленими з нетоксичного матеріалу. Інформація на них має відповідати регіональним та/або національним регуляторним вимогам щодо маркування.

13.3. Пакувальний матеріал багаторазового користування необхідно добре чистити і ретельно висушувати перед використанням. Через повторне використання пакетів не має відбуватися контамінації.

13.4. Пакувальний матеріал слід зберігати в чистому і сухому місці, захищеному від шкідників і недоступному для худоби і домашніх тварин. Має бути гарантовано, що при використанні пакувальних матеріалів, особливо мішків з волокна, не відбувається забруднення (контамінації) продукції.

14. ЗБЕРІГАННЯ ТА ДИСТРИБУЦІЯ

14.1. Упаковані висушені лікарські рослини / рослинну сировину, у тому числі ефірні олії, слід зберігати в сухому, добре вентильованому приміщенні, де коливання добової температури є обмеженим та забезпечена належна вентиляція.

Свіжу продукцію слід зберігати при температурі від 1° C до 5° C, а заморожену продукцію - при температурі нижче -18° C (або нижче -20° C при тривалому зберіганні).

14.2. При транспортуванні нерозфасованої продукції дуже важливо забезпечити умови сухості. Більш того, для зниження ризику утворення цвілі або ферментації рекомендується використовувати вентильовані контейнери. Як варіант, рекомендується використовувати досить вентильовані транспортні засоби й інші вентильовані пристосування. Транспортні засоби для перевезення ефірних олій мають відповідати регуляторним вимогам. Слід дотримуватись регіональних та/або національних вимог щодо транспортування.

14.3. Фумігацію проти шкідників можна проводити тільки у разі потреби; її має здійснювати виключно персонал, що має відповідну ліцензію або дозвіл на проведення такої діяльності[N]. Можна використовувати тільки зареєстровані хімічні речовини. Будь-яка фумігація проти шкідників має бути запротокольована у документації.

14.4. Для фумігації складських приміщень необхідно використовувати тільки ті речовини, що дозволені регіональними та/або національними регуляторними положеннями.

14.5. При заморожуванні або використанні насиченої пари як засобів проти шкідників після обробки необхідно проконтролювати вологість матеріалу.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. 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 // OJ L 311, 28.11.2001.

2. 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 // OJ L 136/85, 30.04.2004.

3. CPMP/QWP/2819/00 Rev. 1 (EMEA/CVMP/814/00 Rev. 1). - Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products. - 30 March 2006.

4. CPMP/QWP/2820/00 Rev. 1 (EMEA/CVMP/815/00 Rev. 1). - Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products. - London, 30 March 2006.

5. Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials (Botanical Raw Materials Committee of the American Herbal Products Association, American Herbal Pharmacopoeia), 2006 - 39 p.
http://www.herbal-ahp.org/06_1208_AHPA-AHP_GACP.pdf

6. Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora.
http://www.cites.org/

7. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary : USP 33-NF 28. - Rockville : United States Pharmacopeial Convention Inc., 2009. - 5145 p.

Ключові слова: забезпечення якості, збір урожаю, збирання, культивування, лікарська рослина, лікарський засіб рослинного походження, належна виробнича практика, рослинна сировина (рослинні субстанції), рослинні препарати, активний фармацевтичний інгредієнт.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2013 р. N 118)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Якість води для застосування у фармації
СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ") та Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів"

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук; О. Безугла, канд. фарм. наук; **О. Гризодуб,** д-р хім. наук; **Т. Тихоненко; К. Жемерова,** канд. фарм. наук; **О. Соловйов,** канд. мед. наук

2. ВНЕСЕНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

3. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 2013 року N ___

Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency):

CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. - London, May 2002

(CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Настанова щодо якості води для застосування у фармації. - Лондон, 21 травня 2002) стосовно розділу "Положення щодо якості води для застосування у фармації", а також монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:0169 "Water for Injections" та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 "Вода для ін'єкцій" стосовно розділу "Терміни та визначення понять" і додатка 1;

монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:1927 "Water, Highly Purified" та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 "Вода високоочищена" стосовно розділу "Терміни та визначення понять" і додатка 2;

монографії Європейської Фармакопеї 7.0 (European Pharmacopoeia 7.0) 01/2009:0008 "Water, Purified" та монографії Державної Фармакопеї України 1.4 "Вода очищена" стосовно розділу "Терміни та визначення понять" і додатка 3.

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

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use", London, May 2002 (CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Настанова щодо якості води для застосування у фармації", Лондон, 21 травня 2002) [1]. Крім того, ця настанова містить три додатки, що відповідають монографіям Державної Фармакопеї України 1.4 "Вода для ін'єкцій", "Вода високоочищена" та "Вода очищена" [2, 3, 4], гармонізованим з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї ("Water for Injections", "Water, Highly Purified" та "Water, Purified") [5, 6, 7].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

Вода є продукцією, що найбільш широко використовується в фармації з різною метою: як допоміжна речовина в складі лікарських засобів і як розчинник для підготовки препаратів до застосування, як розчинник при синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і виробництві лікарських засобів, як очищувальний засіб для промивки й очищення обладнання, первинних пакувальних матеріалів тощо. Вимоги до якості води залежать від її призначення і встановлені у фармакопейних монографіях [2 - 7]. Якість води, що використовується для різних цілей, необхідно обґрунтувати в реєстраційному досьє на лікарський засіб [1, 8]. Виробництво та контроль якості води, що використовують при виробництві лікарських засобів, входять до сфери дії належної виробничої практики (GMP) [9, 10]. Слід також зазначити, що сфера застосування води залежить не тільки від її якості, але й від способу виготовлення.

На прикладі води можна простежити взаємний зв'язок між вимогами Європейської Фармакопеї [5, 6, 7], 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) [9] та вимогами до реєстраційних документів, що відображені в настанові CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" [1].

В Україні введено в дію Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [10], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [9]. В Державну Фармакопею України 1.4 введено три монографії "Вода для ін'єкцій", "Вода високоочищена" та "Вода очищена" [2, 3, 4], що гармонізовані з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї: "Water for Injections", "Water, Highly Purified" та "Water, Purified" [5, 6, 7]. Таким чином, з урахуванням вищевикладеного актуальною проблемою є введення в Україні настанови, гармонізованої з настановою CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. [1].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [11], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [12];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [11] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [13]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у розділі "Правила щодо якості води для застосування у фармації" цієї настанови нумерацію структурних елементів і правил документа CPMP/QWP/158/01 rev. -

EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" [1]. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- для зручності користування додатково до цієї настанови введені три додатки, що відповідають монографіям Державної Фармакопеї України 1.4 "Вода для ін'єкцій", "Вода високоочищена" та "Вода очищена" [2, 3, 4], гармонізованим з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї ("Water for Injections", "Water, Highly Purified" та "Water, Purified") [5, 6, 7];

- у розділі "Терміни та визначення понять" наведені визначення застосованих термінів "вода для ін'єкцій", "вода для ін'єкцій стерильна", "вода високоочищена", "вода очищена" та "вода очищена в контейнерах" [2, 3, 4]. До терміну "вода для ін'єкцій" додатково зроблено примітку, де зазначено, що "розрізняють воду для ін'єкцій "in bulk" або воду для ін'єкцій нерозфасовану *(water for injections in bulk)* і воду для ін'єкцій стерильну *(sterilised water for injections)* [2, 5]". До терміну "вода очищена" додатково зроблено примітку, де зазначено, що "розрізняють воду очищену "in bulk" або воду очищену нерозфасовану *{purified water in bulk)* і воду очищену в контейнерах *{purified water in containers)* [4, 7]". Усі терміни у розділі "Терміни та визначення понять" наведено за абеткою; вони супроводжуються посиланнями на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено в національному додатку "Бібліографія";

- посилання на нормативні документи, надані в цій настанові, наведені в розділі "Нормативні посилання" та/або у національному додатку "Бібліографія";

- де це доцільно, замість "Європейська Фармакопея" вказано "Європейська Фармакопея та Державна Фармакопея України[N]", оскільки Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю;

- замість скорочень Ph Eur (European Pharmacopoeia), WFI (Water for Injections) і RO (reverse osmosis), наведених в тексті документа CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev., зазначено "Європейська Фармакопея", "вода для ін'єкцій" і "зворотний осмос" відповідно;

- у підрозділі 5 настанови замість слів "у фармацевтичному досьє" ("in the pharmaceutical dossier") зазначено "у фармацевтичній частині реєстраційного досьє";

- в таблиці 1 замість прикметника "офтальмологічні" ("ophthalmic"), що стосується застосування стерильних лікарських засобів, зазначено "очні" ("eye"), оскільки це відповідає Переліку назв лікарських форм, затверджених наказом МОЗ України від 20.07.2006 р. N 500, та загальній статті Державної Фармакопеї 1.2 "Очні лікарські засоби" [14];

- в цій настанові додатково курсивом виділено назви речовин, що стандартизовані в монографіях Державної Фармакопеї України [2, 3, 4].

Ця настанова має наступні технічні відхилення:

- у першому абзаці розділу 3 "Сфера застосування" виключено згадку про лікарські препарати для застосування у ветеринарії, оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини. У виносці в кінці сторінки зазначено, що нормативний документ CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" [1] стосується лікарських засобів як для людини, так і для застосування у ветеринарії. В зв'язку з вищезазначеним у другому абзаці розділу 3 "Сфера застосування" вилучено частину речення: "... або коли це здійснює споживач у випадку препаратів для використання у ветеринарії (наприклад, розчинів для овець)";

- стосовно води очищеної для засобів для нашкірного застосування видалено виноску до таблиці 2: "** Для деяких препаратів, таких як ветеринарні препарати для промивання сосків, може бути прийнятним використання питної води в тих випадках, коли це обґрунтовано та дозволено з урахуванням мінливості її хімічного складу та мікробіологічної якості", оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини;

- стосовно води очищеної для гранулювання видалено виноску до таблиці 4: "* Для деяких препаратів для застосування у ветеринарії в формі премісів, наприклад, гранульованих концентратів, допускається використання води питної в тих випадках, коли це обґрунтовано та дозволено з урахуванням мінливості її хімічного складу та мікробіологічної якості", оскільки ця настанова застосовна до лікарських засобів для людини.

Ця настанова придатна для застосування при розробці, реєстрації та виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів для людини, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність вимогам GMP.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" [1], а також у відповідні монографії Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України стосовно якості води різної кваліфікації [2 - 7].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо якості води для застосування у фармації.

Ця настанова поширюється на активні фармацевтичні інгредієнти та лікарські засоби для людини, що реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або що імпортують до України.

Ця настанова не поширюється на лікарські засоби, що виготовляють екстемпорально, та на підготовку лікарських засобів до застосування.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, подачею заявок на реєстрацію та/або виробництвом активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів для людини, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експертним та регуляторним органам у питаннях фармацевтичної оцінки реєстраційного досьє при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, при проведенні аудиту та інспектуванні на відповідність GMP.

Ця настанова придатна для застосування при розробці, реєстрації та виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів для людини, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

В цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 04.2011 р.

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

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

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

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [2, 3, 4] (див. національний додаток "Бібліографія")[N].

Вода високоочищена (*water, highly purified; aqua valde purificata [3]*)

Вода високоочищена призначена для приготування лікарських засобів, коли потрібна вода підвищеної біологічної якості, крім тих випадків, у яких необхідне використання тільки *води для ін'єкцій*.

Вода для ін'єкцій (*water for injections; aqua ad iniectabile [2]*)

Вода, яка використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій "in bulk") або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Примітка. Розрізняють воду для ін'єкцій "in bulk" або воду для ін'єкцій нерозфасовану *(water for injections in bulk)* і воду для ін'єкцій стерильну (*sterilised water for injections*) [2, 5].

Вода для ін'єкцій стерильна (*sterilised water for injections [2]*)

Вода для ін'єкцій "in bulk", розфасована у підхожі контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин.

Вода очищена (*water, purified; aqua purifwata [4])*

Вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Примітка. Розрізняють воду очищену "in bulk" або воду очищену нерозфасовану (*purifiedwater in bulk*) і воду очищену в контейнерах (*purified water in containers*) [4, 7].

Вода очищена в контейнерах (*purified water in containers [3]*)

Вода очищена "in bulk", розфасована у підхожі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ЄС	- Європейський Союз
ЕО	- Ендотоксинова одиниця

МО	- Міжнародна одиниця
CIP	- Clean in Place (очищення на місці)
CPMP	- Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських засобів для людини)
CVMP	- Committee for Veterinary Medicinal Products (Комітет з лікарських засобів для застосування у ветеринарії)
EMEA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
GMP	- good manufacturing practice (належна виробнича практика)
QWP	- Quality Working Party (робоча група з якості)

ПРАВИЛА ЩОДО ЯКОСТІ ВОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

1. ВСТУП

Вода є одним з основних продуктів, що використовуються фармацевтичною промисловістю. Вона може бути присутньою як допоміжна речовина, або використовуватися для підготовки препаратів до застосування, в процесі синтезу, у ході виробництва готової продукції або як очищувальний засіб для промивання ємностей (резервуарів), обладнання, первинних пакувальних матеріалів тощо.

Залежно від цілей використання у фармації потрібна вода різних рівнів якості. Контроль якості води, зокрема її мікробіологічної чистоти, є важливим аспектом, і фармацевтична промисловість виділяє значні ресурси для розробки та технічного обслуговування систем очистки води.

2. ПІДСТАВИ

Європейська Фармакопея та Державна Фармакопея України[N] містять норми стосовно різних категорій води для застосування у фармації, у тому числі щодо *води для ін'єкцій* та *води очищеної*. Використання зворотного осмосу для підготовки *води для ін'єкцій* є предметом безперестанної дискусії у рамках Європейської фармакопейної комісії протягом багатьох років. У 1999 році у відповідь на вимоги національних делегацій стосовно дозволу на використання зворотного осмосу для одержання *води для ін'єкцій*, був організований спеціальний міжнародний симпозіум щодо обговорення даного питання. На цьому засіданні було прийнято рішення про те, що оскільки на даний час немає достатньої кількості даних на користь застосування зворотного осмосу для виробництва *води для ін'єкцій*, а також виходячи з міркувань щодо безпеки, *вода для ін'єкцій* може бути виготовлена тільки методом дистиляції, як це передбачено в Європейській Фармакопеї.

На цьому засіданні було прийнято рішення про доцільність розробки настанови для промисловості стосовно використання різних категорій води для застосування у фармації, оскільки у монографіях Європейської Фармакопеї не враховані деякі аспекти того, у яких випадках можуть бути використані конкретні категорії води. Крім того, як результат цієї діяльності була затверджена нова монографія Європейської Фармакопеї "Water, Highly Purified", що включена до Європейської Фармакопеї з 1 січня 2002 р.

Робоча група з якості CPMP/CVMP та робоча група інспекторів нещодавно переглянули питання щодо застосування води, одержаної за допомогою зворотного осмосу, для виготовлення *води для ін'єкцій*. На підставі наявних даних вони дійшли висновку, що при виробництві води методом зворотного осмосу та за допомогою пов'язаних з ним технологій відсутня притаманна методу дистиляції стійкість та зберігаються побоювання щодо потенційних ризиків, обумовлених, наприклад, забрудненням мембрани (хімічним або біологічним), порушенням цілісності мембрани та відсутністю результативної валідації. Таким чином, сучасна точка зору полягає у тому, що *вода високоочищена* непридатна для одержання *води для ін'єкцій*.

3. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Мета цього документа - надати настанову для промисловості щодо застосування у фармації різних категорій води при виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів, а також лікарських засобів для людини[1].

---

[1] Нормативний документ CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use" [1] стосується лікарських препаратів як для людини, так і для застосування у ветеринарії.

Ця настанова не поширюється на такі випадки, коли, наприклад, лікарські засоби виготовляють екстемпорально, або коли фармацевт перед застосуванням розчиняє/розбавляє водою препарати (наприклад, суміші антибіотиків для перорального застосування).

4. ВИМОГИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ ТА ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ[N]

У Європейській Фармакопеї та Державній Фармакопеї України[N] містяться вимоги до таких категорій води:

- *Вода для ін'єкцій* (*Water for Injections*)
- *Вода очищена* (*Purified Water*)
- *Вода високоочищена* (*Highly Purified Water*)

4.1. Вода питна не описана у монографії фармакопеї, але вона має відповідати вимогам щодо якості води, затвердженим компетентним уповноваженим органом. Для підтвердження якості води на виробничій дільниці слід проводити випробування. Вода питна може бути використана у процесах хімічного синтезу та на ранніх стадіях очищення обладнання фармацевтичних виробництв, якщо відсутні особливі технічні вимоги або вимоги щодо застосування води більш високих категорій якості. Вода питна є прийнятим джерелом вихідної води для одержання води фармакопейної якості.

4.2. Вода для ін'єкцій - це вода для виготовлення ліків для парентерального введення, якщо вода застосовується як носій (*вода для ін'єкцій "in bulk"*) та для розчинення або розведення субстанцій чи препаратів для парентерального введення перед застосуванням *{вода для ін'єкцій стерильна).*

Виробництво

Щодо контролю хімічної чистоти *води для ін'єкцій* виникає декілька основних проблем. Критичне питання полягає у забезпеченні стабільної мікробіологічної якості стосовно видалення бактерій та бактеріальних ендотоксинів. Дистиляція має тривалу передісторію надійних експлуатаційних характеристик та може бути валідована як окрема операція, тому вона на даний час залишається єдиним офіційним методом одержання *води для ін'єкцій*.

Воду для ін'єкцій "in bulk" отримують з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною, або з води очищеної шляхом дистиляції у апараті, деталі якого (ті, що контактують з водою) виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підхожого металу, та який оснащений ефективним пристроєм для запобігання захвату крапель. Особливо важливим є коректне технічне обслуговування апарату. Під час виробництва та зберігання мають бути вжиті належні заходи стосовно гарантії того, що адекватно контролюють та піддають моніторингу загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів.

Вода для ін'єкцій має витримувати випробування для *води очищеної,* а також відповідати додатковим вимогам щодо бактеріальних ендотоксинів (не більше 0,25 МО у 1 мл), питомої електропровідності та вмісту загального органічного вуглецю.

4.3. Вода очищена - це вода для виготовлення лікарських препаратів, при виробництві яких до води не висувають вимоги щодо стерильності та/або апірогенності. *Вода очищена,* що задовільно пройшла випробування на ендотоксини, може бути використана при виробництві розчинів для діалізу.

Виробництво

Воду очищену отримують шляхом дистиляції, іонного обміну або іншим підхожим способом з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною.

4.4. Вода високоочищена призначена для виготовлення препаратів, якщо необхідна вода найвищої біологічної якості, крім тих випадків, коли необхідне використання тільки *води для ін'єкцій.*

Виробництво

Воду високоочищену отримують з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною. Сучасні методи виробництва включають, наприклад, подвійний зворотний осмос у поєднанні з іншою підхожою технологією, такою як ультрафільтрація та деіонізація. *Вода високоочищена* має відповідати тим самим стандартам якості, що й *вода для ін'єкцій,* але методи її виробництва вважають менш надійними, ніж метод дистиляції, тому її вважають непридатною для використання в якості *води для ін'єкцій*.

5. ЯКІСТЬ ВОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Валідація та кваліфікація систем очищення, зберігання та розподілу води становлять фундаментальну частину GMP та невід'ємну частину інспектування на відповідність правилам GMP.

Категорію води, що використовують на різних стадіях виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів, необхідно обговорити у фармацевтичній частині реєстраційного досьє. При виборі категорії застосовуваної води слід брати до уваги природу та призначення готової продукції та стадію, на якій використовується вода.

В наведених далі таблицях надані деякі загальні приклади як керівні вказівки:

5.1. Вода, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина

Вода - допоміжна речовина, що найбільш часто використовується у складі лікарських препаратів; мінімальний рівень якості обраної води залежить від призначення препарату. У таблиці 1 узагальнено основні категорії стерильних препаратів. *Вода для ін'єкцій* потрібна для виготовлення тих препаратів, що призначені для парентарального введення; до таких препаратів належать розчини для гемофільтрації та гемодіафільтрації, а також для перитонеального діалізу.

У фармацевтичній промисловості для зручності часто використовується *вода для ін'єкцій* для приготування офтальмологічних, стерильних назальних/вушних препаратів та препаратів для нашкірного застосування. У таких випадках корисною альтернативою є *вода високоочищена* при наявності додаткової переваги - задоволення потреб промисловості у великих обсягах.

Таблиця 1 - Стерильні лікарські засоби

Стерильні лікарські засоби	Мінімальна прийнятна якість води
Парентеральні	Вода для ін'єкцій
Очні	Вода очищена
Розчини для гемофільтрації та розчини для гемодіафільтрації	Вода для ін'єкцій
Розчини для перитонеального діалізу	Вода для ін'єкцій
Розчини для зрошення	Вода для ін'єкцій
Назальні/вушні препарати	Вода очищена
Нашкірні препарати	Вода очищена

В таблиці 2 узагальнено основні категорії нестерильних лікарських форм. За винятком деяких препаратів для розпилення (nebuliser preparation), прийнятною категорією води для усіх нестерильних засобів є *вода очищена*.

Таблиця 2 - Нестерильні лікарські засоби

Нестерильні лікарські засоби	Мінімальна прийнятна якість води
Препарати для орального застосування	Вода очищена
Розчини для розпилення	Вода очищена*
Нашкірні препарати	Вода очищена
Назальні/вушні препарати	Вода очищена
Ректальні/вагінальні препарати	Вода очищена

_____

* При деяких захворюваннях, наприклад кістозному фіброзі, до лікарських препаратів, що вводять шляхом розпилення, висувають вимоги стерильності та відсутності пірогенів. В таких випадках необхідно застосовувати *воду для ін'єкцій* або *стерилізовану воду високоочищену*.

5.2. Вода, що використовується в ході виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів (за винятком води, що присутня в остаточній рецептурі як допоміжна речовина)

Прийнятна категорія води буде, значною мірою, залежати від стадії, на якій вона має бути використана у процесі виробництва, подальших технологічних операцій, а також від природи готової продукції. У

таблицях 3 та 4 узагальнена прийнятна якість води для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів, а також стерильних та нестерильних лікарських засобів.

Таблиця 3 - Вода, що використовується для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)

Тип виробництва	Вимоги до продукції	Мінімальна прийнятна якість води
1	2	3
Синтез усієї проміжної продукції для АФІ до заключних стадій виділення та очищення	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*
Середовища для ферментації	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*
Екстракція з рослин	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна**
Заключне виділення та очищення	Відсутня вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ або лікарського засобу, в якому він буде використаний	Вода питна*
Заключне виділення та очищення	АФІ не є стерильним, але призначений для використання у складі стерильного засобу, що не є парентеральним препаратом	Вода очищена
Заключне виділення та очищення	АФІ є стерильним, але не призначений для парентерального введення	Вода очищена
Заключне виділення та очищення	АФІ не є стерильним, але призначений для використання у складі стерильного парентерального препарату	Вода очищена з межею вмісту ендотоксинів 0,25 ЕО/мл; контроль специфічних мікроорганізмів
Заключне виділення та очищення	АФІ є стерильним та апірогенним	Вода для ін'єкцій

_____

* Слід використовувати воду очищену, якщо висуваються технічні вимоги стосовно більшої хімічної чистоти.

** Заявник має довести, що можливі зміни в якості води, зокрема, стосовно мінерального складу, не впливатимуть на склад екстракту.

Таблиця 4 - Вода, використовувана у процесі виробництва, але відсутня в остаточній рецептурі

Виробництво	**Мінімальна прийнятна якість води**
Гранулювання	Вода очищена
Нанесення покриття на таблетки	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед нестерильною ліофілізацією	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед стерильною ліофілізацією	Вода для ін'єкцій

5.3 Вода, що використовується для очищення/промивання обладнання, контейнерів та закупорювальних засобів

Як правило, при заключному промиванні обладнання, контейнерів / закупорювальних засобів слід використовувати воду такої самої якості, як якість води, застосовуваної на заключній стадії виробництва АФІ або використовуваної у складі лікарського препарату в якості допоміжної речовини.

Таблиця 5 - Вода, що використовується для очищення/промивання

Очищення/промивання обладнання, контейнерів, закупорювальних засобів	Тип продукції	Мінімальна прийнятна якість води
Початкове промивання	Проміжна продукція та АФІ	Вода питна
Заключне промивання	АФІ	Використовується вода такої самої якості як при виробництві АФІ
Початкове промивання обладнання (включаючи CIP*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода питна
Заключне промивання обладнання (включаючи CIP*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода очищена або вода такої самої якості як використовувана при

		виробництві лікарського засобу, або вода більш високої якості ніж вода очищена
Початкове промивання** обладнання (включаючи CIP*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція	Вода очищена
Заключне промивання*** обладнання (включаючи CIP*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція, не призначена для парентеральног о введення	Вода очищена або вода такої самої якості як використовувана при виробництві лікарського засобу, або вода більш високої якості ніж вода очищена
Заключне промивання*** обладнання (включаючи CIP*), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильні парентеральні засоби	Вода для ін'єкцій****

_____

* CIP - Clean in Place (очищення на місці).

** Для деяких контейнерів, наприклад, пластикових контейнерів для очних крапель, не потрібне початкове промивання; дійсно, це може привести до негативного результату, оскільки внаслідок промивання може збільшитися кількість механічних включень. В деяких випадках, наприклад, при процесах "видування-дозування-герметизації", промивання проводити не можна.

*** Якщо обладнання після промивання сушать 70 % спиртом, спирт слід розводити водою тієї самої якості, що й якість води, використовуваної для заключного промивання.

**** Якщо застосовують подальшу стадію видалення пірогенів, припустиме використання *води високоочищеної* за умови відповідного обґрунтування та наявності даних з валідації.

Додаток 1
(обов'язковий)

ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Aqua ad iniectabile

WATER FOR INJECTIONS

H_2O **M. m. 18.02**

Вода для ін'єкцій - вода, яка використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій "in bulk") або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Вода для ін'єкцій "in bulk"

ВИРОБНИЦТВО

Воду для ін'єкцій "in bulk" одержують із води питної або із води очищеної шляхом дистиляції на обладнанні, частини якого, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підхожого металу. Обладнання має бути забезпечене ефективним пристроєм для запобігання захоплення крапель. Необхідне належне утримування і технічне обслуговування обладнання. Першу порцію води, одержану на початку роботи, відкидають, потім дистилят збирають.

Для того, щоб гарантувати належну якість води, застосовують валідовані процедури та моніторинг у процесі виробництва питомої електропровідності та регулярний мікробний контроль.

Для води для ін'єкцій "in bulk" при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 КУО/100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар, не менше 200 мл води для ін'єкцій "in bulk" та інкубацію проводять при температурі від 30° С до 35° С протягом не менше 5 діб. При виробництві води для ін'єкцій "in bulk" в асептичних умовах може виникнути необхідність встановити більш жорсткі межі, що попереджають.

R2A агар

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	до 1000 мл

Установлюють pH середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121° С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- Приготування тест-штамів. Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в таблиці 0169.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в таблиці 0169.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном pH 7.0 або фосфатний буферний розчин pH 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год. або протягом 24 год. при зберіганні при температурі (2 - 8)° С. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин Bacillus subtilis, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підхожий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2 - 8)° С протягом валідованого періоду часу.

- Ростові властивості. Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокулюють чашки із R2A агаром окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в таблиці 0169.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в таблиці 0169.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій і дозволеній до використання серії середовища.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

Мікроорганізм	Приготування тест-штаму	Ростові властивості
Pseudomonas aeruginosa наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30 - 35)° С (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° С < 3 діб
Bacillus subtilis наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30 - 35)° С (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° С < 3 діб

Загальний органічний вуглець (*2.2.44*). Не більше 0.5 мг/л.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підхожого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;

- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питомою електропровідністю менше 1500 мкСм·см$^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою

сталою; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність - не менше 0.1 мкСм·см$^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;

- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см$^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення. Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням приладів для вимірювання електроповідності із каліброваною вимірювальною коміркою, що поміщають поряд із коміркою, яку калібрують, у струмінь води. *Температура вимірювання:* припустиме відхилення ±2° С.

МЕТОДИКА

Етап 1

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

2. Використовуючи дані, наведені в таблиці 0169.-2, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення виміряної температури. Відповідне значення питомої електропровідності є граничним для даної температури.

3. Якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в таблиці 0169.-2, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності перевищує наведене в таблиці 0169.-2, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 0169.-2

Етап 1 - Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)

Температура (°C)	Питома електропровідність (мкСм·см$^{-1}$)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

Етап 2

4. Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підхожий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25 ± 1)° С і, підтримуючи цю температуру, починають ретельно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому

електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря, не перевищуватимуть 0.1 мкСм·см$^{-1}$ протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.

5. Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує 2.1 мкСм·см$^{-1}$. Якщо значення питомої електропровідності більше 2.1 мкСм·см$^{-1}$, продовжують випробування (етап 3).

Етап 3

4. Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25 ± 1)° С. У випробовуваний зразок додають свіжоприготований насичений розчин *калію хлориду Р* (0.3 мл в 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють pH (*2.2.3*) із точністю 0.1.

5. Використовуючи таблицю 0169.-3, із значення pH, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного pH, субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення pH виходить за межі 5.0 - 7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 0169.-3.

Етап 3 - Значення питомої електропровідності для певних значень pH (для зразків урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)

pH	**Питома електропровідність (мкСм·см$^{-1}$)**
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р,* 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р.* Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50° С; через 15 хв. блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із

використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO_3) Р.*

Алюміній *(2.4.17).* Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р.*

Розчин порівняння. Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

Холостий розчин. Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

Бактеріальні ендотоксини (*2.6.14*). Менше 0.25 МО/мл.

Вода для ін'єкцій стерильна

Вода для ін'єкцій стерильна - вода для ін'єкцій "in bulk", розфасована у підхожі контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин.

Вода для ін'єкцій стерильна має бути прозорою та безбарвною.

Кожний контейнер має містити достатню кількість води для ін'єкцій, щоб забезпечити можливість витягання номінального об'єму.

ВИПРОБУВАННЯ

Кислотність або лужність. До 20 мл субстанції додають 0.05 мл *розчину фенолового червоного Р;* якщо розчин забарвлюється у жовтий колір, забарвлення розчину має перейти у червоне при додаванні не більше 0.1 мл *0.01 М розчину натрію гідроксиду.* Якщо розчин забарвлюється у червоний колір, забарвлення розчину має перейти в жовте при додаванні не більше 0.15 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої*.

Питома електропровідність. Не більше 25 мкСм·см$^{-1}$ для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше; не більше 5 мкСм·см$^{-1}$ для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

Вимірювання та калібрування проводять, як зазначено для води для ін'єкцій "in bulk", підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25 ± 1)° С.

Речовини, що окиснюються. Для контейнерів із номінальним об'ємом менше 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р,* доводять до кипіння, додають 0.4 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв.; розчин має залишатися слабко рожевим.

Для контейнерів із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р,* доводять до кипіння, додають 0.2 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабко рожевим.

Хлориди (*2.4.4*). Не більше 0.00005 % (0.5 ppm) для субстанцій в контейнерах із номінальним об'ємом 100 мл або менше.

15 мл субстанції мають витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням суміші 1.5 мл *еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р* і 13.5 мл *води Р.* Опалесценцію одержаних розчинів порівнюють за вертикальною віссю пробірок.

Для субстанцій в контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл проводять таке випробування: до 10 мл субстанції додають 1 мл *кислоти азотної розведеної Р* і 0.2 мл *розчину срібла нітрату Р2;* протягом не менше 15 хв не має бути видимих змін розчину.

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р,* 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р.* Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50° С; через 15 хв. блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату* (*2 ppm NO_3*) *Р.*

Сульфати. До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і 0.1 *шл розчину барію хлориду Р1;* протягом не менше 1 год. не має бути видимих змін розчину.

Алюміній *(2.4.17).* Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р.*

Розчин порівняння. Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

Холостий розчин. Змішують 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р.*

Амонію солі. Для контейнерів із номінальним об'ємом менше 50 мл: не більше 0.00006 % (0.6 ppm); для контейнерів із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

Контейнери із номінальним об'ємом менше 50 мл: до 20 мл субстанції додають 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р;* через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р* до суміші 4 мл *еталонного розчину амонію* (*3 ppm NH_4*) *Р* і 16 мл *води, вільної від аміаку, Р.* Контейнери із номінальним об'ємом, що дорівнює або більше 50 мл: до 20 мл субстанції додають 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р;* через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р* до суміші 4 мл *еталонного розчину амонію (1 ppm NH_4) Р* і 16 мл *води, вільної від аміаку, Р*.

Кальцій і магній. До 100 мл субстанції додають 2 мл *аміачного буферного розчину pH 10.0 Р,* 50 мг *протравного чорного 11 індикаторної суміші Р* і 0.5 мл *0.01 Мрозчину натрію едетату;* з'являється чисте синє забарвлення.

Сухий залишок. 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100° С до 105° С. Маса сухого залишку має бути: не більше 4 мг (0.004 %) для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше, не більше 3 мг (0.003 %) для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

Механічні включення: невидимі частки (*2.9.19*). Субстанція має витримувати випробування А або В на механічні включення: невидимі частки.

Стерильність (*2.6.1*). Субстанція має витримувати випробування на стерильність.

Бактеріальні ендотоксини (*2.6.14*). Менше 0.25 МО/мл.

Додаток 2
(обов'язковий)

ВОДА ВИСОКООЧИЩЕНА

Aqua valde purificata

WATER, HIGHLY PURIFIED

H_2O **M. m. 18.02**

Вода високоочищена призначена для приготування лікарських засобів, коли потрібна вода підвищеної біологічної якості, крім тих випадків, в яких необхідне використання тільки *води для ін'єкцій*.

ВИРОБНИЦТВО

Воду високоочищену одержують із води питної. У цей час у виробництві використовують метод подвійного зворотного осмосу спільно з іншими підхожими методами, наприклад, ультрафільтрацією і деіонізацією.

Необхідне належне утримування та технічне обслуговування системи очищення води.

Для того, щоб гарантувати належну якість води, застосовують валідовані методики та моніторинг у процесі виробництва питомої електропровідності та регулярний мікробний контроль.

Для води високоочищеної при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 КУО/100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар, не менше 200 мл води високоочищеної. Інкубацію проводять при температурі від 30° С до 35° С протягом не менше 5 діб.

R2A агар

Дріжджовий екстракт 0.5 г

Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г

Вода очищена до 1000 мл

Установлюють pH середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121° С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- Приготування тест-штамів. Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в таблиці 1927.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в таблиці 1927.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном pH 7.0 або фосфатний буферний розчин pH 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год. або протягом 24 год. при зберіганні при температурі (2 - 8)° С. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин Bacillus subtilis, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підхожий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2 - 8)° С протягом валідованого періоду часу.

- Ростові властивості. Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокулюють чашки із *R2A агаром* окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в таблиці 1927.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в таблиці 1927.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій та дозволеній до використання серії середовища.

Таблиця 1927.-1 *Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар*

Мікроорганізм	**Приготування тест-штаму**	**Ростові властивості**
Pseudomonas aeruginosa наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30 - 35)° С (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° С < 3 діб
Bacillus subtilis наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульйон (30 - 35)° С (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° С < 3 діб

Загальний органічний вуглець (*2.2.44*). Не більше 0.5 мг/л.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підхожого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;

- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питомою електропровідністю менше 1500 мкСм·см$^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою сталою вимірювальної комірки; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність - не менше 0.1 мкСм·см$^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;

- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см$^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення. Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням приладів для вимірювання електроповідності із каліброваною вимірювальною коміркою, що поміщають поряд із коміркою, яку калібрують, у струмінь води.

Температура вимірювання: припустиме відхилення ±2° С.

МЕТОДИКА

Етап 1

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

2. Використовуючи дані, наведені в таблиці 1927.-2, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення виміряної температури. Відповідне значення питомої електропровідності є граничним для даної температури.

3. Якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в таблиці 1927.-2, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності перевищує наведене в таблиці 1927.-2, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 1927.-2.

Етап 1 - Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)

Температура (°C)	**Питома електропровідність (мкСм·см$^{-1}$)**
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

Етап 2

4. Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підхожий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25 ± 1)° С і, підтримуючи цю температуру, починають ретельно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря, не перевищуватимуть 0.1 мкСм·см$^{-1}$ протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.

5. Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує 2.1 мкСм·см$^{-1}$. Якщо значення питомої електропровідності більше 2.1 мкСм·см$^{-1}$, продовжують випробування (етап 3).

Етап 3

6. Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25 ± 1)° С. У випробовуваний зразок додають свіжоприготований насичений розчин *калію хлориду Р* (0.3 мл в 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють pH (*2.2.3*) із точністю 0.1.

7. Використовуючи таблицю 1927.-3, із значення pH, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного pH, субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення pH виходить за межі 5.0 - 7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 1927.-3

Етап 3 - Граничні значення питомої електропровідності для певних значень pH (для зразків, урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)

pH	**Питома електропровідність (мкСм·см$^{-1}$)**
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р,* 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р.* Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50° С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не

інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO_3) Р.*

Алюміній *(2.4.17).* Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

Розчин порівняння. Змішують 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р,* 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 98 мл *води дистильованої Р.*

Холостий розчин. Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

Бактеріальні ендотоксини (*2.6.14*). Менше 0.25 МО/мл.

МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

Додаток 3
(обов'язковий)

ВОДА ОЧИЩЕНА

Aqua purificata

WATER, PURIFIED

H_2O **M. m. 18.02**

Вода очищена - це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Вода очищена "in bulk"

ВИРОБНИЦТВО

Воду очищену "in bulk" одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном, зворотним осмосом або будь-яким іншим підхожим способом.

Для води очищеної "in bulk" при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення.

Мікробіологічний моніторинг. Протягом виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують кількість мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 100 КУО/мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтр із номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, густе живильне середовище R2A агар. Інкубацію проводять при температурі від 30° С до 35° С протягом не менше 5 діб. Розмір зразка має вибиратися відповідно до очікуваного результату.

R2A агар

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	до 1000 мл

Установлюють pH середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121° С протягом 15 хв.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

- Приготування тест-штамів. Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів або готують їх як зазначено в таблиці 0008.-1. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо, як зазначено в таблиці 0008.-1. Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном pH 7.0 або фосфатний буферний розчин pH 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год або протягом 24 год при зберіганні при температурі (2 - 8)° C. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин Bacillus subtilis, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підхожий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі (2 - 8)° C протягом валідованого періоду часу.

- Ростові властивості. Випробовують кожну серію готового середовища та кожну серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокулюють чашки із R2A агаром окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, зазначених в таблиці 0008.-1. Інкубацію проводять в умовах, зазначених в таблиці 0008.-1. Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту. Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій та дозволеній до використання серії середовища.

Таблиця 0008.-1.

Ростові властивості густого живильного середовища R2A агар

Мікроорганізм	Приготування тест-штаму	Ростові властивості
Pseudomonas aeruginosa наприклад: ATCC 9027 NCIMB 8626 CPI 82.118 NBRC 13275	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30 - 35)° C (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° C < 3 діб
Bacillus subtilis наприклад: ATCC 6633 NCIMB 8054 CPI 52.62 NBRC 3134	соєво-казеїновий агар або соєво-казеїновий бульон (30 - 35)° C (18 - 24) год.	R2A агар < 100 КУО (30 - 35)° C < 3 діб

Вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються.

Визначають вміст загального органічного вуглецю (*2.2.44*): не більше 0.5 мг/л; або проводять випробування "Речовини, що окиснюються" таким чином: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної P,* 0.1 мл *0.02 M розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабко рожевим.

Питома електропровідність. Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

ПРИЛАД

Вимірювальна комірка:

- електроди із підхожого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;

- стала вимірювальної комірки: сталу вимірювальної комірки звичайно встановлює постачальник, потім вона верифікується через певні відтинки часу із використанням сертифікованого розчину порівняння з питомою електропровідністю менше 1500 мкСм·см$^{-1}$ або шляхом порівняння із коміркою із сертифікованою сталою вимірювальної комірки; стала вимірювальної комірки має знаходитися у межах 2 % від встановленого значення, у противному разі має бути проведене повторне калібрування.

Кондуктометр: правильність - не менше 0.1 мкСм·см$^{-1}$ для найменшого значення робочого діапазону.

Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;

- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см$^{-1}$.

Калібрування кондуктометра: калібрування проводиться для кожного діапазону вимірювання, після від'єднання вимірювальної комірки, із використанням сертифікованих прецизійних резисторів або еквівалентних приладів із невизначеністю не більше 0.1 % від сертифікованого значення. Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене із використанням каліброваних приладів для вимірювання електроповідності із вимірювальною коміркою, яку

поміщають поряд із коміркою, що калібрують, у струмінь води. *Температура вимірювання:* припустиме відхилення ±2° С.

МЕТОДИКА

Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в таблиці 0008.-2.

Таблиця 0008.-2.

Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури

Температура (°C)	**Питома електропровідність ($мкСм \cdot см^{-1}$)**
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Для значень температури, що не зазначені в таблиці 0008.-2, розраховують граничне значення питомої електропровідності шляхом інтерполяції між найближчими попереднім і наступним значеннями, наведеними в таблиці.

Важкі метали. Якщо вода очищена "in bulk" витримує вимоги із питомої електропровідності для води для ін'єкцій "in bulk", випробування на важкі метали, як описано нижче, не проводять.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Нітрати. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р,* 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р.* Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50° С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату* (*2 ppm NO_3*) *Р.*

Алюміній (*2.4.17*). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

Випробовуваний розчин. До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р.*

Розчин порівняння. Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

Холостий розчин. Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

Важкі метали (*2.4.8, метод А*). Не більше 0.00001 % (0.1 ppm).

До 200 мл субстанції додають 0.15 мл *0.1 М розчину кислоти азотної* та випарюють у скляній випарювальній чашці на водяній бані до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р,* до якого додають 0.075 мл *0.1 М розчину кислоти азотної.* Холостий розчин готують, використовуючи 0.075 мл *0.1 М розчину кислоти азотної.*

Бактеріальні ендотоксини (*2.6.14*). Менше 0.25 МО/мл, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

МАРКУВАННЯ

Де застосовно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

Вода очищена в контейнерах

Вода очищена в контейнерах - це вода очищена "in bulk", розфасована у підхожі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ВИПРОБУВАННЯ

Вода очищена в контейнерах має витримувати вимоги розділу "Випробування" для води очищеної "in bulk", а також випробування, наведені нижче.

Кислотність або лужність. До 10 мл субстанції, свіжопрокип'яченої та охолодженої у пробірці з боросилікатного скла, додають 0.05 мл *розчину метилового червоного Р;* одержаний розчин не має забарвлюватися у червоний колір.

До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього Р1;* розчин не має забарвлюватися у синій колір.

Речовини, що окиснюються. До 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р,* 0.1 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв.; розчин має залишатися слабко рожевим.

Хлориди. До 10 мл субстанції додають 1 мл *кислоти азотної розведеної Р* і 0.2 мл *розчину срібла нітрату Р2;* протягом не менше 15 хв не має бути видимих змін розчину.

Сульфати. До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і 0.1 *шл розчину барію хлориду Р1;* протягом не менше 1 год не має бути видимих змін розчину.

Амонію солі. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). До 20 мл субстанції додають 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р;* через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням 1 мл *розчину калію тетрайодомеркурату лужного Р* до суміші 4 мл *еталонного розчину амонію (1 ppm NH_4) Р* і 16 мл *води, вільної від аміаку, Р.*

Кальцій і магній. До 100 мл субстанції додають 2 мл *аміачного буферного розчину pH 10.0 Р,* 50 мг *протравного чорного 11 індикаторної суміші Р* і 0.5 мл *0.01 М розчину натрію едетату;* з'являється чисте синє забарвлення.

Сухий залишок. Не більше 0.001 %. 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100° С до 105° С. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг.

Мікробіологічна чистота. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів *(2.6.12):* не більше 10^2 КУО в 1 мл. Визначення проводять, використовуючи соєво-казеїновий агар.

МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. CPMP/QWP/158/01 rev. - EMEA/CVMP/115/01 rev. - Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. - London, May 2002

2. Вода для ін'єкцій // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2011. - С. 385 - 388

3. Вода високоочищена // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2011. - С. 382 - 384

4. Вода очищена // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2011. - С. 389 - 391

5. 01/2009:0169. - Water for Injections // European Pharmacopoeia 7.0.7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. - P. 3219 - 3222

6. 01/2009:1927. - Water, Highly Purified // European Pharmacopoeia 7.0.7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. - P. 3222 - 3224

7. 01/2009:0008. - Water, Purified // European Pharmacopoeia 7.0.7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. - P. 3224 - 3226

8. CPMP/ICH/2887/99 - Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003

9. 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

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2011

11. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005

13. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

14. Очні лікарські засоби // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - С. 322 - 326

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, виробництво, вода високоочищена, вода для ін'єкцій, вода для ін'єкцій стерильна, вода очищена, вода питна, допоміжна речовина, лікарський препарат, очищення/промивання.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 р. N 398)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів
СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (ДП "ДНЦЛЗ")

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: О. Безугла, канд. фарм. наук; **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук; **О. Соловйов,** канд. мед. наук

ВНЕСЕНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N ___

3. Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency):

EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. - Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. - London, 21 June 2006 (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. - Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів. - Лондон, 21 червня 2006)

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. "Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products", London, 21 June 2006

(EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. "Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів", Лондон, 21 червня 2006) [1].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

Загальний технічний документ (Common Technical Document - CTD) [2], прийнятий ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для застосування у людини), вимагає надати у модулі 3 реєстраційного досьє структуровану інформацію щодо лікарських препаратів, у тому числі інформацію стосовно фармацевтичної розробки (п. 3.2.P.2), виробництва (п. 3.2.P.3), специфікацій (п. 3.2.P.5.1), системи контейнер / закупорювальний засіб (п. 3.2.P.7), стабільності (п. 3.2.P.8) тощо.

Порядок реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні також передбачає структуру реєстраційного досьє у форматі загального технічного документа (CTD). В Україні введені в дію настанови з якості, які є методичною основою фармацевтичної розробки лікарських препаратів [3], викладення інформації про виробництво лікарських препаратів [4], розробки специфікацій [5], випробувань стабільності [6] тощо. Поряд з посиланнями на настанови з загальних питань, в CTD наведені посилання на більш специфічні настанови, присвячені окремим видам лікарських форм.

Нормативний документ EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. [1] присвячений фармацевтичній якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів, розробка та стандартизація яких є досить складною науковою проблемою і вимагає специфічних методичних підходів. Тому актуальною проблемою є введення в Україні настанови щодо фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів, гармонізованої з нормативним документом EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. [1]. Належна фармацевтична розробка та належна стандартизація мають сприяти досягненню необхідної якості таких препаратів, яку слід забезпечити на етапі виробництва згідно з правилами GMP [7, 8].

До цієї настанови були внесені окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [9], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТМОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [10];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять","Познаки та скорочення", а також національний додаток "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" [9] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [11]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанови нумерацію структурних елементів і правил документа EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. "Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products" [1]. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладені в розділі "Правила щодо фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів" і в додатках I, II і III, в яких кожен структурний елемент і його номер відповідають таким в настанові EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Номери таблиць та малюнків у цій настанові відповідають номерам таблиць і малюнків в оригінальному нормативному документі;

- посилання на нормативні документи, надані в цій настанові, наведені в розділі "Нормативні посилання" та/або у національному додатку "Бібліографія";

- зміст розділу "Definitions" ("Визначення") викладено в розділі "Терміни та визначення понять"; при цьому терміни наведені за українською абеткою;

- у підрозділі 3 "Правові підстави" замість слів "Директива 2001/83/ЕС зі змінами" вказані правові підстави щодо державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні. У підрозділі 3 також зроблено примітку: "У ЄС правові підстави застосування документа EMEA/CHMP/QWP/49313/200 5 закладені Директивою 2001/83/ЕС та директивами, що її доповнюють, зокрема, Директивою 2003/63/ЕС (див. розділ "Нормативні посилання^{N})";

- у п. 4.2 "Фармацевтична розробка лікарського препарату" додатково для зручності користування дана примітка зі структурою розділу 3.2.P.2 "Pharmaceutical Development" ("Фармацевтична розробка") реєстраційного досьє у форматі CTD із зазначенням номерів і назв пунктів і підпунктів, що наведені в тексті цього документа;

- у п. 4.5 відносно рекомендації звертатися до інших настанов щодо специфікацій замість слів "(наприклад, до настанов ICH)" зазначено: ("Див. Настанову CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) і Настанову ЗАQ11а щодо специфікацій, а також гармонізовану з ними Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності")[N];

- у тексті поряд з посиланням на настанови ICH додатково зроблено посилання та гармонізовані настанови МОЗ України, поряд з посиланням на Європейську Фармакопею зроблено посилання та гармонізовану з нею Державну Фармакопею України, поряд з посиланням на стандарти ISO додатково зроблено посилання та гармонізовані з ними стандарти ДСТУ ISO. Бібліографічний опис документів за зазначеними темами наведено в розділі "Нормативні посилання" та/або в національному додатку "Бібліографія". Тому у тексті додатково вказано: (див. розділ "Нормативні посилання" та/або національний додаток "Бібліографія");

- у додатку І замість посилання на застарілу версію настанови CPMP/EWP/4151/OO "Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)" зазначена чинна актуалізована версія цього документа CPMP/EWP/4151/OO Rev. 1 зі зміненою назвою;

- у додатку І у рекомендації, що слід звертатися до документів CPMP/EWP/239/95 "Note for Guidance on clinical requirements for locally applied locally acting products containing known constituents" та CPMP/EWP/QWP/1401/98 "Note for Guidance on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" додатково зазначена Настанова 42-7.1:2005 "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності[N], що введена МОЗ України. Крім того, замість посилання на застарілу версію настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 зазначена чинна актуалізована версія цього документа CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" (London, 20 January 2010);

- при згадуванні в тексті нормативних документів, прийнятих в ЄС, у виносках у кінці сторінки додатково рекомендували дивитись розділ "Нормативні посилання" та користуватися цими документами до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів;

- у цій настанові відповідно до контексту замінені наступні слова: "заявка на отримання торгової ліцензії" ("marketing authorization application") - на "реєстраційне досьє" (підрозділ 2); "в кожній державі ЄС" - на "Україна" (додаток II); "лідер бренд" ("brand leader") - на "інноваційний препарат" (додаток II);

- при необхідності, у тексті поряд зі словами "інформація для споживачів та медичних працівників" або "коротка характеристика лікарського препарату" зазначено "інструкція для медичного застосування[N]" (крім довідкового додатка III), оскільки в Україні до цього документа включають таку саму інформацію;

- інші незначні доповнення виділені іншим шрифтом та літерою[N].

Ця настанова має наступні технічні відхилення:

- Додаток III викладено як довідковий, оскільки його положення є обов'язковим тільки в ЄС. В виносці в кінці сторінки додатково зазначено:

"Див. розділ "Нормативні посилання". Рекомендується дотримуватись "основних вимог" до пристроїв, зазначених у додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС до введення в дію в Україні нормативних документів або регламентів, що будуть містити такі вимоги".

Ця настанова придатна для застосування при фармацевтичній розробці, стандартизації, дослідженнях та виробництві препаратів для інгаляції і назальних препаратів для людини, для розробки відповідної реєстраційної та виробничої документації, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. "Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products" [1], а також у відповідні монографії Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України стосовно лікарських засобів для інгаляції, аеродинамічного визначення дрібнодисперсних часток та назальних лікарських засобів [12 - 14].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо фармацевтичної якості лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів для людини.

Ця настанова застосовна до препаратів для інгаляції та назальних препаратів, що розробляють, реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або імпортують до України.

Ця настанова поширюється на фармацевтичну розробку, дослідження та стандартизацію лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів для людини, а також підготовку та експертизу реєстраційного досьє в форматі CTD.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, стандартизацією, дослідженням, підготовкою реєстраційного досьє в форматі CTD та подачею заявок на реєстрацію, а також виробництвом препаратів для інгаляції та назальних препаратів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експертним та регуляторним органам у питаннях фармацевтичної оцінки реєстраційного досьє в форматі CTD при реєстрації (перереєстрації) лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів, проведенні аудиту та інспектування на відповідність GMP.

Ця настанова придатна для застосування при фармацевтичній розробці, стандартизації, дослідженнях та виробництві препаратів для інгаляції і назальних препаратів для людини, для розробки відповідної реєстраційної та виробничої документації, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

В цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 02.2008 р.

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

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів.

Настанова 42-7.1:2005 Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

ДСТУ ISO 2768-1:2001 Основні допуски. Частина 1. Допуски на лінійні та кутові розміри без спеціального позначення допусків.

ДСТУ ISO 2768-2:2001 Основні допуски. Частина 2. Допуски геометричні для елементів без спеціального позначення допусків.

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

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

The United States Pharmacopeia. 33 ed. (NF 28). - Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.

(Фармакопея Сполучених Штатів Америки. 33 вид. (NF 25). - Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.).

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. - ICH Harmonised Tripartite Guideline. - Brussels, February 6 - 7, 2002.

(Загальний технічний документ для реєстрації лікарських засобів для людини. - Гармонізована трибічна настанова ICH. - Брюсель, 6 - 7 лютого 2002).

Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medicinal devices // Official Journal of the European Communities. - OJ 169, 12.7.1997. - P. 1 - 43

(Директива 93/42/ЕЕС Ради ЄС від 14 червня 1993 р. стосовно виробів медичного призначення // Official Journal of the European Communities. - OJ 169, 12.7.97. - С. 1 - 43)

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 // Official Journal of the European Communities. - L 311, 28.11.2001. - P. 67 - 128

(Директива 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 р. щодо зведення законів Співтовариства стосовно лікарських препаратів для людини // Official Journal of the European Communities. - L 311, 28.11.2001. - С. 67 - 128)

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. Annex I: Analytical, Pharmacotoxilogical and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products // Official Journal of the European Union. - N L 159 of 27.6.2003. - P. 46 - 94

(Директива Комісії 2003/63/ЕС від 25 червня 2003, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС стосовно правил Співтовариства щодо лікарських засобів для людини. Додаток I: Аналітичні, фармакотоксикологічні та клінічні стандарти й протоколи стосовно випробувань лікарських засобів // Official Journal of the European Union. - N L 159 of 27.6.2003. - С. 46 - 94)

CPMP/EWP/239/95 final Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents, 1996

(CPMP/EWP/239/95 final Настанова щодо клінічних вимог до препаратів, що застосовують місцево й діють місцево та містять відомі компоненти, 1996)

CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000

(CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) Настанова щодо специфікацій: методики випробувань і критерії прийнятності для нових лікарських речовин і нових лікарських препаратів: хімічні речовини, 2000)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - V. 3A. -Guidelines. - Medicinal Products for Human Use. Quality and Biotechnology. -3AQ11a. - Specifications and Control Tests on the Finished Product

(Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. - Т. 3А. - Настанови. Лікарські препарати для застосування у людини. Якість і біотехнологія. - 3AQ11a. - Специфікації та контрольні випробування готового препарату)

CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3A (R2)) Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances, October 2006

(CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3A (R2)) Настанова щодо випробувань на домішки: Домішки в нових лікарських речовинах, жовтень 2006)

CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3B (R2)) Note for Guidance on Impurities in New Drug Products, June 2006

(CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3B (R2)) Настанова щодо домішок в нових лікарських препаратах, червень 2006)

CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr Guideline on the Investigation of Bioequivalence, London, 20 January 2010

(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr Настанова щодо дослідження біоеквівалентності, Лондон, 20 січня 2010)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - V. 3B. -Notice to Applicants. - Guidelines. - Medicinal Products for Human Use. - Safety, Environment and Information. - Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use. - July 2003 (CPMP/463/00)

(Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. - Т. 3В. - Вказівки для заявників. - Настанови. - Лікарські препарати для застосування у людини. - Безпека, навколишнє середовище та інформація. - Допоміжні речовини в маркуванні та листку-вкладиші на лікарські препарати для застосування у людини. - липень 2003 (CPMP/463/00))

CPMP/EWP/4151/00Rev. I Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CODP) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents, London, 22 January 2009

(CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 Настанова щодо вимог до клінічної документації стосовно оральних препаратів для інгаляції (ОПІ), включаючи вимоги щодо доказу терапевтичної еквівалентності двох препаратів для інгаляції, використовуваних при лікуванні астми та хронічної обструктивної хвороби легенів (ХОХЛ) у дорослих, а також використовуваних при лікуванні астми у дітей та підлітків, Лондон, 22 січня 2009)

ISO 2768-1:1989 General tolerances - Part 1: Tolerances for linear and angular dimensions without individual tolerance indications

(ISO 2768-1:1989 Допуски загальні - Частина 1: Допуски на лінійні та кутові розміри без вказівки допусків на окремі розміри)

ISO 2768-2:1989 General tolerances - Part 2: Geometrical tolerances for features without individual tolerance indications

(ISO 2768-2:1989 Допуски загальні - Частина 2: Геометричні допуски для деталей без вказівки допусків на окремі розміри)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1] (див. національний додаток "Бібліографія")[N].

Активація (*activation*)

Приведення в дію пристрою доставки лікарського препарату.

Відміряна доза (*metered dose*)

Кількість лікарської речовини, що міститься в дозувальній камері пристрою доставки.

Геометричне стандартне відхилення - ***GSD*** (*geometric standard deviation - GSD*)

Розраховують за допомогою графіка сумарного процентного вмісту маси часток як відношення маси часток з діаметром менше гранично допустимого по відношенню до маси часток з діаметром більше гранично допустимого за рівнянням:

$$(D84{,}13\ \% / D15{,}87\ \%)^{1/2}$$

Доза (*dose*)

Кількість лікарської речовини, що має бути прийнята за один раз, вказана в інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)[N]; також це число розпилень, необхідних для доставки такої кількості лікарської речовини. Одна доза може складатися з декількох розпилень.

Доза, що доставляється (*delivered dose*)

Кількість лікарської речовини, що отримує споживач у розрахунку на одну дозу, без урахування кількості лікарської речовини, що осіла на пристрої доставки.

Дозований інгалятор не під тиском (*non-pressurised metered dose inhaler*).

Портативний пристрій доставки для інгаляцій, що містить водний розчин, суспензію або емульсію, за допомогою якого доставляють одну дозу шляхом одного або декількох розпилень.

Дозований інгалятор під тиском (*pressurised metered dose inhaler*).

Препарат для інгаляції у пристрої для доставки під тиском, що містить один або декілька пропелентів.

Дозований назальний спрей не під тиском (*non-pressurised metered dose nasal spray*).

Портативний пристрій доставки для назального введення, що містить водний розчин, суспензію або емульсію, за допомогою якого доставляють одну дозу шляхом одного або декількох розпилень.

Дозований назальний спрей під тиском (*pressurised metered dose nasal spray*).

Препарат для назального введення в пристрої для доставки під тиском, що містить один або декілька пропелентів.

Зазначення в маркуванні (*label claim*).

Кількість лікарської речовини (як правило, на одне розпилення), зазначена в маркуванні препарату.

Інгалятор дозованих сухих порошків (*dry powder inhaler, pre-metered*).

Препарат для інгаляції, що містить заздалегідь відміряні дози, як правило, в капсулах або у блістерній упаковці.

Інгалятор-розпилювач (*nebuliser*).

Прилад, що використовується для безперервного розпилення рідин для інгаляції.

Інгалятор сухих порошків з пристроєм дозування (*dry powder inhaler, device-metered*).

Препарат для інгаляції, що містить резервуар з порошком і забезпечений пристроєм для дозування; дозування здійснюється за допомогою окремих розпилень.

Індекс терапевтичної дії (*therapeutic index*).

Співвідношення дози, що приводить до токсичних ефектів, і дози, необхідної для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Кількість дрібнодисперсних часток (*fine particle mass*).

Кількість лікарської речовини в препараті для інгаляції, яка, зазвичай, повинна мати такий розмір частинок, при якому вважається, що вона здатна проникати в легені під час інгаляції (приблизно 5 мкм або менше), у розрахунку на одне розпилення або на одну дозу.

Мінімальна доза, що доставляється (*minimum delivered dose*).

Найменша рекомендована доза відповідно до інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)[N], виражена як доза, що доставляється.

Назальний препарат (*nasalproduct*).

Лікарський препарат (включаючи пристрій доставки, при необхідності), що призначений для введення у порожнину носа та/або глотки. Дія може бути місцевою або системною.

Планована доза, що доставляється (*target delivered dose*).

Кількість лікарської речовини, що очікується до виходу з пристрою при числі розпилень, необхідних для видачі дози.

Планована кількість, що доставляється (*target delivery amount*).

Кількість лікарської речовини, що очікується до виходу з пристрою доставки (тобто, без урахування кількості речовини, що осідає на пристрої або розпилювачі) при одному розпиленні.

Препарат для інгаляції (*inhalation product*).

Лікарський препарат (включаючи пристрій доставки, при необхідності), що призначений для введення в дихальні шляхи. Дія може бути місцевою або системною.

Препарат для розпилення (*product for nebulisation*).

Рідкий препарат для інгаляції, застосовуваний за допомогою інгаляторів-розпилювачів, що випускаються в промисловому масштабі.

Пристрій доставки (*delivery device*).

Сукупність компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб, що служить для доставки ліків у дихальні шляхи (препарат для інгаляції) або в порожнину носа та/або глотки (назальний препарат).

Речовини, що виділяються (*leachables*).

Сполуки, що можуть виділятися із системи контейнер / закупорювальний засіб в препарат за звичайних умов зберігання і застосування.

Речовини, що екстрагуються (*extractables*).

Сполуки, що можуть екстрагуватися з системи контейнер / закупорювальний засіб в стресових умовах.

Розпилення (*actuation*).

Вихід ліків з пристрою доставки за допомогою однієї активації (наприклад, механічного впливу або вдиху).

Середній аеродинамічний діаметр маси - MMAD (*mass median aerodynamic diameter - MMAD*).

Діаметр сфери однакової густини, що має таку ж граничну швидкість осадження, як частка, що розглядається; отримують за допомогою графіка сумарного процентного вмісту кількості часток з діаметром менше, ніж зазначений гранично допустимий діаметр, по відношенню до кількості часток з діаметром більше гранично допустимого за допомогою визначення діаметру при співвідношенні їх кількості 50,00 %.

Система контейнер / закупорювальний засіб (*container closure system*)

Сукупність компонентів пакования, що вміщує і захищає лікарську форму. Система контейнер / закупорювальний засіб може служити пристроєм доставки.

Спрей (*spray*)

Див. розпилення (*actuation*).

Часовий інтервал дозування (*dosing interval*)

Рекомендований відрізок часу між прийомами доз, що вказаний в інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування).

Частина дози, що осіла на розпилювачі (*ex-actuator*)

Кількість лікарської речовини, що осіла на розпилювачі та не включається до дози.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	- Європейський Союз
ПТФЕ	- політетрафторетилен
CHMP	- Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських засобів для людини)
CTD	- Common Technical Document (загальний технічний документ)
EMEA	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
EWP	- Efficacy Working Party (робоча група з ефективності)
GSD	- Geometric Standard Deviation (геометричне стандартне відхилення)
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)
ISO	- International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
MMAD	- Mass Median Aerodynamic Diameter (середній аеродинамічний діаметр маси)
MOC	- micro-orifice collector (збірник с мікроотворами)
QWP	- Quality Working Party (робоча група з якості)

ПРАВИЛА ЩОДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ ТА НАЗАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

1. ВСТУП

Цей нормативний документ застосовний до лікарських препаратів для людини, призначених для доставки лікарської речовини в легені або на слизову оболонку носа з метою виявлення місцевого або системного ефекту. У документі описані в загальних рисах передбачувані аспекти якості лікарських препаратів, призначених для розміщення на ринку, однак викладені тут загальні принципи слід також враховувати стосовно препаратів, використовуваних при клінічних випробуваннях. Не передбачається, що всі описані випробування слід проводити щодо всіх серій для клінічних випробувань. Однак для оцінки препарату, пропонованого для розміщення на ринку, необхідна всебічна характеристика лікарської речовини і серій лікарського препарату, що використовуються при основних клінічних випробуваннях.

У даному документі обговорені тільки ті аспекти якості, що є специфічними для препаратів для інгаляцій і назальних препаратів, хоча також звернуто увагу на необхідність дослідження безпеки (наприклад, стосовно допоміжних речовин і речовин, що виділяються). Додаткові аспекти якості (наприклад, домішки, валідація процесу, випробування стабільності, специфікації), а також питання

безпеки і ефективності описані в інших нормативних документах, включаючи настанови ICH та/або настанови МОЗ України (див. розділ "Нормативні посилання" та/або національний додаток "Бібліографія")[N].

Докладні вказівки щодо планування досліджень з фармацевтичної розробки (наприклад, дослідження щодо першого застосування) та аналітичні методики, застосовувані переважно до препаратів для інгаляції і назальних препаратів (наприклад, аналіз на каскадному імпакторі), не надані. Деяку інформацію з цих питань можна знайти в інших публікаціях (наприклад, у Фармакопеї США, Європейській Фармакопеї та/або Державній Фармакопеї України[N], стандартах ISO та/або ДСТУ ISO[N]) (див. розділ "Нормативні посилання" та/або національний додаток "Бібліографія")[N]. Також вважається, що велике різноманіття препаратів для інгаляції і назальних препаратів щодо складу і характеристик пристроїв доставки робить необхідною деяку гнучкість у методології випробувань.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Цей документ призначений для складання нових реєстраційних досьє (у тому числі досьє щодо препаратів-генериків); в ньому не описані передбачувані аспекти якості у разі змін, що вносять в існуючі препарати для інгаляції та назальні препарати. Однак, загальні принципи, викладені тут, слід також враховувати при внесенні змін в існуючі препарати.

Цей документ розроблений стосовно препаратів, що містять лікарські речовини, отримані шляхом синтезу або напівсинтезу. Однак, загальні принципи, викладені у цій настанові, слід брати до уваги стосовно й інших препаратів для інгаляції та назальних препаратів.

У цьому документі розглянуті препарати для введення лікарської речовини в легені, такі як дозовані інгалятори під тиском, інгалятори сухих порошків, препарати для розпилення і дозовані інгалятори не під тиском, а також дозовані назальні спреї під тиском, назальні порошки та назальні рідини. Не розглядаються інгаляційні засоби для анестезії, а також назальні мазі, креми і гелі.

3. ПРАВОВІ ПІДСТАВИ

Закон України "Про лікарські засоби", чинні постанови Кабінету Міністрів України щодо порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів та чинні накази МОЗ України, зареєстровані в Міністерстві юстиції України, що регламентують порядок проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення[N].

Примітка. У ЄС правові підстави застосування документа EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 закладені Директивою 2001/83/ЕС та директивами, що її доповнюють, зокрема, Директивою 2003/63/ЕС (див. розділ "Нормативні[N] посилання").

4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

4.1 Специфікація на лікарську речовину

Для всіх препаратів для інгаляції і назальних препаратів, що містять лікарську речовину, яка не перебуває в розчиненому вигляді в будь-який момент під час виробництва препарату, зберігання або застосування, специфікація на лікарську речовину має містити тест по визначенню розміру часток і межі. Слід використовувати валідований метод визначення розміру часток (наприклад, лазерна дифрактометрія) та критерії прийнятності для різних точок у всьому діапазоні розподілу часток за розмірами.

Критерії прийнятності мають забезпечувати постійний розподіл часток за розмірами у відсотках до загального числа частинок в даних діапазонах розмірів. Мають бути чітко визначені межі для середнього, найбільшого та/або найменшого розміру часток. Межі прийнятності мають бути засновані на спостережуваному діапазоні варіювання з урахуванням розподілу часток за розмірами для тих серій, для яких встановлені прийнятні функціональні характеристики в дослідах *in vivo,* а також беручи до уваги призначення препарату. Також можуть бути враховані можливості процесу і дані зі стабільності за умови, що запропоновані критерії прийнятності відповідним чином кваліфіковані.

Якщо пропонуються альтернативні джерела лікарської речовини, доказ еквівалентності має включати відповідну характеристику фізичних властивостей і дослідження функціональних характеристик в дослідах *in vitro* (див. також п. "Фармацевтична розробка лікарського препарату").

4.2 Фармацевтична розробка лікарського препарату

Дослідження з фармацевтичної розробки проводять для встановлення того, що лікарська форма, склад, виробничий процес, система контейнер / закупорювальний засіб, мікробіологічні характеристики та інструкції для застосування є належними, а результатом є препарат з прийнятними функціональними характеристиками.

Як правило, передбачається, що ці випробування при розробці мають бути проведені стосовно більш ніж однієї серії таким чином, щоб врахувати варіабельність від серії до серії. Для препаратів з одним дозуванням (силою дії) і однією системою контейнер / закупорювальний засіб досить випробувань двох серій. Для препаратів, упакованих за допомогою такої системи контейнер / закупорювальний засіб, що одночасно служить як пристрій доставки, дослідження, які стосуються доставки препарату, також мають бути проведені більш ніж на одній серії компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб. У випадку декількох дозувань (сил дії) і декількох розмірів упаковки може бути використаний брекетинг або план побудови матриць, щоб обмежити кількість необхідних випробовуваних зразків. Слід надати обґрунтування.

Мають бути представлені достатні дані, щоб обґрунтувати пропоновані специфікації або щоб надати достатню гарантію того, що функціональні характеристики, які не будуть випробовувати при рутинному контролі (наприклад, кількість перших доз, що відкидають, і контроль спорожнення) були досліджені в достатній мірі. Немає необхідності випробовувати всі серії, використовувані при клінічних випробуваннях, проте серії, застосовані при основних клінічних дослідженнях, мають бути охарактеризовані в достатній мірі, щоб обґрунтувати специфікації на лікарський препарат.

Якщо описані випробування не були проведені внаслідок особливої природи препарату або через гарантії встановлення параметра за допомогою інших способів, слід представити обґрунтування відмови від випробувань.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD інформацію щодо фармацевтичної розробки лікарського препарату наводять у розділі 3.2.P.2 "Pharmaceutical Development" ("Фармацевтична розробка"), який складається з таких пунктів і підпунктів:

3.2.P.2.1 "Components of the Drug Product" ("Компоненти лікарського препарату"):

3.2.P.2.1.1 "Drug Substance" ("Лікарська речовина");

3.2.P.2.1.2 "Excipients" ("Допоміжні речовини");

3.2.P.2.2 "Drug Product" ("Лікарський препарат"):

3.2.P.2.2.1 "Formulation Development" ("Розробка складу");

3.2.P.2.2.2 "Overages" ("Надлишки");

3.2.P.2.2.3 "Physicochemical and Biological Properties" ("Фізико-хімічні та біологічні властивості");

3.2.P.2.3 "Manufacturing Process Development" ("Розробка виробничого процесу");

3.2.P.2.4 "Container Closure System" ("Система контейнер / закупорювальний засіб");

3.2.P.2.5 "Microbiological Attributes" ("Мікробіологічні характеристики");

3.2.P.2.6 "Compatibility" ("Сумісність").[141]

4.2.1 Препарати для інгаляції

Для характеристики препаратів для інгаляції, як правило, слід проводити випробування, зазначені в таблиці 4.2.1. Не всі випробування необхідні для усіх видів препаратів для інгаляції, як зазначено в таблиці 4.2.1. Однак, які випробування з розробки слід проводити у відношенні якого препарату залежить від інструкцій щодо застосування, наведених у маркуванні (наприклад, тест на струшування для певних інгаляторів сухих порошків). Більш того, залежно від робочих характеристик пристрою доставки можуть знадобитися додаткові дослідження стосовно функціональних характеристик лікарського препарату.

Щодо додаткової інформації про випробування при фармацевтичній розробці препаратів-генериків див. додаток I.

Щодо додаткової інформації про взаємозв'язок випробувань при фармацевтичній розробці та інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)[N] див. додатокII.

Таблиця 4.2.1 - Дослідження з фармацевтичної розробки стосовно препаратів для інгаляції

Дослідження з фармацевтичної розробки	Дозовані інгалятори під тиском	Інгалятори сухих порошків		Препарати для розпилювання		Дозовані інгалятори не під тиском
		З пристроєм дозування	Дозовані	Однодозові	Багатодозові	
1	2	3	4	5	6	7
(a) Фізичні властивості	Так*	Так	Так	Так*	Так*	Так*
(b) Обґрунтування мінімального наповнення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Речовини, що	Так	Ні	Ні	Так	Так	Так

екстрагуються/ виділяються						
(d) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток залежно від швидкості потоку	Ні	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(f) Кількість дрібнодисперсних часток з використанням спейсеру	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(g) Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(h) Розподіл часток/ крапель за розміром	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(i) Осадження на розпилювачі/насадці	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(j) Ступінь доставки ліків и загальна кількість доставлених ліків	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Ні
(k) Вимоги до струшування	Так*	Ні	Ні	Так*	Так*	Так*
(l, m) Вимоги до першого використання контейнера та використання після перерви	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
(n) Вимоги до очищення	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(o) Функціонування при низькій температурі	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(p) Функціонування при зміні температур	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
(q) Вплив вологості навколишнього середовища	Так	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(r) Стійкість	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(s) Розробка пристрою доставки	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(t) Ефективність консервантів	Ні	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**
(u) Сумісність	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Ні

_____
* Для суспензій.
** Якщо є консервант.

4.2.1.1 Фізичні властивості (CTD 3.2.P.2.1.1 та 3.2.P.2.1.2)

Фізичні властивості, такі як розчинність, розмір часток, форма, густина, шорсткість, заряд і кристалічність лікарської речовини та/або допоміжних речовин, можуть впливати на однорідність і відтворюваність готового препарату. Дослідження з розробки мають включати фізичну характеристику лікарської речовини і допоміжних речовин з точки зору впливу фізичних властивостей на функціональні характеристики препарату.

Якщо необхідно, слід оцінити вплив попередньої обробки речовини (наприклад, мікронізації) на фізичні властивості.

4.2.1.2 Обґрунтування мінімального наповнення (CTD 3.2.P.2.2.2)

Для дозованих інгаляторів і інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування має бути проведене дослідження для доказу того, що мінімальне наповнення окремого контейнера, яке визначено процесом виробництва лікарського препарату, є достатнім, щоб забезпечити вказану на етикетці кількість розпилень. Кінцеві дози (такі, як зазначено в маркуванні) мають задовольняти вимогам специфікації на лікарський препарат в межах, встановлених для однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток.

Для інгаляторів дозованих сухих порошків і препаратів для розпилення критерії прийнятності для об'єму та/або маси наповнення мають бути обґрунтовані стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток.

4.2.1.3 Речовини, що екстрагуються/виділяються (CTD 3.2.P.2.4)

Для не описаних у фармакопеї пластикових і гумових компонентів контейнерів і закупорювальних засобів, що контактують з лікарським препаратом при зберіганні (наприклад, клапани), слід провести дослідження для визначення профілю речовин, що екстрагуються. Необхідно представити докладні відомості про план дослідження та його обґрунтування (наприклад, використовувані розчинники, температура, час зберігання), а також результати. Слід визначити, чи є які-небудь речовини, що екстрагуються, також речовинами, що виділяються, присутніми в препараті в кінці терміну зберігання препарату або на момент досягнення точки рівноваги, якщо вона досягається раніше. Профіль речовин, що виділяються, слід встановити також для фармакопейних пластикових і гумових компонентів контейнера і закупорювального засобу.

Слід спробувати ідентифікувати сполуки, які є речовинами, що виділяються, а також провести оцінку безпеки згідно з адекватно встановленими граничними значеннями для безпеки. Слід включити перехресні посилання на дані, наведені в модулі 4 ("Безпека").

Залежно від рівнів вмісту і видів виявлених сполук слід представити обґрунтування включення випробування на речовини, що виділяються, і меж їх вмісту в специфікацію на лікарський препарат. Якщо можливо встановити кореляцію між профілями речовин, що екстрагуються і виділяються, контроль речовин, що виділяються, може бути виконаний за допомогою випробування стосовно речовин, що екстрагуються, і меж їх вмісту або для компонентів, або для вихідних матеріалів, якщо показана кореляція між їх рівнями у вихідних матеріалах і компонентах. Якщо вид і рівень вмісту виявлених речовин, що виділяються, не мають відношення до безпеки, рутинний контроль речовин, що виділяються, не є необхідним.

4.2.1.4 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера (*CTD 3.2.P.2.4*)

Має бути проведено дослідження для доказу постійності мінімальної дози, що доставляється (наприклад, при одному або декількох розпиленнях) і кількості дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера від першої дози (після доз, що відкидаються відповідно до інструкцій щодо першого використання) до останньої дози, зазначеної в маркуванні. Контейнери слід використовувати і випробовувати відповідно до інформації для пацієнта (інструкції для медичного застосування) щодо положення при зберіганні та вимог до очистки, а також щодо мінімального інтервалу між дозами. Як правило, передбачається, що мають бути випробувані, щонайменше, 10 доз на початку, в середині і в кінці процесу спорожнення контейнера.

Отримані дози мають перебувати у встановлених в специфікації на лікарський препарат межах стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток. Результати, що не відповідають вимогам, слід пояснити.

Дози, отримані між останньою дозою, вказаною на етикетці, та останньою дозою, що спустошує контейнер, також мають бути випробувані стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток; якщо необхідно, слід надати інформацію щодо профілю зменшення. Мають бути досліджені, щонайменше, по три контейнери з двох різних серій. Це дослідження не потрібне, якщо контейнер забезпечений механізмом, що замикає пристрій та запобігає дозуванню після видачі кількості доз, зазначених у маркуванні.

4.2.1.5 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток в діапазоні швидкості потоку, що залежить від пацієнта (*CTD 3.2.P.2.4*)

Має бути проведено дослідження для доказу постійності мінімальної дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток у діапазоні швидкостей потоку (через пристрій доставки), які досягаються пацієнтами передбачуваної групи, при постійному обсязі. Діапазон швидкостей потоку має бути обґрунтований за допомогою клінічних випробувань або опублікованих даних для такого ж пристрою доставки. Необхідно дослідити мінімальну (наприклад, 10-й процентиль), середню та максимальну (наприклад, 90-й процентиль) очікувану швидкість.

Залежно від результатів даного дослідження (наприклад, якщо мі-мінімальна швидкість потоку не призводить до отримання прийнятної дози) слід вирішити питання про надання медичним працівникам інформації про вплив швидкості потоку на функціональні характеристики препарату.

4.2.1.6 Кількість дрібнодисперсних часток з використанням спейсера / розширювальної камери (*CTD 3.2.P.2.4*)

Щодо препаратів для інгаляції, які застосовують зі спейсером або з розширювальною камерою, слід провести дослідження, щоб визначити, чи змінюється при використанні спейсера або розширювальної

камери кількість дрібнодисперсних часток. Якщо в інструкції з використання спейсера або розширювальної камери міститься графік очищення (наприклад, щотижнева очистка), кількість дрібнодисперсних часток слід визначати до і після очищення спейсера або розширювальної камери відповідно до інструкції, передбаченої для цього пристрою. Тест щодо визначення дрібнодисперсних часток, використовуваний для рутинних випробувань препарату, може бути змінений для імітування дій пацієнта зі спейсером або розширювальною камерою (наприклад, 2 секунди затримки, попеременний вдих і видих).

Будь-які відмінності в кількості дрібнодисперсних часток слід оцінити з точки зору клінічної значущості з підтвердженням за допомогою клінічних даних, отриманих при використанні спейсера або розширювальної камери. Див. також регіональний додаток III: Пристрої, у тому числі спейсери та розширювальні камери (тільки для ЄС).

4.2.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі (CTD 3.2.P.2.4)

Кількість дрібнодисперсних часток слід визначати при рутинному контролі, використовуючи мінімальну рекомендовану дозу, якщо це технічно можливо. Якщо в специфікацію на лікарський препарат включений тест щодо визначення кількості дрібнодисперсних часток з використанням розміру проби більше, ніж мінімальна рекомендована доза, необхідно провести дослідження, щоб довести, що розмір проби, використовуваний для рутинних випробувань, забезпечує результати, еквівалентні тим, що отримують при використанні мінімальної рекомендованої дози. Необхідно представити обґрунтування у разі виключення цього тесту (наприклад, для препаратів з маленькою дозою), а також у разі нееквівалентних результатів.

Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі слід визначати згідно з методом, наведеним у специфікації на лікарський препарат, який модифікують тільки в тому випадку, коли необхідно адаптувати зменшений розмір проби. Є прийнятною стадія об'єднання перед аналізом. Вибір стадій об'єднання слід обґрунтувати. Якщо дослідження є нездійсненним належним чином через чутливість аналітичного методу, слід надати дані, що підтверджують таку заяву.

Отримані результати необхідно порівняти з результатами визначення кількості дрібнодисперсних часток, отриманими за допомогою немодифікованого методу визначення кількості дрібнодисперсних часток для тих самих серій. Будь-які відмінності слід оцінити з точки зору їх значущості.

4.2.1.8 Розподіл часток/крапель за розміром (CTD 3.2.P.2.4)

Щоб мати можливість оцінити повний профіль препарату, застосовуваного при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні дослідження та/або порівняльне дослідження біодоступності), мають бути представлені дані щодо розподілу часток за розміром на окремому рівні. Ці дані мають бути представлені для серій, використовуваних при цих дослідженнях *in vivo,* а також для серій, репрезентативних для процесу серійного промислового виробництва.

З використанням багаторівневого імпактора або імпінджера слід визначити масу препарату на кожному рівні і загальну масу, що минула даний рівень, що переважніше, ніж відсоток від випущеної дози (або інший похідний параметр), оскільки при цьому може не виявлятися варіабельність дози, що доставляється. Як правило, слід представити діаграму відношення загального процентного вмісту часток з діаметром, який менше гранично допустимого, до вмісту часток більше гранично допустимого діаметра. Виходячи з цього, можна визначити середній аеродинамічний діаметр маси (MMAD) і геометричне стандартне відхилення (GSD), якщо необхідно (у разі нормального логарифмічного розподілу). Слід враховувати узгоджений баланс мас.

Якщо пропонується ряд з різною силою дії, слід розглянути пропорційність кількості дрібнодисперсних часток та часток з іншими розмірами (наприклад, кількості, що осіла на порту для вводу проб імпактора).

У разі розчинів для розпилення випробування щодо розподілу крапель за розмірами може бути проведено за допомогою інших методів (наприклад, лазерна дифрактометрія).

4.2.1.9 Осадження на розпилювачі/насадці (CTD 3.2.P.2.4)

Слід визначити кількість препарату, що осіла на розпилювачі або насадці, а також, якщо необхідно, довести, що вона постійна при будь-якому поправочному коефіцієнті, використовуваному для підтвердження заявленої дози, яка видається клапанним пристроєм (або дози без кількості лікарської речовини, що осіла на пристрої доставки).

4.2.1.10 Ступінь доставки ліків та загальна кількість ліків, що доставляється (*CTD 3.2.P.2.4*)

Щоб мати можливість оцінити повний профіль доставки препарату, застосовуваного при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні випробування та/або порівняльні), для серій, використовуваних при цих випробуваннях, мають бути представлені результати дослідження ступеня доставки ліків, а також загальної кількості доставлених ліків (тобто, загальної дози, що доставлена пацієнту). Слід застосовувати валідований метод (наприклад, імітатор вдиху). Аерозоль слід отримувати з використанням розпилювальної (их) системи (систем) і параметрів, що застосовуються при дослідженнях *in vivo.*

4.2.1.11 Вимоги до струшування (CTD 3.2.P.2.4)

Для препаратів, що потребують струшування перед застосуванням (відповідно до інструкції для застосування), необхідно провести дослідження для доказу того, що вказівки щодо струшування, надані споживачеві, є адекватними. За допомогою дослідження однорідності дози, що доставляється, слід перевірити здатність надмірного струшування приводити до утворення піни і неточного дозування.

4.2.1.12 Перше використання контейнера (CTD 3.2.P.2.4)

Слід провести дослідження, щоб підтвердити кількість рекомендованих у маркуванні розпилень, які мають бути відкинуті (початкові дози, що відкидають) перед тим, як споживач буде застосовувати препарат перший раз. Перед початком дослідження контейнери слід зберігати в різних положеннях, щоб визначити вплив положення. Слід вказати і обґрунтувати тривалість зберігання перед проведенням дослідження.

Слід визначити кількість початкових розпилень, що відкидаються, необхідних для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський препарат стосовно меж для однорідності дози, що доставляється.

Для споживачів і медичних працівників мають бути надані інструкції щодо першого використання.

4.2.1.13 Використання контейнера після перерви (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведене дослідження щодо підтвердження рекомендованого у маркуванні часу, протягом якого препарат можна зберігати без застосування (після першого використання) до повторного використання, а також кількість необхідних початкових доз, що відкидаються. Перед початком дослідження і під час його проведення контейнери слід зберігати в різних положеннях, щоб визначити вплив положення. Слід розглянути необхідність випробування препаратів на різних етапах використання контейнера. Слід використовувати множинні тимчасові точки контролю. Також слід визначити кількість відкинутих доз, необхідну для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський засіб щодо меж для однорідності дози, що доставляється.

Медичним працівниками і споживачам мають бути надані інструкції щодо відкидання доз, включаючи будь-які необхідні інструкції стосовно положення при зберіганні.

4.2.1.14 Вимоги до очищення (CTD 3.2.P.2.4)

Необхідно надати дані щодо однорідності дози, що доставляється, і кількості дрібнодисперсних часток або розподілу крапель за розмірами для підтвердження рекомендованих інструкцій щодо очищення (включаючи спосіб і частоту), що надаються медичним працівникам і споживачам. Слід провести дослідження за умов звичайного застосування пацієнтом згідно з рекомендаціями щодо першого використання, інтервалів дозування і звичайного режиму прийому доз.

4.2.1.15 Функціонування при низькій температурі (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для визначення впливу зберігання при низькій температурі на функціональні характеристики препарату. Контейнери слід зберігати в різних положеннях, щонайменше, протягом трьох годин при температурі нижче температури замерзання (0° C), а потім негайно проводити випробування.

Слід визначити кількість відкинутих доз, потрібних для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський препарат стосовно меж для однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток. Якщо препарат не функціонує задовільно (наприклад, кількість відкинутих доз перевищує число відкинутих доз, потрібних відповідно до інструкції для застосування), слід провести додаткове дослідження, щоб визначити спосіб і час, необхідні для достатнього зігрівання контейнерів таким чином, щоб досягти задовільного функціонування.

Медичним працівниками і споживачам мають бути надані інструкції щодо користування при низькій температурі. Якщо таке дослідження не проведено, медичним працівниками і споживачам має бути надана інформація про те, як і протягом якого відрізка часу слід зігрівати контейнер. Альтернативні підходи щодо препаратів для інгаляції, які не витримують низьких температур, слід повністю обґрунтувати.

4.2.1.16 Функціонування при зміні температур (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для визначення впливу зміни температур на функціональні характеристики препарату. Контейнери слід зберігати в різних положеннях і при зміні температур від рекомендованої при умовах зберігання до температури, яка нижче температури замерзання (0° C). Для суспензій слід розглянути зміну температур від рекомендованої при умовах зберігання до більш високої температури (наприклад, 40° C); таке дослідження можна комбінувати з дослідженням при низькій температурі. Час зберігання має становити мінімум 24 години при кожній температурі, а контейнери слід зберігати при кожній температурі не менше 5 разів.

Контейнери слід перевіряти візуально на наявність будь-яких явних дефектів, а потім проводити такі випробування як рівень витоку, втрата у масі, однорідність дози, що доставляється, кількість дрібнодисперсних часток, супутні речовини і вміст вологи. Будь-які зміни порівняно з початковими результатами необхідно оцінити в плані їх значущості.

4.2.1.17 Вплив вологості навколишнього середовища (CTD 3.2.P.2.4)

Під час розробки необхідно досліджувати вплив вологості навколишнього середовища на функціональні характеристики препарату. У разі заздалегідь дозованих препаратів з використанням капсул особливу увагу слід приділити крихкості капсул при різних умовах вологості.

4.2.1.18 Стійкість (CTD 3.2.P.2.4)

Мають бути досліджені функціональні характеристики препарату при умовах, що моделюють застосування пацієнтом. Це включає приведення в дію пристрою доставки з такою частотою, яка вказана в інструкції для застосування. Слід розглянути питання поводження з інгалятором в період між застосуваннями та моделювання падіння пристрою доставки тощо, а також стійкості будь-якого механізму блокування.

Слід довести вібраційну стійкість сумішей порошків, щоб моделювати вібрації під час транспортування і застосування. Значні коливання дози, що доставляється, та/або кількості дрібнодисперсних часток слід всебічно обговорити в плані безпеки та ефективності препарату.

4.2.1.19 Розробка пристрою доставки (CTD 3.2.P.2.4 и 3.2.R)

Має бути описана розробка пристрою доставки. Будь-які зміни, внесені в дизайн (наприклад, зміна матеріалів, з яких виготовлені компоненти) та/або в процес виробництва пристрою доставки (наприклад, масштабування від однокамерної до багатокамерної технологічної оснастки) під час розробки препарату, слід обговорити в плані впливу на функціональні характеристики лікарського препарату (наприклад, доза, що доставляється, кількість дрібнодисперсних часток тощо). Якщо при клінічних випробуваннях були використані дослідні зразки пристроїв доставки, слід надати відповідні дані для доведення еквівалентності дослідних зразків і препарату, пропонованого для розміщення на ринку.

У разі інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування мають бути доведені заходи безпеки для запобігання випадковому відмірюванню декількох доз (і подальшого вдихання пацієнтом).

Для пристроїв доставки, що приводяться в дію при вдиху, мають бути надані дані для доказу того, що пацієнти всіх планованих груп здатні привести пристрій доставки в дію. Ця оцінка може бути проведена як частина програми клінічних досліджень під час вивчення поводження пацієнтів з препаратом. Механізм приведення в дію слід всебічно охарактеризувати, що є частиною програми розробки пристрою доставки.

У разі інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування, кожна одиниця повинна мати лічильник або інший індикатор наповнення, що надає пацієнтові якусь вказівку про те, коли кількість розпилень, вказану на етикетці, вже було доставлено. Для інших багатодозових препаратів також бажана наявність лічильників доз.

4.2.1.20 Ефективність консервантів (CTD 3.2.P.2.5)

Для препаратів, що містять консервант, має бути проведено дослідження для доказу ефективності консерванту.

4.2.1.21 Сумісність (*CTD 3.2.P.2.6*)

Якщо препарат розбавляють перед введенням, необхідно довести сумісність з усіма розріджувачами у всьому діапазоні розбавлень, зазначених у маркуванні. Ці дослідження бажано проводити на зразках, що зберігалися; вони мають охоплювати період зберігання розведеного препарату, зазначений у маркуванні. Якщо в маркуванні зазначено спільне введення з іншими лікарськими препаратами, має бути доведена сумісність як щодо основного препарату, так і щодо спільно введеного препарату.

Мають бути випробувані такі параметри, як випадіння осаду, pH, розподіл крапель за розмірами, ступінь виходу і загальний вихід ліків; будь-які відмінності від первинного препарату мають бути оцінені в плані їх значущості.

4.2.2 Назальні препарати

Для характеристики назальних препаратів, як правило, слід проводити випробування, зазначені у таблиці 4.2.2. Не всі випробування необхідні для усіх видів назальних препаратів, як зазначено в таблиці 4.2.2.

Мають бути проведені дослідження з фармацевтичної розробки, як це обговорено в п. 4.2.1, за винятком випробувань з визначення кількості дрібнодисперсних часток.

Слід надати повну характеристику препарату в плані розподілу часток/крапель за розмірами. Має бути доведено, що осадження препарату відбувається в порожнині носа (тобто, шляхом демонстрації того, що переважна більшість часток/крапель мають розмір понад 10 мкм).

Таблиця 4.2.2 - Дослідження з фармацевтичної розробки для назальних препаратів

Дослідження з фармацевтичної розробки	Дозовані назальні спреї під тиском	Назальні порошки (з пристроєм дозування)	Назальні рідини			
			Краплі для одноразового застосування	Краплі для багаторазового застосування	Спреї для одноразового застосування	Дозовані спреї для багаторазового застосування не під тиском

1	2	3	4	5	6	7
(a) Фізичні властивості	Так*	Так	Так*	Так*	Так*	Так*
(b) Обґрунтування мінімального наповнення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Речовини, що екстрагуються/ виділяються	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
(d) Однорідність дози, що доставляється, протягом терміну експлуатації контейнера	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так
(h) Розподіл часток/крапель за розміром	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так
(i) Осадження на розпилювачі/ насадці	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так
(k) Вимоги до струшування	Так*	Ні	Так*	Так*	Так*	Так*
(l, m) Вимоги до першого використання контейнера та використання після перерви	Так	Ні	Ні	Ні	Так	Так
(n) Вимоги до очищення	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(o) Функціонування при низькій температурі	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(p) Функціонування при зміні температур	Так	Ні	Ні	Ні	Так	Так
(q) Вплив вологості навколишнього середовища	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
(r) Стійкість	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(s) Розробка пристрою доставки	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(i) Ефективність консервантів	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**	Так**

_____
* Для суспензій.
** Якщо є консервант.

4.3 Виробництво лікарського препарату

Для повної ясності стосовно складу препарату має бути вказана концентрація лікарської речовини в складі, кількість наповнення і планована кількість, що доставляється.

Процес виробництва лікарського препарату (включаючи всі операції з наповнення та пакування) має бути описаний стосовно кожного дозування (сили дії) і кожної системи контейнер / закупорювальний засіб (наприклад, які відрізняються за кількістю розпилень).

Виробничий процес для всіх препаратів має бути валідованим для забезпечення однорідності складу протягом процесу наповнення під час рутинного виготовлення; мають бути точки контролю для гарантії того, що об'єм або маса наповнення у всіх контейнерах знаходиться у відповідному діапазоні, а також, що система закупорювання застосовується правильно (наприклад, розміри фланця і випробування витоку для препаратів під тиском, запаювання блістерів для інгаляторів сухих порошків, вимірювання обертального моменту для насосів з гвинтовою різьбою). Для всіх препаратів має бути контроль процесу в плані функціонального випробування механізму розпилення кожної одиниці (наприклад, маса дози), якщо необхідно.

Поряд з іншими аспектами виробничого процесу має бути зазначений та обґрунтований будь-який час допустимий для препаратів під тиском з метою досягнення рівноваги перед випробуваннями для дозволу на випуск.

4.4 Допоміжні речовини

Крім звичайних фармакопейних вимог, якщо необхідно, в специфікації мають бути включені додаткові випробування для характеристики речовини.

Наприклад, для інгаляторів сухих порошків випробування і відповідний тест визначення розміру часток з множинними контрольними точками мають бути включені щодо допоміжних речовин (наприклад, лактози) або, залежно від ситуації, щодо гранул допоміжних речовин та/або лікарської речовини. Межі для цього показника мають бути встановлені за результатами дослідження серій, що були використані для виготовлення лікарського препарату для досліджень *in vivo* (основні клінічні дослідження та/або порівняльні), хоча даних досліджень *in vitro* (з використанням багаторівневого імпактора/імпінджера) може бути достатньо для доказу придатності крайніх точок цих меж.

Контроль інших фізичних параметрів може бути виконаний за специфікацією на дану марку кожної використовуваної речовини. Для допоміжних речовин з фізичними властивостями, що не можуть бути легко проконтрольовані (але мають відношення до функціональних характеристик лікарського препарату), джерело отримання слід обмежити одним валідованим постачальником. Або слід довести придатність різних постачальників за допомогою результатів досліджень *in vitro* щодо готового препарату, виробленого з використанням різних серій допоміжної речовини з кожного джерела отримання. Якщо ці умови дотримані, немає необхідності включати в специфікацію фізичні характеристики, окрім розподілу часток за розмірами (якщо це має відношення до справи).

Крім того, слід приділити увагу контролю якості щодо мікробіологічної чистоти і, якщо необхідно, надати обґрунтування того, щоб не проводити рутинні контрольні випробування мікробіологічної чистоти.

4.4.1 Фармакопейні допоміжні речовини

Допоміжні речовини, стосовно яких є тривалий позитивний досвід застосування в препаратах для інгаляції і назальних препаратах, і які контролюють за монографією визнаної фармакопеї, можуть використовуватися без надання даних з безпеки щодо окремої допоміжної речовини за умови, що використовувані кількості є загальноприйнятими для даного шляху введення. Для будь-якої допоміжної речовини, для якої немає досвіду застосування в препаратах для інгаляції і назальних препаратах, слід довести безпеку при новому шляху введення. Вид необхідних даних з безпеки може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

4.4.2 Допоміжні речовини, не описані у фармакопеї

Для допоміжних речовин, які не контролюють за прийнятою фармакопейною монографією, слід довести безпеку при застосуванні при інгаляційному або назальному шляху введення, залежно від ситуації. Випробування і межі в специфікації на допоміжні речовини (особливо щодо чистоти) мають бути встановлені на підставі результатів дослідження серій, що застосовувалися при дослідженні безпеки. Вид необхідних даних з безпеки може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

На додаток до специфікації може також знадобитися інформація про виробництво допоміжної речовини. Обсяг необхідної виробничої інформації може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

4.5 Специфікація(ї) на лікарський препарат

У розділі описані випробування для включення в специфікацію, що є специфічними для препаратів для інгаляції і назальних препаратів. Стандартні випробування лікарських препаратів, що включають до специфікації (наприклад, ідентифікація, продукти розкладу, pH) тут не розглядаються, проте ці тести мають бути включені до специфікації. З даного питання слід звертатися до інших настанов ("Див. Настанову CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) і Настанову ЗАQ11a щодо специфікацій, а також гармонізовану з ними Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 "Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності")[N].

Критерії прийнятності слід встановлювати на підставі спостережуваного діапазону варіабельності в серіях, для яких показані прийнятні функціональні характеристики в дослідженнях *in vivo,* а також з урахуванням передбачуваного застосування препарату. Можуть бути прийняті до уваги можливості процесу і дані щодо стабільності. Крім того, при випуску та протягом терміну зберігання можуть застосовуватися різні випробування і межі; відмінності мають бути чітко описані й обґрунтовані. З питань щодо складання специфікацій, випробувань при випуску порівняно з випробуваннями протягом терміну зберігання, періодичності випробувань слід керуватися іншими документами, що застосовують для всіх видів лікарських форм.

4.5.1 Препарати для інгаляції

Нижче наведений перелік випробувань, що, як правило, включають в специфікації на лікарські препарати для інгаляції. Не всі випробування необхідні для усіх видів препаратів для інгаляції, як зазначено в таблиці 4.5.1.

Таблиця 4.5.1 - Випробування, що включають до специфікації на лікарські препарати для інгаляції

Випробування, що включають до специфікації на лікарський препарат	Дозовані інгалятори під тиском	Інгалятори сухих порошків		Препарати для розпилення		Дозовані інгалятори не під тиском
		З пристроєм дозування	Дозованих	Однодозові	Багатодозові	
1	2	3	4	5	6	7
(a) Опис	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(b) Кількісне визначення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Вміст вологи	Так	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(d) Середня доза, що доставляється	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(f) Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Ні
(g) Кількість дрібнодисперсних часток	Так	Так	Так	Так*	Так*	Так
(h) Рівень витоку	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(i) Мікробіологічна чистота	Так	Так	Так	Так***	Так	Так
(j) Стерильність	Ні	Ні	Ні	Так**	Ні	Ні
(k) Речовини, що виділяються	Так	Ні	Ні	Так	Так	Так
(l) Вміст консервантів	Ні	Ні	Ні	Так***	Так***	Так***
(m) Кількість розпилень, що витягують з контейнера	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так

_____
* Для суспензій.
** Якщо препарат стерильний.
*** Якщо є консервант.

4.5.1.1 Опис

Слід надати опис як препарату, так і заповненого пристрою доставки в цілому (наприклад, включаючи розпилювач), якщо це необхідно. Для препаратів для розпилення необхідно описати первинне паковання (наприклад, прозора небула з поліетилену низької щільності).

4.5.1.2 Кількісне визначення

Для багатодозових препаратів кількість лікарської речовини може бути визначена як маса дози або об'єм дози, залежно від ситуації. Для однодозових препаратів кількість має бути виражена як маса на одиницю дозування. Застосовні загальноприйняті межі кількісного вмісту для лікарських препаратів.

4.5.1.3 Вміст вологи

На підставі результатів, отриманих при вивченні стабільності, має бути встановлена межа щодо вмісту вологи. Якщо результати незмінні протягом терміну зберігання препарату, або якщо будь-які зміни у вмісті вологи не приводять до зміни будь-яких інших показників, може бути прийнятним не включати цей тест в специфікацію; цьому слід дати вичерпне пояснення в розділі, де наводиться обґрунтування специфікації (специфікацій).

4.5.1.4 Середня доза, що доставляється

Має бути також визначена кількість лікарської речовини при одному розпиленні шляхом розрахунку середнього значення при визначенні однорідності дози, що доставляється, з коригуванням, при необхідності, для перетворення з кількості "на дозу" в кількість "на одне розпилення". Прийнятними є межі ±15 % від кількості, зазначеної у маркуванні.

4.5.1.5 Однорідність дози, що доставляється

Згідно з прийнятим фармакопейним методом (або належним чином валідованим альтернативним методом) має бути проведено випробування на однорідність дози, що доставляється. Застосовувані межі не мають суперечити вимогам фармакопеї, з адаптацією, при необхідності, до варіабельності як при випробуванні одного пристрою, так і декількох одиниць пристрою.

Для препаратів, що представляють собою розчини, замість визначення однорідності вмісту в дозі, що доставляється, може бути прийнятним визначення однорідності маси при розпилюванні. Слід надати обґрунтування.

4.5.1.6 Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць

Однорідність вмісту необхідно досліджувати відносно проб, витягнутих з контейнерів згідно з інструкціями, наданими споживачам або медичним працівникам. Слід обґрунтувати межі прийнятності, беручи до уваги фармакопейні вимоги.

Для препаратів, що представляють собою розчини, замість визначення однорідності вмісту може бути прийнятним визначення однорідності маси при розпилюванні. Слід надати обґрунтування.

4.5.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток

Випробування щодо кількості дрібнодисперсних часток має бути проведене з використанням валідованого методу з багаторівневим імпактором або імпінджером, або належним чином валідованого альтернативного методу. Як правило, вважається прийнятним встановлення верхньої і нижньої меж за результатами об'єднання рівнів, відповідних розподілу часток з розміром менше 5 мкм; хоча при достатньому обґрунтуванні можуть бути визнані прийнятними альтернативні межі. Бажано вказувати масу речовини, а не відсоток від випущеної дози (або інший похідний параметр). Якщо визначення тільки кількості дрібнодисперсних часток є недостатнім для повної характеристики розподілу часток за розмірами в терапевтичній дозі, можуть бути прийнятні додаткові критерії, такі як групування рівнів або межі для середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD) / геометричного стандартного відхилення (GSD). Може бути необхідним контроль розподілу часток за розміром більше 5 мкм залежно від значущості цієї фракції для терапевтичного індексу препарату.

У будь-якому випадку межі мають бути кваліфіковані на підставі результатів випробування стосовно кількості дрібнодисперсних часток для серій, що використовувалися при дослідженнях *in vivo* (основних клінічних випробуваннях та/або порівняльних дослідженнях) і зазначені в розрахунку на одне розпилення або на одну дозу.

4.5.1.8 Рівень витоку

До специфікації має бути включено випробування рівня витоку та межі.

4.5.1.9 Мікробіологічна чистота

Згідно з прийнятим фармакопейним тестом слід проводити випробування мікробіологічної чистоти, або в розділ, де наводять обґрунтування специфікацій, необхідно включити обґрунтування відсутності такого випробування.

4.5.1.10 Стерильність

Випробування на стерильність слід проводити згідно з прийнятим фармакопейним тестом.

4.5.1.11 Речовини, що виділяються

Залежно від результатів досліджень з фармацевтичної розробки стосовно речовин, що екстрагуються та виділяються, в особливості результатів оцінки безпеки (див. п. 4.2.1.3 щодо фармацевтичної розробки препаратів для інгаляції), в специфікацію слід включити випробування і кваліфіковані межі для речовин, що виділяються.

4.5.1.12 Вміст консервантів

Слід проводити кількісне визначення консервантів.

4.5.1.13 Кількість розпилень у розрахунку на один контейнер

Має бути доведено, що кількість розпилень в розрахунку на один контейнері не менше кількості, зазначеної у маркуванні.

4.5.2 Назальні препарати

У наведеному нижче переліку наведені випробування, що, як правило, включають в специфікації на лікарські назальні препарати. Не всі випробування необхідні для усіх видів назальних препаратів, як зазначено в таблиці 4.5.2.1.

Тести, що мають бути проведені, обговорені в п. 4.2.1; при необхідності вони мають бути доповнені випробуванням розподілу часток/крапель за розмірами (див. нижче).

4.5.2.1 Розподіл часток/крапель за розмірами

Випробування слід проводити з використанням валідованого методу (наприклад, з використанням каскадного імпактора або, для розчинів, методом лазерної дифрактометрії). Межі мають відображати допустимий діапазон для середнього діаметра і межу стосовно часток/крапель розміром до 10 мкм. Межі для середнього діаметра і часток/крапель розміром до 10 мкм мають бути встановлені на підставі

результатів для серій, використаних при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні випробування або порівняльні дослідження).

Таблиця 4.5.2.1 - Випробування, що включають до специфікації на лікарські назальні препарати

Випробування, що включають до специфікації на лікарський препарат	Дозовані назальні спреї під тиском	Назальні порошки (з пристроєм дозування)	Назальні рідини			
			Краплі для одноразового застосування	Краплі для багаторазового застосування	Спреї для одноразового застосування	Дозовані спреї для багаторазового застосування не під тиском
1	2	3	4	5	6	7
(a) Опис	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(b) Кількісне визначення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Вміст вологи	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
(d) Середня доза, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(f) Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	Ні	Ні	Так	Ні	Так	Ні
(h) Рівень витоку	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(i) Мікробіологічна чистота	Так	Так	Так**	Так	Так**	Так
(j) Стерильність	Ні	Ні	Так*	Так*	Так*	Так*
(l) Вміст консервантів	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**	Так**
(m) Кількість розпилень на контейнер	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так
(n) Розподіл крапель/ часток за розміром	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так

_____

* Якщо препарат стерильний.

** Якщо є консервант.

4.6 Система контейнер / закупорювальний засіб для лікарського препарату

У доповнення до стандартних випробувань, включених до специфікації на систему контейнер / закупорювальний засіб (наприклад, опис, розміри), до специфікацій необхідно включати додаткові випробування для підтвердження відтворюваності доставки ліків за допомогою пристрою доставки, якщо необхідно. Наприклад, для дозованих препаратів під тиском, призначених для інгаляційного або назального застосування, до специфікацій необхідно включати такі випробування як маса окремих розпилень, а також діаметр і довжина каналу розпилювача.

Слід навести склад усіх компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб; вони мають відповідати нормам (наприклад, фармакопейним), що мають відношення до справи, в плані їх передбачуваного застосування.

У разі контейнерів та/або клапанів з покриттям необхідно надати повний склад покриття і процедуру (включаючи контроль процесу), використовувану у процесі нанесення покриття.

У разі компонентів, не описаних у фармакопеї, на додаток до використовуваного полімеру необхідно також описати будь-які включені добавки.

4.7 Стабільність лікарського препарату

Згідно із застосовними нормативними документами має бути досліджена стабільність всіх препаратів для інгаляції і назальних препаратів із використанням усіх показових для стабільності тестів, включених до специфікації на лікарський препарат.

Якщо вважається, що на функціональні характеристики препарату може вплинути стан при зберіганні (наприклад, для дозованих інгаляторів під тиском), під час випробування контейнери слід зберігати в різних положеннях з метою визначення впливу положення. Результати слід представляти окремо для кожного положення.

Якщо для препарату передбачене вторинне паковання з метою захисту від світла та/або вологи (наприклад, інгалятор сухих порошків всередині оболонки з фольги), час, протягом якого препарат може використовуватися після видалення захисної упаковки, має бути підтверджений результатами вивчення стабільності. Ці дослідження мають включати витяг препарату із захисної упаковки ближче до кінця терміну зберігання та випробування витягнутого препарату на відповідність специфікації на лікарський препарат. Наприклад, якщо препарат слід застосовувати протягом трьох місяців після видалення захисної упаковки (згідно інструкції для застосування), то препарат слід витягати із захисної упаковки за три місяці до закінчення терміну зберігання та випробовувати в кінці терміну зберігання.

Споживачеві має бути надана інформація про використання препарату одразу після видалення захисної упаковки.

Додаток І
(обов'язковий)

ПРЕПАРАТИ-ГЕНЕРИКИ

Для препаратів-генериків заявляється аналогічність по суті стосовно оригінального/референтного лікарського препарату (інноваційного препарату). За допомогою досліджень *in vivo* та/або *in vitro* слід довести терапевтичну еквівалентність з інноваційним препаратом (див. документ CPMP/EWP/4151/00 Rev. I "Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CODP) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents"[1]). У будь-якому випадку має бути доведена порівнянність препарату-генерика та інноваційного препарату за допомогою досліджень *in vitro,* як зазначено нижче.

[1] Див. розділ "Нормативні посилання". Рекомендується користуватися зазначеним документом CPMP до введення в дію в Україні гармонізованого з ним нормативного документа.

Препарати для інгаляції

Для дозованих інгаляторів під тиском, інгаляторів сухих порошків і дозуючих інгаляторів-розпилювачів мають бути представлені порівняльні дані досліджень *in vitro* порівняно з інноваційним препаратом стосовно повного профілю розподілу часток за розмірами на окремому рівні з використанням багаторівневого імпактора/імпінджера. Необхідно провести випробування діапазону швидкостей потоку (залежність від швидкості потоку), якщо це має відношення до справи. Крім того, необхідно провести порівняння дози, що доставляється.

У разі препаратів для розпилення необхідно порівняти повний розподіл крапель за розмірами для препарату-генерика та інноваційного препарату з використанням валідованого методу, такого як лазерна дифрактометрія. Крім того, слід порівняти ступінь виходу і загальний вихід лікарського препарату. Якщо необхідно, аерозоль слід отримувати за допомогою системи розпилення і пристроїв, що використовувалися при дослідженнях *in vivo.* Порівняння може бути не потрібним для препаратів-генериків для розпилення у вигляді розчинів, що мають однаковий якісний та кількісний склад з інноваційним препаратом. У разі суспензій для розпиленні необхідно також порівняти розподіл часток за розмірами на окремому рівні.

Будь-які відмінності, що виходять за межі звичайної аналітичної варіабельності, мають супроводжуватися логічним обґрунтуванням того, чому ці відмінності не приведуть до іншого осадження та/або інших характеристик абсорбції.

Більш того, вважається, що для серій, які досліджувалися *in vivo,* може бути в розпорядженні лише обмежена кількість даних, або їх може не бути взагалі. Таким чином, стосовно різних частин опису фармацевтичної розробки лікарського препарату і частини щодо допоміжних речовин наведені такі зауваження:

3.1 (c) Речовини, що екстрагуються/виділяються

Стосовно профілю речовин, що екстрагуються/виділяються, оцінка безпеки може також базуватися на порівнянні профілів препарату-генерика та інноваційного препарату, якщо це обґрунтовано складом пакувальних матеріалів.

3.1 (e) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток залежно від швидкості потоку

Якщо не проведені дослідження *in vivo,* слід обґрунтувати діапазон досліджених швидкостей потоку.

3.1 (h) Розподіл часток/крапель за розміром

Якщо не проведені дослідження *in vivo,* слід порівняти результати досліджень серій, репрезентативних щодо промислового виробництва (наприклад, щодо розміру серії, способу виробництва препарату для інгаляції і пристрою), з результатами дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в дослідах *in vitro.*

3.1 (j) Ступінь доставки ліків та загальна кількість доставлених ліків

Якщо не проведені дослідження *in vivo,* слід порівняти результати дослідження серій, репрезентативних щодо промислового виробництва, з результатами дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в дослідах *in vitro.*

5.1 Фармакопейні допоміжні речовини

Якщо не проведені дослідження *in vivo,* будь-які межі стосовно параметрів, що мають відношення до справи (таких як розподіл часток за розміром та форма носія для препаратів, що є сухими порошками), мають базуватися на результатах дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в дослідах *in vitro.*

Назальні препарати

Для назальних препаратів-генериків, що заявлені як аналогічні за суттю оригінальному/інноваційному препарату, дослідження, необхідні для доказу терапевтичної еквівалентності, можуть залежати від передбачуваної дії лікарської речовини (місцевої або системної).

Слід звертатися до документів Настанови 42-7.1:2005 "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності"[N], CPMP/EWP/239/95 "Note for Guidance on clinical requirements for locally applied locally acting products containing known constituents" та CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr "Guideline on the Investigation of Bioequivalence"[1].

---

[1] Див. розділ "Нормативні посилання". Рекомендується користуватися зазначеними документами СРМР до введення в Україні гармонізованих з ними нормативних документів.

У випадку назальних спреїв мають бути надані порівняльні дані для препарату-генерика та інноваційного препарату щодо повного розподілу крапель за розміром, які отримані за допомогою валідованого методу, такого як лазерна дифрактометрія. Крім того, для назальних спреїв та назальних порошків слід порівняти дозу, що доставляється.

Для назальних крапель має бути надано порівняння об'єму краплі для препарату-генерика та інноваційного препарату.

Будь-які відмінності, що виходять за межі звичайної аналітичної варіабельності, мають супроводжуватися логічним обґрунтуванням того, чому ці відмінності не приведуть до іншого осадження та/або інших характеристик абсорбції.

Більш того, вважається, що для серій, які досліджувалися *in vivo,* може бути в розпорядженні лише обмежена кількість даних, або їх може не бути взагалі. Стосовно речовин, що екстрагуються/виділяються, розподілу крапель за розміром та допоміжних речовин застосовні ті самі зауваження, що і для препаратів-генериків для інгаляції.

Додаток II
(обов'язковий)

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОЖИВАЧІВ ТА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ (КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ)

Окрім загальних вимог, для деяких препаратів для інгаляції та назальних препаратів до короткої характеристики лікарського препарату, а також до інструкци для медичного застосування має оути включена спеціальна інформація.

Препарати для інгаляції

Розділ 2. Якісний та кількісний склад

Для дозованих інгаляторів під тиском, інгаляторів сухих порошків і дозованих препаратів для розпилювання вміст при одному розпиленні може бути виражений у розрахунку на вихід з клапану (відміряна доза) або на вихід з розпилювача (доза, що доставляється). У маркуванні всіх препаратів, що містять нові хімічні речовини, а також препаратів, що містять відомі лікарські речовини, що вперше застосовують у препаратах для інгаляції, має бути наведена доза, що доставляється, або припустима альтернативна вказівка (наприклад, кількість дрібнодисперсних часток), якщо це погоджено з регуляторними уповноваженими органами. Для існуючих препаратів необхідно дотримуватися практики, прийнятої в Україні. У будь-якому випадку має бути чітко зазначено, наведена у маркуванні відміряна доза (у розрахунку на вихід з клапану), доза, що доставляється (у розрахунку на вихід з розпилювача) або припустима альтернативна вказівка.

Розділ 4.2 Дози та спосіб застосування

Враховуючи факт, що різні препарати з такою самою лікарською речовиною можуть бути марковані із зазначенням такої самої відміряної дози або дози, що доставляється, але мати інший терапевтичний ефект (внаслідок відмінностей щодо кількості дрібнодисперсних часток порівняно з тією, що встановлена для інноваційного препарату), слід наводити чітке зазначення, якщо цей препарат та інші розміщені на ринку препарати не є взаємозамінними.

Мають бути чітко написані інструкції для застосування, включаючи вказівки за такими питаннями (якщо необхідно):

• вимоги до струшування,

• використання при низькій температурі,

• необхідність особливих дій при першому використанні та використанні після перерви,

• вплив швидкості потоку на функціональні характеристики препарату,

• положення інгалятору під час інгаляції,

• використання будь-якого спеціального спейсера / розширювальної камери,

• вимоги до очищення, включаючи інструкції для будь-якого спеціального спейсера / розширювальної камери.

У випадку препаратів для інгаляції при розпиленні мають бути зазначені системи розпилення та пристрої, щодо яких доведені ефективність та безпека за допомогою досліджень *in vivo,* включаючи інформацію про розподіл крапель за розміром, ступінь доставки ліків та загальну кількість доставлених ліків.

Розділ 6.4 Особливі застережні заходи при зберіганні

У випадку дозованих інгаляторів під тиском мають бути наведені такі вказівки: "Контейнер містить рідину під тиском. Не нагрівати до температури понад 50° С. Не порушувати цілість контейнера".

Назальні препарати

Розділ 2. Якісний та кількісний склад

Для дозованих назальних спреїв під тиском, назальних спреїв та назальних порошків вміст при одному розпиленні може бути виражений у розрахунку на вихід з клапану (відміряна доза) або на вихід з розпилювача (доза, що доставляється). У маркуванні всіх препаратів, що містять нові хімічні речовини, а також препаратів, що містять відомі лікарські речовини, що вперше застосовують у назальних препаратах, має бути наведена доза, що доставляється, але для існуючих препаратів необхідно дотримуватися практики, прийнятої в Україні. У будь-якому випадку має бути чітко зазначено, наведена у маркуванні відміряна доза (у розрахунку на вихід з клапану) або доза, що доставляється (у розрахунку на вихід з розпилювача).

У маркуванні назальних крапель має бути зазначена кількість ліків у краплі.

Розділ 4.2 Дози та спосіб застосування

Мають бути чітко написані інструкції для застосування, включаючи вказівки за такими питаннями (якщо необхідно):

• вимоги до струшування,

• використання при низькій температурі,

• необхідність особливих дій при першому використанні та використанні після перерви,

• вимоги до очищення.

Розділ 6.4 Особливі застережні заходи при зберіганні

У випадку дозованих назальних спреїв під тиском мають бути наведені такі вказівки: "Контейнер містить рідину під тиском. Не нагрівати до температури понад 50° С. Не порушувати цілість контейнера".

Додаток III
(довідковий)

ПРИСТРОЇ, У ТОМУ ЧИСЛІ СПЕЙСЕРИ ТА РОЗШИРЮВАЛЬНІ КАМЕРИ

У Європі все пристрої мають відповідати "основним вимогам", зазначеним у додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС[1]. Для пристроїв, що можна використовувати повторно, необхідний знак "СЄ". Має бути надано підтвердження такої акредитації разом із даними, що підтверджують інформацію, наведену у короткій характеристиці препарату та у листку-вкладиші для пацієнта стосовно терміну зберігання пристрою (до та під час використання), умов зберігання (якщо необхідно) та кількості можливих повторних використань.

_____

[1] Див. розділ "Нормативні посилання". Рекомендується дотримуватись "основних вимог" до пристроїв, зазначених у додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС до введення в дію в Україні нормативних документів або регламентів, що будуть містити такі вимоги.

Якщо для застосування препарату у особливої групи пацієнтів (наприклад, в педіатрії, при застосуванні високих доз стероїдів) необхідні спейсер або розширювальна камера, їх використання має пройти валідацію. В короткій характеристиці лікарського препарату необхідно навести відповідну інформацію стосовно спейсера / розширювальної камери (див. також додаток II щодо короткої характеристики лікарського препарату). Додатково до досліджень *in vitro* придатність спейсера має бути підтверджена відповідним чином спланованими клінічними випробуваннями. Будь-які заяви, що виходять за межі інструкцій щодо застосування та поводження, наприклад, зниження кількості часток великого розміру, має бути підтверджено даними досліджень *in vitro.*

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. - Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products", London, 21 June 2006

2. CPMP/ICH/2887/99 - Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. - Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. - Київ, МОЗ України, 2012

4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004. - Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. - Київ, МОЗ України, 2004

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004. - Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. - Київ, МОЗ України, 2004

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. - Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. - Київ, МОЗ України, 2004

7. 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/indexen.htm

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2012

9. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005

11. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003

12. 2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - С. 150 - 164

13. Лікарські засоби для інгаляції // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - С. 298 - 303

14. Назальні лікарські засоби // Державна Фармакопея України. - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - С. 315 - 318

15. 3. Матеріали та контейнери // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 87 - 145

Ключові слова: активація; доза, що доставляється; інгалятор; кількість дрібнодисперсних часток; контейнер / закупорювальний засіб; назальний препарат; препарат для інгаляції; пристрій доставки; речовини, що виділяються та екстрагуються; розпилення; специфікація; фармацевтична розробка.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 р. N 398)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна практика дистрибуції
СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України")

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов,** д-р фарм. наук; **О. Безугла,** канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников,** д-р фарм. наук; **О. Соловйов,** канд. мед. наук; **М. Пасічник,** канд. фарм. наук; **І. Демченко,** канд. біол. наук; **Н. Гудзь,** канд. хім. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2014-08-22 N 593

3 Настанова відповідає документу Європейської Комісії "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" ("Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (Текст має відношення до ЕЕА) (2013/C 343/01)")

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 НА ЗАМІНУ:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції", прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2009-02-16 N 95, та

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції", прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2014-02-05 N 100

ПЕРЕДМОВА ДО ДОКУМЕНТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ КОМІСІЇ "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)"

Ця настанова ґрунтується на статті 84 та статті 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС[1].

---

[1] 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, OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.

У 1994 році Комісією було опубліковано настанову ЄС з належної практики дистрибуції (GDP)[2]. У березні 2013 року було опубліковано переглянуту настанову[3], щоб прийняти до уваги останні досягнення в

практиці заради належного зберігання та дистрибуції лікарських засобів в Європейському Союзі, а також нові вимоги, що були введені Директивою 2011/62/ЕС[4].

_____

[2] Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use, OJ C 63, 1.3.1994, p. 4.

[3] Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use, OJ C 68, 8.3.2013, p. 1.

[4] Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products, OJ L 174, 1.7.2011, p. 74.

У цій версії виправлено фактичні помилки, виявлені в підрозділах 5.5 та 6.3 переглянутої настанови. В ній також надано більше пояснень стосовно причини перегляду, а також дати набрання чинності.

Цей документ замінює настанову з GDP, що була опублікована у березні 2013 року.

Оптова дистрибуція лікарських засобів є важливою діяльністю в управлінні комплексним ланцюгом постачань. Сучасна мережа дистрибуції лікарських засобів постійно ускладнюється та залучає все більше учасників. У цій настанові викладені відповідні інструменти, щоб допомогти підприємствам оптової торгівлі здійснювати їх діяльність та запобігти потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюга постачань. Дотримання положень цієї настанови гарантуватиме контроль ланцюга дистрибуції і, таким чином, збереження якості та цілості лікарських засобів.

Згідно зі статтею 1(17) Директиви 2001/83/ЕС оптова дистрибуція лікарських засобів - це вся діяльність, що включає одержання, утримання, постачання або експорт лікарських засобів, за виключенням постачання лікарських засобів населенню. Таку діяльність здійснюють разом із виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими підприємствами з оптової торгівлі або фармацевтами та особами, які мають дозвіл або призначені постачати лікарські засоби населенню у відповідній державі ЄС.

Будь-яка особа, яка діє як підприємство оптової торгівлі, повинна мати ліцензію на оптову дистрибуцію. У статті 80(g) Директиви 2001/83/ЕС передбачено, що дистриб'ютори мають дотримуватися принципів та правил GDP.

Ліцензія на виробництво включає і дозвіл на дистрибуцію лікарських засобів, зазначених у ліцензії. Таким чином, виробники, що здійснюють будь-яку діяльність з дистрибуції власних препаратів, мають дотримуватись GDP.

Визначення терміну "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") не залежить від того, чи дистриб'ютор розташований або діє в спеціальних митних зонах, таких як вільні зони або вільні склади. Такі дистриб'ютори повинні виконувати всі обов'язки, що мають відношення до діяльності з оптової дистрибуції (такої як експорт, утримання або постачання). Відповідні розділи цієї настанови також поширюються на інших осіб, залучених до дистрибуції лікарських засобів.

До ланцюга дистрибуції лікарських засобів також можуть бути залучені інші особи, такі як брокери. Згідно зі статтею 85(b) брокери, які працюють з лікарськими засобами, мають відповідати певним положенням, що застосовують до оптових дистриб'юторів, а також спеціальним положенням щодо брокерської діяльності.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" ("Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (Текст має відношення до ЕЕА) (2013/С 343/01)") (далі - Настанова з GDP ЄС) [1], 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 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" [12], а також Настанову СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" [13], прийняту наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2014-02-05 N 100.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 була прийнята з метою актуалізації, оскільки 5 листопада 2013 р. було введено в дію переглянуту Настанову з GDP ЄС [1]. Настанову з GDP ЄС від 7 березня 2013 року [13] актуалізовано, щоб виправити фактичні помилки, виявлені в підрозділах 5.5 та 6.3.

Так, у шостому абзаці п. 5.5 було зазначено: "Лікарські засоби, термін придатності яких невдовзі закінчується або вже скінчився, слід негайно вилучити з дозволеного до реалізації запасу шляхом фізичного відокремлення або за допомогою іншого еквівалентного електронного способу". В Настанові з GDP ЄС від 5 листопада 2013 року [1] це правило змінено таким чином: "Лікарські засоби, термін придатності яких невдовзі закінчується, слід негайно вилучити з дозволеного до реалізації запасу шляхом

фізичного відокремлення або за допомогою іншого еквівалентного електронного способу". Тобто з положення вилучені слова "або вже скінчився" ("or are beyond"), що стосуються терміну придатності.

У п. 6.3(ii) було зазначено: "лікарські засоби, що повернуті клієнтом (одержувачем), який не має ліцензії на оптову торгівлю, або аптеками, ліцензованими постачати лікарські засоби громадянам, завжди можуть бути повернутими до загальних запасів, якщо вони були повернуті протягом прийнятного часу, наприклад, 10 днів". В Настанові з GDP ЄС від 5 листопада 2013 року [1] це правило змінено таким чином: "лікарські засоби, що повернуті клієнтом (одержувачем), який не має ліцензії на оптову торгівлю, або аптеками, ліцензованими постачати лікарські засоби громадянам, можуть бути повернутими до загальних запасів, тільки якщо вони були повернуті протягом прийнятного часу, наприклад, 10 днів". Тобто слово "завжди" ("always") замінили на слово "тільки" ("only").

До цієї настанови внесені окремі зміни відносно Настанови з GDP ЄС [1], зумовлені правовими вимогами, прийнятими МОЗ України гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичного сектора України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються, позначено іншим шрифтом та літерою N.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [14], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [7];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Позначення 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" [14, 15]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GDP ЄС;

- терміни та визначення понять, що наведені у додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС, приведено за алфавітом у розділі "Терміни та визначення понять"; додатково у цьому розділі наведено деякі терміни та визначення понять, що мають відношення до справи, з Директиви 2001/83/ЕС [6];

- у цій настанові по всьому тексту (крім передмови до документа "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)") замінили деякі слова і вирази, наприклад, "Community" ("Співтовариство") - на "Україна", "Marketing Authorisation" ("торгова ліцензія") - на "реєстраційне посвідчення", "legislation of the Member State" ("законодавство держави ЄС") - на "чинне законодавство України" і т. ін.;

- у цій настанові поряд з посиланнями на міжнародні нормативні документи наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні. Наприклад, поряд з посиланням на Настанову ICH Q9 [4] наведено посилання на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [5];

- у цій настанові "відповідальна особа" ("responsible person"), обов'язки якої визначено у п. 2.2, названа "уповноваженою особою", оскільки така назва відповідає наказу МОЗ України від 31.10.2011 р. N 723 "Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами", зареєстрованому в Міністерстві юстиції України від 07.12.2011 р. за N 1420/20158 [16]. Щоб уникнути плутанини з "Уповноваженою особою" ("qualified person"), визначеною у розділі 2 частини 1 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], яка має зовсім інші обов'язки, у тексті цієї настанови термін "уповноважена особа" зазначено з маленької літери, а поруч наведено термін "responsible person" Настанови з GDP ЄС [1].

Повний перелік редакційних змін та доповнень наведено в національному додатку "Перелік редакційних змін та доповнень".

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами, а також реєстрації брокерів.

Ця настанова буде регулярно переглядатися та актуалізуватися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)", з яким її гармонізовано, а також у чинне законодавство України, що стосується положень цієї настанови.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (вимоги) належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини, а також спеціальні положення щодо брокерів. Деякі положення цієї настанови є повідомленнями, що зазначено окремо.

Ця настанова застосовується до дистрибуції лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, лікарських засобів, що імпортуються в Україну, а також до брокерської діяльності щодо лікарських засобів.

Ця настанова поширюється на суб'єктів господарювання (далі - підприємства), які здійснюють дистрибуцію лікарських засобів на території України, включаючи підприємства, що виробляють лікарські засоби, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також на осіб, що займаються брокерською діяльністю.

Ця настанова не поширюється на підприємства, що здійснюють роздрібну торгівлю лікарськими засобами у аптеках та їх структурних підрозділах.

Цю настанову застосовують для організації належної дистрибуції лікарських засобів для людини згідно з принципами та правилами GDP та побудови систем якості підприємствами оптової торгівлі, включаючи такі, що виробляють лікарські засоби. Цю настанову застосовують для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств оптової торгівлі та підприємств - виробників лікарських засобів. Цю настанову застосовують також до організації належної брокерською діяльності та побудови брокерами систем якості.

Ця настанова не поширюється на фінансову діяльність підприємств оптової торгівлі, підприємств-виробників та осіб, що займаються брокерською діяльністю.

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

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами, а також реєстрації брокерів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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

Закон України N 5491-VI від 20.11.2012 "Про захист персональних даних"

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

EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)

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

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять:

Брокерська діяльність щодо лікарських засобів *(brokering of medicinal products,* [6]*)*

Вся діяльність, пов'язана із продажем або купівлею лікарських засобів, за винятком оптової дистрибуції, що полягає у веденні переговорів про купівлю-продаж самостійно та від імені іншої юридичної або фізичної особи; до такої діяльності не відноситься фізичне оперування лікарськими засобами.

Валідація *(validation,* [2, 3]*)*

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").

Вільні зони та вільні склади *(free zones and free warehouses*[1]*,* [1]*)*

---

[1] *Див. статті 166 - 181 Постанови Ради (ЕЕС) N 2913/92 від 12 жовтня 1992 р. щодо Митного Кодексу Співтовариства (OJ L 302, 19.10.92, p. 1) (див. [8] у національному додатку "Бібліографія").*

Вільні зони та вільні склади є частинами митної території України[N] або приміщеннями, що розташовані на цій території та відділені від інших, де:

a) товари розглядаються з огляду на сплату ввізних/імпортних мит та заходів комерційної політики імпорту як такі, що не знаходяться на митній території України[N], за умови, що вони не випущені/дозволені для вільного обігу або розміщені відповідно до інших митних процедур, або використовуються в інших умовах, ніж передбачені в митних інструкціях;

b) товари, для яких таке постачання провадиться за чинним законодавством України[N], що регулює конкретні сфери кваліфікації, в силу того, чи поміщені вони у вільну зону або вільний склад, із заходами, зазвичай притаманними для експорту товарів.

Кваліфікація *(qualification,* [2, 3]*)*

Дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати.

Поняття "валідація" ширше й іноді включає в себе поняття "кваліфікація".

Належна практика дистрибуції (GDP) *(Good Distribution Practice - GDP,* [1]*)*

GDP є частиною забезпечення якості, яка гарантує, що якість лікарських засобів підтримується на усіх ділянках ланцюга постачання від виробничої дільниці до аптеки або особи, яка має дозвіл або призначена постачати лікарські засоби населенню.

Обов'язки щодо обслуговування населення *(public service obligation,* [6]*)*

Обов'язки, що накладаються на дистриб'юторів та полягають у тому, що вони зобов'язані постійно забезпечувати наявність необхідного асортименту лікарських засобів для задоволення потреб населення цієї географічної зони та постачати необхідну кількість лікарських засобів за дуже короткий час на обумовлену територію.

Одержання *(procuring,* [1]*)*

Отримання, придбання, купівля або закупка лікарських засобів у виробників, імпортерів або інших підприємств оптової торгівлі.

Оптова дистрибуція лікарських засобів *(wholesale distribution of medicinal products,* [6]*)*

Вся діяльність, пов'язана з одержанням, утриманням, постачанням або експортом лікарських засобів, за виключенням постачання лікарських засобів населенню. Ця діяльність здійснюється сумісно з виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими підприємствами з оптової торгівлі або з фармацевтами та особами, які мають дозвіл або призначені постачати лікарські засоби населенню в відповідній державі.

Постачання *(supplying,* [1]*)*

Вся діяльність з забезпечення лікарськими засобами, їх продажу чи надання дистриб'юторам, фармацевтам або особам, які мають дозвіл або призначені постачати лікарські засоби населенню.

Процедура експорту *(export procedure,* [1]*)*

Дозвіл на переміщення товарів України поза митну територію України[N].

Примітка. У настанові "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" [1] наведено таке визначення цього терміна: "Дозвіл на переміщення товарів Співтовариства поза митну територію Європейського Союзу. У контексті цієї настанови постачання ліків з держави ЄС до держави Європейської Економічної Зони не вважається експортом".

Система якості *(quality system,* [4, 5]*)*

Сукупність всіх аспектів системи, що впроваджує політику в сфері якості та забезпечує досягнення цілей в сфері якості.

Транспортування *(transport,* [1]*)*

Переміщення лікарських засобів між двома місцеперебуваннями без зберігання їх протягом необґрунтованого часу.

Управління ризиками для якості *(quality risk management,* [4, 5])

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

Утримання *(holding,* [1]*)*

Зберігання лікарських засобів.

Фальсифікований лікарський засіб *(falsified medicinal product*[1]*,* [1]*)*

---

[1] Див. статтю 1(33) Директиви 2001/83/ЕС (див. [6] у національному додатку "Бібліографія").

Будь-який лікарський засіб із неправильним зазначенням:

a) його ідентичності, включаючи його пакування та маркування, його назву або його склад стосовно будь-якого з інгредієнтів (в тому числі допоміжних речовин), а також стосовно сили дії (вмісту) інгредієнтів;

b) його походження, включаючи виробника, країну виробництва, країну походження або власника реєстраційного посвідчення[N]; або

c) його історії, у тому числі стосовно протоколів та документів щодо використовуваних шляхів дистрибуції.

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	- державний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
МОЗУ	- Міністерство охорони здоров'я України
СТ-Н	- настанова [7]
CAPA	- Corrective Action and Preventive Action (коригувальна дія та запобіжна дія) [9, 10]
EC	- European Community (Європейське Співтовариство)
EEA	- European Economic Area (Європейська економічна зона)
EU	- European Union (Європейський Союз)
FEFO	- "first expired - first out" ("раніше закінчується термін придатності - раніше до постачання")
GDP	- Good Distribution Practice (належна практика дистрибуції)
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)

1 УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

1.1 Принцип

Підприємства оптової торгівлі мають підтримувати систему якості із встановленням обов'язків, процесів та принципів управління ризиками відповідно до видів їх діяльності[1]. Усю діяльність із дистрибуції слід чітко визначити та систематично переглядати. Всі критичні етапи процесу дистрибуції та суттєві зміни слід обґрунтовувати та у певних випадках піддавати валідації. За систему якості несе відповідальність керівництво організації, яке має виконувати функції управління та приймати активну участь у діяльності за підтримки всього персоналу.

[1] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(h) Директиви 2001/83/ЕС [6].

1.2 Система якості

Система управління якістю має поширюватись на організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також усі види діяльності, необхідні для гарантування того, що збережені якість та цілість поставленої продукції, та що вона залишалася у межах легального ланцюга постачання під час зберігання та/або транспортування.

Систему якості слід повністю задокументувати, а її ефективність перевіряти. Необхідно визначити всі види діяльності, що стосуються якості; їх слід документувати. Має бути запроваджено настанову з якості або інший еквівалентний документ.

Керівництво має призначити уповноважену особу (responsible person), яка повинна мати чітко визначені повноваження та обов'язки для забезпечення того, що система якості впроваджена, функціонує та підтримується.

Керівництво дистриб'ютора має гарантувати, що всі частини системи якості забезпечені достатньою кількістю компетентних працівників, а також відповідними та достатніми приміщеннями, обладнанням та технічними засобами.

При розробці або модифікації системи якості слід взяти до уваги обсяг, структуру та складність діяльності з дистрибуції.

Має бути система контролю змін. У таку систему слід впровадити принципи управління ризиками для якості; ця система має бути пропорційною та ефективною.

Система якості має забезпечувати, що:

i) лікарські засоби одержують, утримують, поставляють або експортують відповідно до вимог GDP;

ii) обов'язки керівництва чітко визначено;

iii) продукцію поставляють правильним одержувачам у прийнятний термін;

iv) протоколи ведуть вчасно (водночас);

v) відхилення від затверджених процедур документують та досліджують;

vi) для виправлення відхилень та їх попередження здійснюють належні коригувальні та запобіжні дії (загальновідомі як CAPA) відповідно до принципів управління ризиками для якості.

1.3 Управління зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю

Система якості має включати контроль та огляд будь-якої зовнішньої (аутсорсингової) діяльності з одержання, утримання, постачання чи експорту лікарських засобів. Такі процеси, до яких слід залучити управління ризиками для якості, мають включати:

i) оцінювання придатності та компетентності виконавця стосовно здійснення діяльності, а також перевірку ліцензії, за необхідності;

ii) визначення обов'язків та процесів інформування задіяних сторін стосовно діяльності, що має відношення до якості;

iii) моніторинг та огляд діяльності виконавця, а також визначення та впровадження будь-яких необхідних поліпшень на регулярній основі.

1.4 Огляд та моніторинг системи якості з боку керівництва

Керівництво періодично має здійснювати офіційний процес огляду системи якості. Такий огляд має включати:

i) оцінювання досягнення цілей системи якості;

ii) оцінювання показників функціональності, що можуть бути використані для контролю ефективності процесів в межах системи якості, таких як рекламації, відхилення, CAPA, зміни у процесах; зворотній зв'язок стосовно зовнішньої діяльності; процеси самооцінки, включаючи оцінювання ризиків та аудити; а також зовнішні оцінки, такі як інспекції, висновки та аудити з боку клієнтів (одержувачів);

iii) нові регуляторні вимоги, настанови та публікації щодо якості, які можуть впливати на систему управління якістю;

iv) нововведення (інновації), що можуть вдосконалити систему якості;

v) зміни умов бізнесу та цілей.

Результати кожного огляду системи якості з боку керівництва слід своєчасно документувати; про них слід ефективно інформувати персонал організації.

1.5 Управління ризиками для якості

Управління ризиками для якості - систематичний процес для загального оцінювання, контролю, інформування та огляду ризиків для якості лікарських засобів. Його можна застосовувати як перспективно, так і ретроспективно.

Управління ризиками для якості має гарантувати, що оцінювання ризиків для якості ґрунтується на наукових знаннях, практичному досвіді ведення процесів та, зрештою, направлене на захист пацієнта. Рівень зусиль, формальності та документування процесів має відповідати рівню ризику. Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна знайти у Настанові Q9 Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (ICH) та у гармонізованій з цим документом Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)"[N].

2 ПЕРСОНАЛ

2.1 Принцип

Правильна дистрибуція лікарських засобів залежить від людей. З огляду на це, для виконання усіх завдань, за які підприємство з оптової торгівлі несе відповідальність, має побути достатньо компетентний персонал. Співробітники повинні чітко усвідомлювати особисті обов'язки, що мають бути запротокольовані.

2.2 Уповноважена особа (responsible person)

Дистриб'ютор має призначити уповноважену особу (responsible person). Уповноважена особа (responsible person) повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим чинним законодавством України[1]. Є бажаним науковий ступінь з фармацевтичних наук. Уповноважена особа (responsible person) повинна мати належну компетенцію та досвід; вона повинна пройти навчання з GDP й мати відповідні знання.

[1] В п. 2.2 Настанови з GDP ЄС [1] установлено, що відповідальна особа (responsible person) повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим законодавством відповідної держави ЄС. Це положення введено згідно зі статтею 79(b) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Уповноважена особа (responsible person) повинна виконувати свої обов'язки особисто; з нею має бути постійний зв'язок. Уповноважена особа (responsible person) може делегувати обов'язки, але не відповідальність.

Для уповноваженої особи (responsible person) має бути письмова посадова інструкція, де визначено її повноваження щодо прийняття рішень відповідно до її обов'язків. Підприємство з оптової торгівлі має надати уповноваженій особі (responsible person) певні повноваження, ресурси та права, необхідні для виконання її обов'язків.

Уповноважена особа (responsible person) повинна виконувати свої обов'язки таким чином, щоб забезпечити можливість підприємству з оптової торгівлі довести відповідність вимогам GDP та виконання обов'язків щодо обслуговування населення.

Обов'язки уповноваженої особи (responsible person) включають:

i) забезпечення впровадження та функціонування системи управління якістю;

ii) зосередження на управлінні дозвільною діяльністю та на точності і якості протоколів;

iii) забезпечення впровадження та функціонування початкової та подальшої програм навчання;

iv) координування та швидке виконання будь-якої операції з відкликання лікарських засобів;

v) забезпечення ефективного розгляду відповідних рекламацій клієнтів (одержувачів);

vi) забезпечення процедури затвердження постачальників та клієнтів (одержувачів);

vii) погодження будь-яких субдоговірних робіт, що можуть вплинути на GDP;

viii) забезпечення регулярного проведення самоінспекцій відповідно до заздалегідь складеної програми здійснення необхідних коригувальних заходів;

ix) зберігання відповідних протоколів щодо делегування будь-яких обов'язків;

x) прийняття рішень щодо остаточного розташування повернутої, непридатної (бракованої), відкликаної або фальсифікованої продукції;

xi) схвалення будь-якого повернення до дозволеного для продажу запасу;

xii) забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство України[N] стосовно певної продукції[1].

[1] В ЄС положення про можливість застосування більш суворих вимог до оптової дистрибуції зазначених у примітці до п. 2.2(xii) груп лікарських засобів встановлено в статті 83 Директиви 2001/83/ЕС [6].

Примітка. Додаткові більш суворі вимоги чинне законодавство України висуває до оптової торгівлі:

- наркотичних та психотропних діючих речовин та лікарських препаратів на території України;
- лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми;

біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів;

- радіофармацевтичних препаратів.

2.3 Інший персонал

Має бути компетентний персонал у достатній кількості, залучений до всіх етапів діяльності з оптової дистрибуції лікарських засобів. Чисельність необхідного персоналу буде залежати від обсягу та сфери діяльності.

Організаційну структуру підприємства з оптової торгівлі необхідно викласти у вигляді організаційної схеми. Мають бути чітко визначені: роль, обов'язки та взаємозв'язки усіх співробітників.

Ролі та обов'язки співробітників, які працюють на ключових посадах, мають бути викладені в письмових посадових інструкціях разом із будь-якими погодженнями щодо делегування обов'язків.

2.4 Навчання

Весь персонал, залучений до діяльності з оптової дистрибуції, має пройти навчання стосовно вимог GDP. Кожний співробітник повинен мати відповідну компетенцію і досвід до початку виконання своїх обов'язків.

Відповідно до своєї ролі персонал має проходити початкове та подальше навчання, що ґрунтується на письмових методиках та відповідає письмовій програмі навчання. Уповноважена особа (responsible person) також повинна підтримувати їх компетенцію стосовно GDP шляхом регулярного навчання.

Додатково, навчання має включати аспекти ідентифікації продукції та запобігання потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до ланцюга постачання.

Персонал, який має справу з будь-якою продукцією, що вимагає більш суворих умов поводження, повинен пройти спеціальне навчання. Прикладами такої продукції є небезпечні препарати, радіоактивні матеріали, препарати, що створюють особливий ризик зловживання (включаючи наркотичні та психотропні речовини), а також чутлива до температури продукція.

Слід зберігати всі протоколи щодо навчання; ефективність навчання необхідно періодично оцінювати та документувати.

2.5 Гігієна

Стосовно гігієни персоналу необхідно затвердити належні процедури, що відповідають виконуваним роботам, та спостерігати за їх виконанням. Такі процедури мають включати вимоги щодо здоров'я, гігієни та одягу.

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

3.1 Принцип

Підприємства оптової торгівлі повинні мати придатні та достатні приміщення, споруди та обладнання[1], щоб забезпечити належне зберігання та належну дистрибуцію лікарських засобів. Зокрема, приміщення мають бути чистими та сухими; в них слід підтримувати необхідний температурний режим.

---

[1] В ЄС дотримання цих вимог є однією з умов для отримання ліцензії на оптову торгівлю лікарськими засобами згідно зі статтею 79(а) Директиви 2001/83/ЕС [6].

3.2 Приміщення

Приміщення мають бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Вони мають бути відповідним чином безпечними, міцними та достатньої місткості, щоб дозволити безпечне зберігання лікарських засобів та роботу з ними. У зонах зберігання слід забезпечити достатнє освітлення, щоб усі операції здійснювати точно та безпечно.

Якщо приміщення не належать безпосередньо підприємству з оптової торгівлі, у наявності має бути контракт. Приміщення за контрактом мають бути зазначені у копії ліцензії на структурний підрозділ за місцем провадження діяльності відповідно до чинного законодавства України[N2].

---

[2] Див. також наказ МОЗ України від 31.10.2011 N 723 [16].

Лікарські засоби слід зберігати у відокремлених зонах, що мають бути чітко марковані; доступ до них має бути обмежений і дозволений тільки для призначеного персоналу. Будь-яка система на заміну фізичного відокремлення, така як електронне відокремлення на основі комп'ютеризованої системи, має забезпечувати еквівалентну безпеку та пройти валідацію.

Продукція в очікуванні рішення щодо її розташування або продукція, що була вилучена із дозволеного до продажу запасу, має бути відокремлена фізично або за допомогою еквівалентної електронної системи. До такої продукції належить, наприклад, будь-яка продукція з підозрою на фальсифікацію або повернена продукція. Лікарські засоби, отримані із інших країн[N], але не призначені для ринку України, також мають бути фізично відокремлені. Будь-які фальсифіковані лікарські засоби, продукцію, термін придатності якої закінчився, відкликану продукцію та забраковану продукцію, що знайдено у ланцюгу постачання, слід негайно відокремити та зберігати у спеціально призначеній зоні окремо від інших лікарських засобів. У таких зонах має бути відповідний ступінь безпеки для гарантування, що така продукція залишається відокремленою від дозволеного до продажу запасу. Такі зони мають бути чітко ідентифіковані.

Особливу увагу слід приділяти зберіганню продукції зі спеціальними інструкціями щодо роботи з нею згідно з чинним законодавством України[N]. Для такої продукції (наприклад, наркотичних і психотропних речовин) можуть бути необхідними спеціальні умови зберігання (і спеціальні ліцензії).

Радіоактивні матеріали та іншу небезпечну продукцію, а також продукцію, що створює специфічний ризик виникнення пожежі чи вибуху (наприклад, медичні гази, горючі матеріали, легкозаймисті рідини та

тверді речовини), слід зберігати в одній або у декількох призначених для них зонах відповідно до чинного законодавства України[N] із відповідними заходами безпеки та охорони.

Дільниці для приймання та відправлення мають захищати продукцію від погодних умов. Зони приймання, відправлення та зони зберігання мають бути належним чином відокремлені. Слід мати процедури для здійснення контролю товару, що надходить та відпускається. Мають бути спеціально визначені та відповідно обладнані зони приймання, де поставки перевіряють після одержання.

Слід забезпечити неможливість несанкціонованого доступу до всіх зон ліцензованих приміщень. Запобіжні заходи, як правило, включають систему охоронної сигналізації та відповідний контроль доступу. Відвідувачів необхідно супроводжувати.

Приміщення та технічні засоби для зберігання мають бути чистими, без сміття та пилу. Слід мати програми очищення, інструкції та протоколи. Відповідне обладнання для очищення та засоби для очищення необхідно обирати та використовувати так, щоб вони не стати джерелом контамінації.

Приміщення мають бути спроектовані та обладнані так, щоб запобігати проникненню в них комах, гризунів чи інших тварин. Має бути профілактична програма контролю шкідників.

Кімнати для відпочинку, прийому їжі для співробітників та туалети мають бути достатньою мірою відокремлені від зон зберігання. У зонах зберігання слід заборонити присутність їжі, напоїв, засобів для куріння або лікарських препаратів для особистого застосування.

3.2.1 Контроль температури та навколишнього середовища

Для контролю навколишнього середовища, де зберігають лікарські засоби, слід мати відповідне обладнання та процедури. Факторами навколишнього середовища, що підлягають контролю, є температура, освітлення, вологість та чистота приміщень.

У зонах зберігання перед початком їх експлуатації за репрезентативних умов слід скласти первісну карту температур. Обладнання для контролю температури слід розміщувати відповідно до результатів картування, забезпечуючи розташування засобів контролю у зонах, де були виявлені найбільші коливання. Картування слід повторювати за результатами загального оцінювання ризиків або при будь-яких значних модифікаціях технічних засобів або обладнання для контролю температури. Для малих приміщень площею у кілька квадратних метрів, що є зонами зберігання при кімнатній температурі, слід провести загальне оцінювання потенціальних ризиків (наприклад, вплив нагрівачів) та відповідним чином розташувати прилади контролю температури.

3.3 Обладнання

Усе обладнання, що може вплинути на зберігання та дистрибуцію лікарських засобів, слід проектувати, розміщати та обслуговувати згідно із нормами, що відповідають його призначенню. Для основного обладнання, від якого залежить функціональність операцій, слід проводити планове обслуговування.

Обладнання, що використовується для контролю або моніторингу навколишнього середовища, де зберігаються лікарські засоби, слід калібрувати через періоди, що визначені на підставі загального оцінювання ризиків та надійності.

Калібрування обладнання слід здійснювати порівняно з національним або міжнародним вимірювальним еталоном. Має бути у наявності відповідна система сигналізації для забезпечення оповіщення про відхилення від попередньо визначених умов зберігання. Необхідно встановити відповідні аварійні рівні, а сигналізацію слід регулярно перевіряти для гарантування її адекватного функціонування.

Ремонт, обслуговування та калібрування обладнання слід проводити таким чином, щоб не порушити цілість лікарських засобів.

Слід вести відповідні протоколи стосовно ремонту, обслуговування та калібрування ключового обладнання; результати необхідно зберігати. До ключового обладнання можна віднести, наприклад, холодильні камери із системами охоронної сигналізації та контролю доступу, холодильники, термогігрометри або інші прилади для реєстрації температури та вологості, системи обробки повітря або будь-яке обладнання, використовуване надалі в ланцюгу постачання.

3.3.1 Комп'ютеризовані системи

Перед введенням в експлуатацію комп'ютеризованої системи шляхом проведення відповідної валідації або верифікації має бути доведено, що система здатна досягати бажаних результатів точно, послідовно та відтворювано.

Має бути у наявності письмовий детальний опис системи (включаючи діаграми, якщо необхідно). Такий опис слід актуалізувати. У документі мають бути описані принципи, цілі, заходи безпеки та сфера

застосування системи, а також її головні характеристики, як використовується комп'ютеризована система та шлях її взаємодій з іншими системами.

Вводити дані в систему або змінювати їх може тільки спеціально призначена для цього особа.

Дані слід охороняти фізичним або електронним способом, а також захищати від випадкових або несанкціонованих модифікацій. Дані, що зберігаються, слід періодично перевіряти щодо їх доступності. Необхідно захищати дані шляхом створення резервних копій через визначені періоди. Резервні дані слід зберігати в окремому місці, що охороняється, протягом часу, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років.

Необхідно визначити процедури на випадок виходу системи з ладу або її поламки. До них мають бути включені системи для відновлення даних.

3.3.2 Кваліфікація та валідація

Підприємства оптової торгівлі мають визнати, що кваліфікація ключового обладнання та/або валідація ключових процесів необхідні для забезпечення правильності інсталяції та роботи. Масштаб та ступінь такої діяльності з кваліфікації та/або валідації (наприклад, процесів зберігання, відбору та пакування) слід визначати із використанням документованого підходу до загального оцінювання ризиків.

Обладнання та процеси перед введенням в експлуатацію та після значних змін (наприклад, ремонт або технічне обслуговування) мають, відповідно, пройти кваліфікацію та/або валідацію.

Необхідно підготувати звіти з валідації та кваліфікації, де навести підсумок отриманих результатів та коментарі стосовно будь-яких відхилень, що спостерігалися. Слід задокументувати відхилення для затверджених процедур, а також рішення щодо подальших коригувальних дій для виправлення відхилень і попередження їх повторення (коригувальні та запобіжні дії). Якщо необхідно, слід застосовувати принципи CAPA. Необхідно скласти документи, що доводять задовільну валідацію та прийнятність процесу або одиниці обладнання; їх має затвердити відповідний персонал.

4 ДОКУМЕНТАЦІЯ

4.1 Принцип

Належна документація є найважливішою частиною системи якості. Письмова документація має попереджувати помилки внаслідок усного спілкування та дозволяти відстежувати відповідні операції при дистрибуції лікарських засобів.

4.2 Загальні положення

Документація складається з усіх письмових методик, інструкцій, контрактів, протоколів та даних на паперовому носії або в електронному вигляді. Документація має бути легкодоступною / легко відновлюваною.

У зв'язку із обробкою персональних даних співробітників, позивачів або інших фізичних осіб для обробки персональних даних та вільної передачі таких даних для захисту осіб застосовують Закон України "Про захист персональних даних"N1.

———————

[1] В ЄС застосовують Директиву 95/46/ЕС [11].

Документація має бути достатньо всебічною відповідно до сфери діяльності підприємства з оптової торгівлі, а також викладена зрозумілою для персоналу мовою. Документація повинна бути написана чітко, мати однозначне тлумачення та не містити помилок.

Методики мають бути датовані та затверджені підписом уповноваженої особи (responsible person). Якщо необхідно, документація має бути затверджена, підписана та датована спеціально призначеними для цього особами. Документи не мають бути рукописними; хоча, якщо необхідно внесення записів, для цього необхідно передбачити достатньо місця.

Будь-яка зміна, внесена у документацію, має бути підписана та датована; при цьому має бути можливість прочитати первинну інформацію. Якщо необхідно, слід зазначати причину зміни.

Документи необхідно зберігати протягом терміну, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років. Персональні дані слід видаляти або робити анонімними, як тільки їх зберігання стає непотрібним для цілей діяльності з дистрибуції.

Необхідно, щоб кожен співробітник мав вільний доступ до всієї документації, потрібної для виконання його завдань.

Слід звернути увагу на використання тільки чинних та затверджених методик. Зміст документів має бути однозначним; назва, суть та ціль мають бути чітко сформульовані. Документи слід регулярно переглядати та актуалізувати. До методик слід застосовувати контроль версій. Необхідно мати систему, що запобігає випадковому використанню замінених версій після перегляду документа. Замінені або застарілі методики необхідно вилучити з робочих місць та зберігати в архіві.

Стосовно кожної операції щодо отримання лікарських засобів, їх поставки або брокерської діяльності слід вести протоколи або у формі рахунків-фактур (накладних) купівлі/продажу, квитанцій на доставку, або за допомогою комп'ютера, або в будь-якій іншій формі.

До протоколів слід включати, як мінімум, таку інформацію: дата, назва лікарського засобу; отримана, поставлена або передана кількість; назва та адреса постачальника, клієнта (одержувача), брокера або вантажоодержувача, якщо необхідно; а також номер серії, принаймні, для лікарського засобу, щодо якого необхідні заходи охорони[1].

[1] Це положення введено у Настанову з GDP ЄС [1] згідно зі статтями 80(e) та 82 Директиви 2001/83/ЕС [6].

Протоколи слід вести під час виконання кожної операції.

5 ДІЯЛЬНІСТЬ

5.1 Принцип

Уся діяльність, яку здійснює підприємство з оптової торгівлі, має забезпечувати збереження ідентичності лікарського засобу, а також те, що оптова дистрибуція лікарських засобів відбувається відповідно до інформації, наведеної на вторинному (зовнішньому) пакованні. Підприємству з оптової торгівлі необхідно використовувати всі доступні засоби для мінімізації ризику потрапляння фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюгу постачання.

На кожний з лікарських засобів, дистрибуцію якого здійснює підприємство з оптової торгівлі в Україні, має бути реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України[N2].

[2] В Настанову з GDP ЄС введено положення про наявність торгової ліцензії, виданої у ЄС або у державі ЄС, згідно зі статтею 76(1) та 76(2) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Примітка. Відповідно до Директиви 2001/83/ЕС в ЄС будь-який дистриб'ютор, який не є власником торгової ліцензії та імпортує лікарський засіб з іншої держави ЄС, має повідомляти власника торгової ліцензії та компетентний уповноважений орган держави ЄС, до якої саме буде імпортуватися лікарський засіб, про свій намір імпортувати цей препарат[3].

[3] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 76(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Усі ключові операції, що наведено нижче, мають бути повністю описані у відповідній документації в рамках системи якості.

5.2 Кваліфікація постачальників

Підприємства з оптової торгівлі мають отримувати лікарські засоби тільки від осіб, які самі є власниками ліцензії на оптову торгівлю, або які мають ліцензію на виробництво продукції, що відноситься до справи[4].

[4] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(b) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Підприємства з оптової торгівлі, що отримують лікарські засоби з інших країн з метою їх імпортування, тобто з метою розміщення таких продуктів на ринку України, мають бути власниками ліцензії на імпорт[N].

Примітка. В Настанову з GDP ЄС введено таке правило: "Підприємства з оптової торгівлі, що отримують лікарські засоби з третіх країн з метою їх імпортування, тобто з метою розміщення цих продуктів на ринку ЄС, мають бути власниками ліцензії на виробництво"[5].

[5] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 40(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Якщо підприємство з оптової торгівлі отримує лікарські засоби від іншого підприємства з оптової торгівлі, слід переконатися, що постачальник дотримується принципів та правил належної практики дистрибуції та має ліцензію на оптову торгівлю, наприклад, за допомогою відповідних баз даних[N].

Якщо підприємство з оптової торгівлі отримує лікарські засоби через брокерів, воно має переконатися, що брокер є зареєстрованим та відповідає вимогам розділу 10 цієї настанови[1].

_____

1 Див. статтю 80 (4-й абзац) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Перед будь-якою закупівлею лікарських засобів необхідно здійснити відповідну кваліфікацію постачальників та затвердити їх. Це слід контролювати згідно з процедурою, а результати документувати та періодично перевіряти.

При укладанні нового контракту з новими постачальниками підприємству з оптової торгівлі слід "проявити належну обачність" та здійснити перевірки, щоб оцінити придатність, компетенцію та надійність іншої сторони. Слід приділяти увагу:

i) репутації або надійності постачальника;

ii) пропозиції лікарських засобів, що більш ймовірно можуть бути фальсифікованими;

iii) пропозиції у великій кількості лікарських засобів, що, як правило, доступні лише в обмежених кількостях; а також

iv) виходу за межі визначеного діапазону цін.

5.3 Кваліфікація одержувачів

Підприємства з оптової торгівлі мають гарантувати, що вони постачають лікарські засоби тільки особам, які особисто є власниками ліцензій на оптову торгівлю лікарськими засобами, роздрібну торгівлю лікарськими засобами та їх виробництво, а також безпосередньо лікувально-профілактичним закладам[N].

Перевірки чи періодичні повторні перевірки можуть включати: запит копій ліцензій одержувачів відповідно до чинного законодавства України[N]; перевірки їх статусу на веб-сайті регуляторного органу; запит свідоцтва щодо кваліфікації або прав відповідно до чинного законодавства України[N].

Підприємства з оптової торгівлі мають здійснювати постійний нагляд за своєю діяльністю та розслідувати будь-які порушення у схемі продажу наркотичних та психотропних речовин, а також інших небезпечних речовин. Незвичні схеми продажу, що можуть призвести до витоку лікарського засобу або зловживання ним, необхідно досліджувати та, за необхідності, повідомляти про них компетентні уповноважені органи. Підприємства з оптової торгівлі мають вжити заходів, щоб гарантувати повне виконання будь-яких обов'язків щодо обслуговування населення, покладених на них.

5.4 Отримання лікарських засобів

Метою діяльності "отримання" є забезпечення того, що прибулі вантажі є правильними, що лікарські засоби надходять від затверджених постачальників, і що вони не набули видимих пошкоджень під час транспортування.

Лікарським засобам, для яких потрібні спеціальні умови зберігання або засоби безпеки, має бути наданий пріоритет; одразу після проведення необхідних перевірок їх слід невідкладно передати до відповідних складських приміщень.

Серії лікарських засобів, призначені для України[N], не можна передавати до дозволеного для продажу запасу до отримання відповідно до письмових методик гарантії того, що вони були дозволені до реалізації.

Примітка. В Настанову "Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)" введено таке положення: "Стосовно серій, що надійшли з іншої держави ЄС, перед їх передачею до дозволеного для продажу запасу спеціально навчений персонал має уважно перевірити контрольний звіт, зазначений у статті 51(1) Директиви 2001/83/ЕС, або інший оснований на еквівалентній системі дозвіл на реалізацію для даного ринку".

5.5 Зберігання

Лікарські засоби і, за необхідності, медичну продукцію слід зберігати окремо від іншої продукції, що може на них вплинути; їх необхідно захищати від шкідливої дії світла, температури, вологи або інших зовнішніх факторів. Продукції, що потребує спеціальних умов зберігання, слід приділяти особливу увагу.

Контейнери, в яких надходять лікарські засоби, перед зберіганням необхідно очищати, якщо необхідно.

Складська діяльність має забезпечувати підтримування відповідних умов зберігання та необхідну охорону запасів.

Слід забезпечити оборотність запасів відповідно до принципу "раніше закінчується термін придатності - раніше до постачання" (FEFO). Винятки слід документувати.

З лікарськими засобами слід поводитися та зберігати їх таким чином, щоб запобігти їх розливу, ушкодженню, контамінації та переплутуванню. Лікарські засоби не можна зберігати безпосередньо на підлозі за винятком випадків, коли конструкція їх паковання дозволяє таке зберігання (наприклад, деякі балони з медичними газами).

Лікарські засоби, термін придатності яких невдовзі закінчується, слід негайно вилучити з дозволеного до реалізації запасу шляхом фізичного відокремлення або за допомогою іншого еквівалентного електронного способу.

Необхідно регулярно здійснювати переоблік запасів з урахуванням вимог чинного законодавства України[N]. Розбіжності щодо запасів мають бути досліджені та задокументовані.

5.6 Знищення застарілих товарів

Призначені для знищення лікарські засоби слід належним чином ідентифікувати, утримувати окремо та поводитися з ними відповідно до письмової методики.

Знищення лікарських засобів слід здійснювати відповідно до вимог чинного законодавства України[N] або міжнародних вимог стосовно поводження з такою продукцією, її транспортування та видалення.

Протягом визначеного часу необхідно зберігати протоколи щодо всіх знищених лікарських засобів.

5.7 Відбір

Необхідно здійснювати контроль, щоб гарантувати правильний відбір продукції. У продукції, що відбирають, має залишатися прийнятний термін придатності.

5.8 Постачання

Стосовно кожного постачання має бути укладений документ (наприклад, накладна), у якому зазначені: дата; назва лікарського засобу та лікарська форма; номер серії, принаймні для лікарського засобу, щодо якого необхідні заходи охорони; кількість, що постачається; назва та адреса постачальника; назва вантажоодержувача та адреса доставки[1] (фактична адреса складських приміщень, якщо вона відрізняється); а також необхідний транспорт та умови зберігання. Протоколи слід вести таким чином, щоб було відоме фактичне місцезнаходження продукції.

---

[1] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 82 Директиви 2001/83/ЕС [6].

5.9 Експорт

Визначення "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") поширюється на експорт лікарських засобів[2]. Особа-експортер лікарських засобів має бути власником ліцензії на оптову торгівлю або ліцензії на виробництво. Це також стосується випадку, коли підприємство з оптової торгівлі, що здійснює експорт, провадить діяльність у вільній зоні.

---

[2] Це визначення наведено у статті 1(17) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять" цієї настанови.

У випадку експорту лікарських засобів повною мірою застосовуються правила оптової дистрибуції. Однак якщо лікарські засоби експортують, не є необхідною наявність реєстраційного посвідчення, виданого МОЗ України[N3]. Оптові торговці мають вживати відповідних заходів, щоб запобігти потраплянню таких лікарських засобів на ринок України[N]. Якщо підприємства з оптової торгівлі постачають лікарські засоби особам із інших країн[N], вони мають гарантувати, що такі поставки здійснюються тільки особам, які ліцензовані або призначені одержувати лікарські засоби для оптової дистрибуції або постачання населенню згідно з відповідними правовими та адміністративними положеннями відповідної країни.

---

[3] В ЄС при експорту лікарських засобів не є необхідною торгова ліцензія згідно зі статтею 85(а) Директиви 2001/83/ЕС [6].

6 РЕКЛАМАЦІЇ, ПОВЕРНЕННЯ, ПІДОЗРИ ЩОДО ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ВІДКЛИКАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

6.1 Принцип

Всі рекламації, повернення, підозри щодо фальсифікації лікарських засобів та відкликання слід протоколювати та уважно розглядати відповідно до письмових методик. Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів. Перед видачею кожного дозволу на повернення у продаж слід здійснити оцінювання повернутих лікарських засобів. З метою досягнення успіху у боротьбі з фальсифікацією лікарських засобів необхідний послідовний підхід з боку усіх партнерів, задіяних у ланцюгу постачання.

6.2 Рекламації

Рекламації слід протоколювати з усіма вихідними подробицями. Необхідно розрізняти рекламації щодо якості лікарського засобу та рекламації стосовно дистрибуції. У випадку рекламації стосовно якості лікарського засобу та можливого дефекту продукції слід терміново інформувати виробника та/або власника реєстраційного посвідчення[N]. Кожну рекламацію стосовно дистрибуції продукції слід ретельно розслідувати для виявлення походження або причини рекламації.

Для роботи з рекламаціями слід призначити співробітника та виділити достатню кількість допоміжного персоналу.

Після розслідування та оцінювання рекламації, за необхідності, слід здійснити відповідні подальші дії (у тому числі CAPA), включаючи, якщо є така вимога, повідомлення до національного компетентного уповноваженого органу.

6.3 Повернуті лікарські засоби

З повернутою продукцією слід поводитися відповідно до задокументованого, основаного на оцінці ризиків процесу з урахуванням природи цієї продукції, будь-яких спеціальних вимог до зберігання та часу, що минув після першої відправки лікарського засобу. Повернення необхідно здійснювати відповідно до чинного законодавства України[N] та умов контракту між сторонами.

Лікарські засоби, що знаходилися поза приміщеннями дистриб'ютора, можуть бути повернутими у дозволений до продажу запас, тільки якщо підтверджено такі умови:

i) лікарські засоби знаходяться в своїх невідкритих та непорушених вторинних пакованнях і в належному стані; термін їх придатності не минув та вони не були відкликані;

ii) лікарські засоби, що повернуті клієнтом (одержувачем), який не має ліцензії на оптову торгівлю, або аптеками, що здійснюють свою діяльність за ліцензією на роздрібну торгівлю[N], можуть бути повернутими до загальних запасів тільки якщо вони були повернуті протягом прийнятного часу, наприклад, 10 днів;

iii) клієнт (одержувач) має довести, що лікарські засоби транспортували, зберігали, а також поводились з ними згідно зі спеціальними вимогами щодо їх зберігання;

iv) лікарські засоби було обстежено та оцінено компетентною особою, яка пройшла відповідне навчання та уповноважена на таку діяльність;

v) дистриб'ютор має у розпорядженні необхідні докази, що саме цю продукцію було поставлено цьому клієнту (за допомогою копій оригіналів накладних або шляхом посилання на номери рахунків-фактур тощо), та що відомі номери серій продукції, стосовно якої необхідні заходи охорони, а також що немає підстав вважати цю продукцію фальсифікованою.

Більше того, стосовно лікарських засобів, які необхідно зберігати у спеціальних температурних умовах (низька температура), повернення до дозволеного до продажу запасу можливе тільки тоді, коли є документальне підтвердження, що цю продукцію протягом усього часу утримували при затверджених умовах зберігання. Якщо спостерігали будь-які відхилення, слід провести загальне оцінювання ризиків, на підставі чого має бути доведена неушкодженість продукції. Таке підтвердження має включати:

i) доставку клієнту (одержувачу);

ii) обстеження продукції;

iii) відкриття транспортного паковання;

iv) повернення продукції до паковання;

v) збирання та повернення дистриб'ютору;

vi) повернення до холодильного обладнання дистриб'ютора.

Повернуту до дозволеного до продажу запасу продукцію слід розмістити таким чином, щоб ефективно діяла система "раніше закінчується термін придатності - раніше до постачання" (FEFO).

Вкрадену продукцію, що було знайдено, не можна повертати до дозволеного до продажу запасу та продавати клієнтам (одержувачам).

6.4 Фальсифіковані лікарські засоби

Підприємства з оптової торгівлі мають терміново інформувати компетентний уповноважений орган і власника реєстраційного посвідчення[N] на лікарський засіб, який вони визначили як фальсифікований або ймовірно фальсифікований[1]. Має бути процедура стосовно такої діяльності. Такі випадки слід протоколювати з усіма оригінальними подробицями та розслідувати.

[1] В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6].

Усі фальсифіковані лікарські засоби, виявлені у ланцюгу постачання, необхідно негайно фізично відокремити і зберігати в спеціальній зоні окремо від інших лікарських засобів. Усі відповідні дії стосовно такої продукції слід документувати, а протоколи зберігати.

6.5 Відкликання лікарських засобів

Слід регулярно оцінювати ефективність заходів щодо відкликання продукції (як мінімум, щорічно).

Необхідно мати можливість швидко й у будь-який час розпочати дії щодо відкликання.

Дистриб'ютор повинен виконувати інструкції, надані у повідомленні про відкликання; за необхідності, інструкції мають бути затверджені компетентними уповноваженими органами.

Усі дії щодо відкликання слід протоколювати під час їх виконання. Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів.

Особі (або особам), відповідальній(им) за відкликання, має бути наданий легкий доступ до протоколів дистрибуції; у таких протоколах має міститися достатня інформація стосовно дистриб'ютора та його безпосередніх клієнтів (з зазначенням адресів, номерів телефонів та/або факсів у робочі та неробочі години, номерів серій, як мінімум, для лікарських засобів, стосовно яких необхідні заходи охорони, як цього вимагає чинне законодавство України[N], та поставленої кількості), у тому числі інформація стосовно продукції, що експортується, та зразки лікарських засобів.

Слід протоколювати хід процесу відкликання для остаточного звіту.

7 ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

7.1 Принцип

Будь-яку діяльність, на яку поширюється ця настанова з GDP і яка є зовнішньою (аутсорсинговою), слід правильно визначити, погодити та контролювати, щоб уникнути непорозумінь, що можуть вплинути та цілість продукції. Має бути письмовий контракт між замовником та виконавцем, в якому чітко визначені обов'язки кожної сторони.

7.2 Замовник

Замовник несе відповідальність за діяльність, що є предметом контракту.

Замовник несе відповідальність за оцінювання компетентності виконавця стосовно успішного виконання необхідних робіт та за гарантування дотримання принципів та правил GDP за допомогою умов контракту і проведення аудитів. Перед початком аутсорсингових робіт та у разі змін необхідно здійснювати аудит виконавця. Частоту аудитів слід визначати на підставі оцінювання ризиків залежно від характеру зовнішньої (аутсорсингової) діяльності. Аудити мають бути дозволені у будь-який час.

Замовник повинен забезпечити виконавця всією інформацією, необхідною для виконання контрактних операцій згідно зі спеціальними вимогами до продукції та будь-якими іншими вимогами, що стосуються справи.

7.3 Виконавець

Виконавець повинен мати адекватні приміщення, обладнання, процедури, знання та досвід, а також компетентний персонал для виконання робіт, наданих замовником.

Виконавець не може передавати третій стороні будь-які роботи, доручені йому за контрактом, без попереднього оцінювання та погодження угоди замовником, а також без попереднього аудиту третьої

сторони з боку замовника або виконавця. Угоди, укладені між виконавцем і третьою стороною, мають гарантувати, що інформація стосовно оптової дистрибуції є доступною у такий самий спосіб, що і між первісним замовником і виконавцем.

Виконавець має утримуватися від будь-якої діяльності, що може негативно вплинути на якість продукції, яка має відношення до замовника.

Відповідно до вимог контракту виконавець повинен надавати замовнику інформацію про будь-які обставини, що можуть негативно вплинути на якість продукції.

8 САМОІНСПЕКЦІЇ

8.1 Принцип

З метою нагляду за впровадженням і дотриманням принципів GDP, а також для пропозиції необхідних коригувальних заходів слід проводити самоінспекції.

8.2 Самоінспекції

Має бути впроваджена програма самоінспекцій, що охоплює всі аспекти GDP та дотримання регуляторних положень, правил та процедур, в межах визначеного графіку. Самоінспекції можуть бути розділені на декілька окремих самоінспекцій обмеженого обсягу.

Самоінспекції має проводити призначений компетентний персонал компанії неупереджено та детально. Також можуть бути корисними аудити з боку незалежних зовнішніх експертів, але вони не можуть заміняти самоінспекції.

Усі самоінспекції слід протоколювати. Звіти мають містити всі спостереження, зроблені під час інспектування. Копію звіту слід надати керівництву та іншим відповідним особам. Якщо спостерігалися порушення та/або недоліки, необхідно визначити їх причини, а також задокументувати та здійснити коригувальні та запобіжні дії (CAPA).

9 ТРАНСПОРТУВАННЯ

9.1 Принцип

Захист лікарських засобів від ушкодження, фальсифікації та крадіжки, а також гарантування температурних умов у відповідних межах під час транспортування є обов'язком підприємства з оптової торгівлі, що їх постачає.

Незалежно від виду транспорту, має бути можливість довести, що лікарські засоби не знаходилися в умовах, які б могли поставити під загрозу їх якість та цілість. При плануванні транспортування слід застосовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

9.2 Транспортування

Під час транспортування слід підтримувати у визначених межах необхідні умови зберігання лікарських засобів, що описані виробниками або вказані на зовнішньому пакованні.

Якщо під час транспортування спостерігалися відхилення, такі як вихід температури за встановлені межі або пошкодження продукції, про це необхідно повідомити дистриб'ютора та одержувача ушкоджених лікарських засобів. Також має бути процедура для розслідування та опрацювання відхилень температури за встановлені межі.

Обов'язком підприємства з оптової торгівлі є гарантування того, що транспортні засоби та обладнання, використовувані для дистрибуції, зберігання лікарських засобів або поводження з ними, відповідали своєму призначенню та були належним чином обладнаними для запобігання впливу на продукцію умов, що могли б завдати шкоди її якості та цілості пакування.

Мають бути письмові методики стосовно експлуатації та технічного обслуговування всіх транспортних засобів і обладнання, використовуваних в процесі дистрибуції, включаючи очищення та заходи безпеки.

Щоб визначити, де саме необхідний контроль температури, слід застосовувати загальне оцінювання ризиків стосовно маршрутів доставки. Обладнання, використовуване для контролю температури у транспортних засобах та/або у контейнерах під час транспортування, слід регулярно обслуговувати та калібрувати, як мінімум, щорічно.

Для роботи з лікарськими засобами слід використовувати, якщо можливо, спеціально призначені транспортні засоби та обладнання. Якщо використовують неспеціалізовані транспортні засоби та

обладнання, мають бути процедури для гарантії того, що якість лікарського засобу не буде поставлена під загрозу.

Поставки слід доставляти за адресою, вказаною в накладній, та під нагляд вантажоодержувача або до його приміщень. Лікарські засоби не слід залишати в альтернативних приміщеннях.

На випадок термінових поставок у неробочі години слід призначити відповідних осіб та мати у наявності письмові методики.

Якщо транспортування здійснює третя сторона, має бути контракт, що відповідає вимогам, викладеним в розділі 7 цієї настанови. Підприємство з оптової торгівлі має інформувати перевізників щодо відповідних умов транспортування, придатних для даного вантажу. Якщо на маршруті транспортування передбачено розвантаження та перевантаження або транзитне зберігання у транспортних вузлах, особливу увагу слід приділити контролю температури, чистоті та охороні будь-яких проміжних складських приміщень.

Мають бути створені умови для мінімізації тривалості тимчасового зберігання в очікуванні наступного етапу транспортного маршруту.

9.3 Контейнери, паковання та маркування

Лікарські засоби слід транспортувати у контейнерах, що не завдають шкідливого впливу на якість продукції та забезпечують належний захист від впливу зовнішніх факторів, у тому числі від контамінації.

При виборі контейнера та паковання слід враховувати вимоги до зберігання і транспортування лікарських засобів; простір, необхідний для певної кількості ліків; очікувані зовнішні екстремальні температури; розрахунковий максимальний час транспортування, включаючи транзитне зберігання на митниці; кваліфікаційний статус паковання та валідаційний статус транспортної тари.

На контейнерах мають бути етикетки, що містять достатню інформацію стосовно вимог щодо поводження і зберігання, а також заходів безпеки для гарантування того, що з продукцією весь час належним чином поводяться та захищають. Контейнери мають бути такими, щоб було можливо ідентифікувати вміст контейнерів та джерело походження.

9.4 Продукція, для якої необхідні спеціальні умови

Стосовно поставок, що містять лікарські засоби, для яких необхідні спеціальні умови, такі як наркотичні засоби або психотропні речовини, підприємство з оптової торгівлі має підтримувати безпеку та охорону ланцюга постачання такої продукції згідно з вимогами чинного законодавства України[N]. В місцях доставки такої продукції мають бути додаткові системи контролю. Слід мати протокол стосовно випадку будь-якої крадіжки.

Лікарські засоби, що містять сильнодіючі та радіоактивні речовини, слід транспортувати у безпечних, спеціально призначених контейнерах та транспортних засобах із засобами охорони. Відповідні заходи безпеки мають відповідати міжнародним угодам та вимогам чинного законодавства України[N].

Для чутливої до температури продукції слід використовувати кваліфіковане обладнання (наприклад, термічна упаковка, контейнери з регульованою температурою або транспортні засоби з контролем температури), щоб гарантувати додержання належних умов транспортування між виробником, підприємством з оптової торгівлі та клієнтом.

Якщо використовують транспортні засоби з контрольованою температурою, то обладнання для контролю температури, використовуване під час транспортування, слід регулярно обслуговувати та калібрувати. Слід скласти карту температур за репрезентативних умов та урахувати сезонні коливання.

Клієнтам за їх вимогою слід надавати інформацію, щоб довести, що були дотримані температурні умови зберігання продукції.

Якщо використовують акумулятори холоду в ізольованих боксах, то їх слід розміщати таким чином, щоб продукція безпосередньо не контактувала з акумулятором холоду. Персонал має пройти навчання стосовно процедур комплектування ізольованих боксів (сезонні конфігурації) та повторного використання акумуляторів холоду.

Має бути система контролю повторного використання акумуляторів холоду для гарантування, що помилково не використовують не повністю охолоджені акумулятори. Заморожені та охолоджені акумулятори холоду мають бути фізично відокремлені.

Процес доставки чутливої продукції та контроль сезонних коливань температур необхідно описати у письмовій методиці.

10 СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО БРОКЕРІВ[1]

_____

[1] Настанова з GDP ЄС [1] містить положення стосовно брокерської діяльності згідно зі статтею 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС [6].

10.1 Принцип

Брокер (посередник) - це особа, яка залучена до діяльності, пов'язаної із продажем або купівлею лікарських засобів, за винятком оптової дистрибуції, що полягає у веденні переговорів про купівлю-продаж самостійно та від імені іншої юридичної або фізичної особи; до такої діяльності не відноситься фізичне оперування лікарськими засобами[2].

_____

[2] Визначення брокерської діяльності щодо лікарських засобів наведено у статті 1(17a) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять" цієї настанови.

Брокери, які діють на території України, мають бути зареєстровані відповідним компетентним уповноваженим органом[N]. Вони повинні мати постійну адресу та контактні дані в Україні[N], за якими їх зареєстровано[3]. Брокери мають у коротких термін повідомляти компетентний уповноважений орган про будь-які зміни стосовно таких даних.

_____

[3] В ЄС положення щодо брокерів встановлено у статті 85(b) Директиви 2001/83/ЕС [6].

За визначенням брокери не одержують, не постачають та не утримують лікарські засоби. Тому вимоги щодо приміщень, технічних засобів та обладнання до них не застосовуються. Однак всі інші правила, що стосуються дистриб'юторів, також поширюються і на брокерів.

10.2 Система якості

Система якості брокера має бути викладеною у письмовій формі, затвердженою та актуалізованою. Слід визначити обов'язки, процеси та управління ризиками стосовно запроваджуваної ним діяльності.

У системі якості має бути передбачений план екстрених дій, що забезпечує ефективне відкликання лікарських засобів з ринку за розпорядженням виробника чи компетентних уповноважених органів, або проведення відкликання разом із виробником чи власником реєстраційного посвідчення[N] на відповідний лікарський засіб[4]. Необхідно терміново інформувати компетентні уповноважені органи про будь-які підозрювані щодо фальсифікації ліків, які пропонують у ланцюгу постачання[5].

_____

[4] В ЄС це положення встановлено у статті 80(d) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на дистрибуцію лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС.

[5] В ЄС це положення встановлено у статті 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на дистрибуцію лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС.

10.3 Персонал

Будь-який співробітник, залучений до брокерської діяльності, має пройти навчання стосовно відповідного законодавства ЄС та чинного законодавства України[N], а також стосовно питань щодо фальсифікованих лікарських засобів.

10.4 Документація

Застосовують загальні положення стосовно документації, викладені у розділі 4 цієї настанови.

Крім того, мають бути у наявності, як мінімум, такі методики та інструкції, разом із відповідними протоколами про виконання:

i) методика роботи з рекламаціями;

ii) методика інформування компетентних уповноважених органів і власників реєстраційних посвідчень[N] про лікарські засоби, підозрювані щодо фальсифікації;

iii) методика участі у відкликанні;

iv) методика підтвердження, що на лікарські засоби, які є об'єктом брокерської діяльності, є реєстраційні посвідчення[N];

v) методика перевірки підприємств з оптової торгівлі, що постачають лікарські засоби, на наявність ліцензії на оптову торгівлю, постачальників, що є виробниками або імпортерами, на наявність ліцензії на виробництво та ліцензії на імпорт відповідно[N], а також, що їх клієнти мають право постачати лікарські засоби в Україні[N];

vi) процедура перевірки того, що їх постачальники-дистриб'ютори є власниками ліцензію на оптову торгівлю, що їх постачальники-виробники або імпортери є власниками ліцензії на виробництво, а також, що їх клієнти мають право постачати лікарські засоби у відповідній державі ЄС;

vii) стосовно кожної операції щодо лікарських засобів, які є предметом брокерської діяльності, слід вести протоколи або у формі рахунків-фактур (накладних) купівлі/продажу, або за допомогою комп'ютера, або в будь-якій іншій формі; ці протоколи мають містити, як мінімум, таку інформацію: дата, назва лікарського засобу; кількість, що є предметом брокерської діяльності; назва та адреса постачальника і клієнта (одержувача); а також номер серії, принаймні для продукції, щодо якої необхідні заходи забезпечення безпеки.

Протоколи мають бути доступними для компетентних уповноважених органів та для цілей інспектування протягом часу, визначеного чинним законодавством України[N], але не менше 5 років.

11 ЗАКЛЮЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

Ця настанова замінює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції", що була прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2009-02-16 N 95, та Настанову СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції", що була прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2014-02-05 N 100 (див. також розділ "Передмова" на сторінці II цієї настанови) [N].

Цю настанову слід застосовувати з дати, визначеної відповідним наказом МОЗ України та вказаної на сторінці 1 цієї настанови[N].

Примітка. В ЄС нормативний документ "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" необхідно було застосовувати з першого дня після її *публікації у Official Journal of the European Union.*

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ[1]

[1] Див. також розділ "Національний вступ".

До Настанови СТ-Н 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" (далі - ця настанова) внесені окремі зміни відносно нормативного документа Європейської Комісії "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" (далі - Настанова з GDP ЄС) [1], зумовлені правовими вимогами, прийнятими МОЗ України гармонізованими нормативними документами і конкретними потребами фармацевтичного сектора України. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо до пунктів, що їх стосуються, позначено іншим шрифтом та літерою [N].

До цієї настанови внесено такі основні 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" [14], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [7];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять", "Позначення та скорочення", а також національні додатки "Перелік редакційних змін та доповнень" і "Бібліографія", що 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" [14, 15]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил Настанови з GDP ЄС. З позначення розділів цієї настанови вилучено слово "Chapter" ("Глава") і залишено тільки номер, наприклад, замість позначення "Chapter 1" зазначено "1".

Повний перелік редакційних змін і доповнень з обґрунтуванням, при необхідності, наведено нижче.

Розділ "Introduction" ("Передмова"):

Змінено назву розділу: замість "Передмова" зазначено: "Передмова до документа Європейської Комісії "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)".

Розділ "Терміни і визначення понять":

- терміни та визначення понять, що наведені у додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС [1], приведено за українським алфавітом у розділі "Терміни та визначення понять" згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [14]. Оскільки цей розділ не позначено номером, то терміни теж не нумерували;

- додатково у цьому розділі з Директиви 2001/83/ЕС [6] наведено такі терміни та визначення понять: брокерська діяльність щодо лікарських засобів (*brokering of medicinal products*), обов'язки щодо обслуговування населення (*public service obligation*), оптова дистрибуція лікарських засобів (*wholesale distribution of medicinal products*), оскільки ці терміни застосовуються в Настанові з GDP ЄС з відповідними посиланнями на Директиву 2001/83/ЕС;

- в додатку "Glossary of terms" до Настанови з GDP ЄС [1] до термінів "*qualification*", "*quality system*" та "*validation*" дано примітки із вказівкою нормативних документів, з яких ці терміни та їх визначення були позичені; замість приміток до кожного з термінів "валідація", "кваліфікація" та "система якості" в цій настанові дано посилання на порядковий номер, за яким відповідний нормативний документ наведено у національному додатку "Бібліографія"; додатково зазначено також порядковий номер гармонізованої з ним настанови, прийнятої МОЗ України. Такі посилання додатково дано також стосовно терміна "управління ризиками для якості" ("*quality risk management*"), визначення якого наведено з Настанови ICH Q9 [4] і Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [5] та інших термінів з Настанови з GDP ЄС [1]. Визначення терміна "валідація" додатково доповнено словами "відповідно до принципів належної виробничої практики" згідно з визначеннями, наведеними в Настанові з GMP ЄС [2] та Настанові 42-4.0:2013 [3], на які дані посилання;

- у виносці до терміна "фальсифікований лікарський засіб" ("*falsified medicinal product*"), де дано посилання на статтю 1(33) Директиви 2001/83/ЕС, додатково зазначено: (див. [6] у національному додатку "Бібліографія");

- у виносці до терміна "вільні зони та вільні склади" ("*free zones and free warehouses*"), де дано посилання на статті 166 - 181 Постанови Ради (ЕЕС) N 2913/92 від 12 жовтня 1992 р. щодо Митного Кодексу Співтовариства (OJ L 302, 19.10.92, p. 1), додатково зазначено: (див. [8] у національному додатку "Бібліографія"); тут і далі цифри у квадратних лапках означають порядковий номер документа, на який йде посилання, у національному додатку "Бібліографія";

- у визначенні терміна "вільні зони та вільні склади" ("*free zones and free warehouses*") слово "Community" ("Співтовариство") було замінено на слово "Україна", а слова "Community legislation" ("законодавство Співтовариства") - на "чинне законодавство України", оскільки ця настанова призначена для України, яка не є державою ЄС;

- у цій настанові замість визначення терміна "процедура експорту" ("export procedure"), наведеного в Настанові з GDP ЄС [1], дали таке його визначення: "Дозвіл на переміщення товарів України поза митну територію України[N]", а у примітці додатково дали визначення цього терміна з настанови "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)" [1]: "Дозвіл на переміщення товарів Співтовариства поза митну територію Європейського Союзу. У контексті цієї настанови постачання ліків з держави ЄС до держави Європейської Економічної Зони не вважається експортом". Зазначені зміни також обумовлені тим, що ця настанова призначена для України, яка не є державою ЄС;

- у визначенні терміна "фальсифікований лікарський засіб" ("*falsified medicinal product*") слова "торгова ліцензія" ("*marketing authorisation*") замінено на слова "реєстраційне посвідчення[N]" згідно з чинним законодавством України;

- наприкінці цієї настанови додатково наведені ключові слова.

ОСНОВНІ РОЗДІЛИ

1 УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ:

- у п. 1.1 (перше речення стосовно системи якості) у виносці замість вказівки "Article 80(h) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(h) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- назву п. 1.4 "Management review and monitoring" ("Огляд та моніторинг з боку керівництва") змінили на назву "Огляд та моніторинг системи якості з боку керівництва", тобто назву уточнили відповідно до викладених у цьому підрозділі положень;

- у п. 1.5 поряд с посиланням на Настанову ICH Q9 додатково дано посилання на гармонізовану з цим документом Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)", що прийнята МОЗ України.

2 ПЕРСОНАЛ:

- у п. 2.2 у реченні "Уповноважена особа (responsible person) повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим чинним законодавством України" слова "чинним законодавством України" введені замість слів "... legislation of the Member State concerned", а у виносці замість вказівки "Article 79(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В п. 2.2 Настанови з GDP ЄС [1] установлено, що відповідальна особа (responsible person) повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим законодавством відповідної держави ЄС. Це положення введено згідно зі статтею 79(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у тексті п. 2.2(xii) "забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство України^{N} стосовно певної продукції" слова "чинне законодавство України" введені замість слів "national law" ("національне законодавство"). Додатково у п. 2.2(xii) зроблено примітку з зазначенням груп лікарських засобів, до оптової торгівлі яких чинне законодавство України висуває додаткові більш суворі вимоги, а у виносці до п. 2.2(xii) замість вказівки "Article 83 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС положення про можливість застосування більш суворих вимог до оптової дистрибуції зазначених у примітці до п. 2.2(xii) груп лікарських засобів встановлено в статті 83 Директиви 2001/83/ЕС [6]".

3 ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ:

- у п. 3.1 (перше речення стосовно того, що дистриб'юторам слід мати придатні та достатні приміщення, споруди та обладнання) у виносці замість вказівки "Article 79(a) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС дотримання цих вимог є однією з умов для отримання ліцензії на оптову торгівлю лікарськими засобами згідно зі статтею 79(a) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 3.2 замість речення "Приміщення за контрактом мають бути зазначені у окремій ліцензії на оптову торгівлю" зазначили: "Приміщення за контрактом мають бути зазначені у копії ліцензії на структурний підрозділ за місцем провадження діяльності відповідно до чинного законодавства України^{N}", а у виносці дали посилання на наказ МОЗ України від 31.10.2011 N 723, в якому установлено це положення;

- у п. 3.2 замінено слова: "треті країни" ("third country") на "інші країни", "національне законодавство" ("national law") на "чинне законодавство України", "місцеве законодавство" ("local legislation") на "чинне законодавство України";

- у п. 3.3.1 слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

4 ДОКУМЕНТАЦІЯ:

- у п. 4.2 (другий абзац) стосовно захисту осіб у зв'язку із обробкою персональних даних замість посилання на Директиву 95/46/ЕС наведено посилання на Закон України "Про захист персональних даних"N, а у виносці додатково зазначено, що в ЄС застосовують Директиву 95/46/ЕС [11]. Бібліографічний опис цієї директиви внесено в національний додаток "Бібліографія" під номером 11;

- у п. 4.2 (шостий абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 4.2 (десятий абзац) стосовно інформації, що слід включати до протоколів, у виносці замість вказівки "Article 80(e) and 82 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Це положення введено у Настанову з GDP ЄС [1] згідно зі статтями 80(e) та 82 Директиви 2001/83/ЕС [6]".

5 ДІЯЛЬНІСТЬ:

- у тексті п. 5.1 "на кожний з лікарських засобів, дистрибуцію якого здійснює підприємство з оптової торгівлі в Україні, має бути реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України^{N}" слово "Україна" введено замість скорочення "EU" ("ЄС"), слова "реєстраційне посвідчення" - замість слів "marketing authorisation" ("торгова ліцензія"), а слова "видане МОЗ України" - замість слів "granted by the EU or by a

Member State" ("видана у ЄС або у державі ЄС"), що було обумовлено вимогами чинного законодавства України. У виносці до цього речення у п. 5.1 замість вказівки "Article 76(1) and (2) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС введено положення про наявність торгової ліцензії, виданої у ЄС або у державі ЄС, згідно зі статтею 76(1) та 76(2) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- положення про імпорт, що викладене у третьому абзаці п. 5.1 Настанови з GDP ЄС, викладено в цій настанові не як вимога, а як повідомлення у вигляді такої примітки: "Відповідно до Директиви 2001/83/ЕС в ЄС будь-який дистриб'ютор, який не є власником торгової ліцензії та імпортує лікарський засіб з іншої держави ЄС, має повідомляти власника торгової ліцензії та компетентний уповноважений орган держави ЄС, до якої саме буде імпортуватися лікарський засіб, про свій намір імпортувати цей препарат". У виносці до цієї примітки замість вказівки "Article 76(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 76(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]". Зазначене положення дано як повідомлення, оскільки може бути застосовано тільки в ЄС, а Україна не є державою ЄС;

- у виносці до положення стосовно отримання лікарських засобів підприємствами з оптової торгівлі (див. перший абзац у п. 5.2) замість вказівки "Article 80(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.2 (другий абзац) стосовно імпортування підприємствами з оптової торгівлі лікарських засобів з інших країн згідно з чинним законодавством України зазначено, що такі підприємства мають бути власниками ліцензії на імпорт[N], а не на виробництво, як це указано в Настанові з GDP ЄС [1]. Це зумовлено тим, що в Україні ліцензії на виробництво та імпорт лікарських засобів відокремлені одна від одної, а в ЄС поєднані в одній ліцензії. Положення, викладене в Настанові з GDP ЄС як повідомлення, винесено у примітку, а у виносці до цієї примітки замість вказівки "Article 40, third paragraph of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 40(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.2 слова "бази даних Союзу" замінено на слова "відповідні бази даних";

- у п. 5.2 замість слів "... розділу 10" зазначено "... розділу 10 цієї настанови";

- у п. 5.3 (другий абзац) слова "національне законодавство" ("national law" и "national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 5.3 замість фрази "... які особисто є власниками ліцензії на оптову торгівлю, або які мають дозвіл (або призначені) поставляти лікарські засоби населенню" зазначено: "які особисто є власниками ліцензій на оптову торгівлю лікарськими засобами, роздрібну торгівлю лікарськими засобами та їх виробництво, а також безпосередньо лікувально-профілактичним закладам[N]";

- у п. 5.4 (третій абзац) слова "для країн ЄС та Європейської економічної зони" ("for the EU and EEA countries") замінено на слова "для України";

- у п. 5.4 наведене у третьому абзаці Настанови з GDP ЄС положення стосовно серій, що надійшли у державу ЄС з іншої держави ЄС, винесено у примітку як повідомлення, оскільки може бути застосовано тільки в ЄС, а Україна не є державою ЄС;

- у п. 5.5 (останній абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 5.6 (другий абзац) слова "відповідно до національних або міжнародних вимог" ("in accordance with national or international requirements") замінено на слова "відповідно до вимог чинного законодавства України[N] або міжнародних вимог";

- у п. 5.8 у виносці, що зроблена стосовно інформації у документі про постачання, замість вказівки "Article 82 of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 82 Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- змінено назву п. 5.9; замість "Експорт у треті країни" ("Export to third countries") зазначено "Експорт", оскільки Україна не є державою ЄС;

- у п. 5.9 (перший абзац) у виносці, яку зроблено стосовно того, що визначення "оптова дистрибуція" ("wholesale distribution") поширюється на експорт лікарських засобів, замість вказівки "Article 1(17) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Це визначення наведено у статті 1(17) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять" цієї настанови";

- у п. 5.9 (другий абзац) слова "торгова ліцензія Союзу або держави ЄС" ("marketing authorisation of the Union or a Member State") замінено на слова "реєстраційне посвідчення, видане МОЗ України", що обумовлено чинним законодавством України, а у виносці замість вказівки "Article 85(a) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС при експорту лікарських засобів не є необхідною торгова ліцензія згідно зі статтею 85(a) Директиви 2001/83/ЕС [6]";

- у п. 5.9 (другий абзац) слово "Союз" ("Union") замінено на слово "Україна", а слова "треті країни" ("third countries") - на слова "інші країни".

6 РЕКЛАМАЦІЇ, ПОВЕРНЕННЯ, ПІДОЗРЮВАНІ ЩОДО ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ВІДКЛИКАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:

- у п. 6.2 (перший абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";
- у п. 6.3 (перший абзац) слова "національне законодавство" ("national law") замінено на слова "чинне законодавство України";
- у п. 6.3(ii) замість слів "... аптеками, ліцензованими постачати лікарські засоби громадянам, ..." зазначено "... аптеками, що здійснюють свою діяльність за ліцензією на роздрібну торгівлю[N] ...";
- у п. 6.4 (перший абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";
- у п. 6.4 (перший абзац) у виносці, яку зроблено стосовно термінового інформування про фальсифіковані лікарські засоби, замість вказівки "Article 80(i) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В Настанову з GDP ЄС [1] це положення введено згідно зі статтею 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6]";
- у п. 6.5 (п'ятий абзац) слово "законодавство" ("legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

9 ТРАНСПОРТУВАННЯ:

- у п. 9.2 (дев'ятий абзац) замість посилання на "розділ 7" ("Chapter 7") зазначено "розділ 7 цієї настанови";
- у п. 9.4 (перший абзац) слова "згідно з вимогами відповідної держави ЄС" ("with requirements laid down by the Member State") замінено на слова "згідно з вимогами чинного законодавства України";
- у п. 9.4 (другий абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

10 СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО БРОКЕРІВ:

- у виносці до назви розділу 10 замість вказівки "Article 85(b)(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Настанова з GDP ЄС [1] містить положення стосовно брокерської діяльності згідно зі статтею 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЕС [6]";
- у виносці до першого абзацу п. 10.1 замість вказівки "Article 85(b)(3) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "Визначення брокерської діяльності щодо лікарських засобів наведено у статті 1(17a) Директиви 2001/83/ЕС [6]. Див. також розділ "Терміни та визначення понять" цієї настанови";
- у п. 10.1 (другий абзац) замість речення "До брокерів висувається вимога щодо реєстрації" зазначено "Брокери, які діють на території України, мають бути зареєстровані відповідним компетентним уповноваженим органом", а замість слів "у державі ЄС" указано "в Україні", оскільки ця настанова призначена для України;
- у виносці до другого абзацу п. 10.1 стосовно реєстрації брокерів замість вказівки "Article 85(b) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС положення щодо брокерів встановлено у статті 85(b) Директиви 2001/83/ЕС [6]";
- у п. 10.1 (третій абзац) вилучено два посилання на Директиву 2001/83/ЕС;
- у п. 10.2 (другий абзац) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";
- у виносці до другого абзацу п. 10.2 стосовно наявності у системі якості плану екстрених дій щодо відкликання лікарських засобів замість вказівки "Article 80(d) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС це положення встановлено у статті 80(d) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на дистрибуцію лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС";
- у виносці до другого абзацу п. 10.2 стосовно інформування компетентних уповноважених органів про будь-які підозрювані щодо фальсифікації ліки замість вказівки "Article 85(b)(1)(third paragraph) of Directive 2001/83/EC" дано повідомлення: "В ЄС це положення встановлено у статті 80(i) Директиви 2001/83/ЕС [6] для підприємств з оптової торгівлі, що мають ліцензію на дистрибуцію лікарських засобів; воно розповсюджується також на брокерів згідно зі статтею 85(b)(1)(третій параграф) Директиви 2001/83/ЕС";

- у п. 10.3 слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України";

- у п. 10.4 (перший абзац) замість посилання на "розділ 4" ("Chapter 4") зазначено "розділ 4 цієї настанови";

- у п. 10.4(ii) та п. 10.4(iv) слова "торгова ліцензія" ("marketing authorisation") замінено на слова "реєстраційне посвідчення";

- у п. 10.4(v) поряд з необхідністю наявності ліцензії на виробництво у постачальників, що є виробниками або імпортерами, додатково зазначена необхідність наявності ліцензії на імпорт. Це зумовлено тим, що в Україні ліцензії на виробництво та імпорт лікарських засобів відокремлені одна від одної, а в ЄС поєднані в одній ліцензії;

- у п. 10.4(v) слова "у відповідній державі ЄС" ("in the Member State concerned") замінено на слова "в Україні";

- у п. 10.4 (останній абзац) слова "національне законодавство" ("national legislation") замінено на слова "чинне законодавство України".

11 ЗАКЛЮЧНІ ПОЛОЖЕННЯ:

- у цьому розділі під словами "ця настанова" слід розуміти Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції", а не документ Європейської Комісії "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)". Відповідно до цього замість посилань на дві настанови з GDP ЄС, що втратили свою чинність, наведені посилання на дві відповідні їм та гармонізовані з ними настанови МОЗ України, що також втратили свою чинність, а також додатково на розділ "Передмова" на сторінці II цієї настанови, де зазначені замінені настанови. Оскільки весь перший абзац стосується України, то текст було виділено іншим шрифтом та літерою [N];

- у другому абзаці замість речення "цю настанову слід застосовувати з першого дня після її *публікації в Official Journal of the European Union*" зазначено, що "цю настанову слід застосовувати з дати, визначеної відповідним наказом МОЗ України та вказаної на сторінці 1 цієї настанови [N]". Повідомлення про введення в дію Настанови з GDP ЄС винесено в примітку.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01) (OJ C 343, 23.11.2013, p. 1)
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2013
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130718_0617.html

4. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2011
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111003_634.html

6. 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 (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

7. Стандарт СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгіївський, Т. Бухтіарова, О. Безугла та ін. // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. - Київ: МОЗ України, МОРІОН, 2012. - С. 5 - 20.

8. Council Regulation (EEC) N 2913/92 of October 1992 establishing the Community Customs Code (OJ L 302, 19.10.92, p. 1).

9. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ: МОЗ України, 2011

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111003_634.html

11. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and of the free movement of such data (OJ L 281, 23.11.95, p. 31)

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников // Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. - Київ: МОЗ України, МОРІОН, 2012. - С. 609 - 620.

13. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01) (OJ C 68, 8.3.2013, p. 1)

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

14. ДСТУ 1.5-2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів (ISO/IEC Directives, part 2, 2001, NEQ) / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків // Національні стандарти України. Національна стандартизація. - Київ: Держпоживстандарт України, 2003. - С. 83 - 142.

15. ДСТУ 1.7-2001 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів (ISO/IEC Guide 21:1999, NEQ) / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків // Національні стандарти України. Національна стандартизація. - Київ: Держпоживстандарт України, 2003. - С. 143 - 174.

16. Про затвердження ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. - Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. N 723, зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 07.12.2011 р. за N 1420/20158.

Ключові слова: брокер, уповноважена особа (responsible person), документація, зберігання, лікарський засіб, належна практика дистрибуції, оптова дистрибуція, підприємство оптової торгівлі, система якості, транспортування.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 22.08.2014 р. N 593)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ДЕЯКІ ПОЛОЖЕННЯ СТОСОВНО ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО ЕКСПОРТУЮТЬ В УКРАЇНУ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України"

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников**, 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 "___" _____ 20__ року N ___

3. Настанова відповідає документу Європейської Комісії (European Commission):

SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013) [SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Форма "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Європейський Союз для лікарських препаратів для людини, відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС" Версія 2.0 (січень 2013)] у частині пункту 2 та додатка

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Пункти 1 і 2 документа SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013)
("Форма "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Європейський Союз для лікарських препаратів для людини, відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС" Версія 2.0 (січень 2013))

1. Директива 2011/62/EU Європейського Парламенту та Ради ЄС від 8 червня 2011 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС щодо зводу законів Співтовариства відносно лікарських засобів для людини, яка стосується запобігання потраплянню до легального ланцюга постачання фальсифікованих лікарських засобів (OJ L 174, 1.7.2011, p. 74), вводить загальноєвропейські правила для імпортування діючих речовин: відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС, діючі речовини слід імпортувати лише у тому випадку, коли діючі речовини, *зокрема*, супроводжуються **письмовим підтвердженням** від компетентного органу третьої країни-експортера, який стосовно підприємства-виробника експортованої діючої речовини підтверджує, що стандарти належної виробничої практики і контролю на підприємстві еквівалентні тим, що є в Європейському Союзі.

2. Форма такого письмового підтвердження наведена у додатку.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейської Комісії SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013) [SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Форма "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Європейський Союз для лікарських препаратів для людини, відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС" Версія 2.0 (січень 2013] [1]. Зазначений нормативний документ Європейської Комісії введено до частини III настанови "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use" (EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4) (далі - Настанова з GMP ЄС) [2]. Цю гармонізовану настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

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

Ця настанова містить деякі положення (рекомендації) щодо експорту в Україну діючих речовин для виробництва лікарських препаратів для людини, зокрема, рекомендовану форму письмового підтвердження стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів для людини.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Цю настанову введено вперше.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [4], а позначення - відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [6];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національний додаток "Бібліографія", що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [5]. Зазначені структурні елементи не позначені

номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа Європейської Комісії SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013) [1]. "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- у цій настанові як повідомлення наведено пункт 1 документа Європейської Комісії SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630, а додатково - п. 1 "Пояснення до п. 1 документа SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013)". В зазначеному п. 1 цієї настанови поряд з текстом п. 1 документа Європейської Комісії наведено переклад українською мовою відповідних статей Директиви 2001/83/ЕС [7], що пояснюють необхідність введення в дію в ЄС документа SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630, а також підстави для введення в Україні гармонізованої з ним настанови МОЗ України;

- у додатку до цій настанови поряд або замість скорочення "ЄС" ("Європейський Союз") зазначено "Україна^{N_N}", оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні;

- у додатку до цій настанови у назві письмового підтвердження виключено посилання на Директиву 2001/83/ЕС [7], а у абзаці: "Це письмове підтвердження не спростовує відповідальності виробника стосовно забезпечення якості лікарського засобу відповідно до Директиви 2001/83/ЕС" замість посилання на Директиву 2001/83/ЕС наведено посилання на чинне законодавство України;

- у додатку замість e-mail: qdefect@ema.europa.eu, зазначеного у виносці, наведено відповідний e-mail, за яким слід надавати інформацію з третьої країни-експортера до України;

- у розділі "Сфера застосування" додатково зазначені положення (рекомендації), що містить ця настанова, та рекомендації суб'єктам господарювання щодо застосування цієї настанови;

- розділ "Нормативні посилання" додатково містить перелік документів, на які є посилання в тексті цієї настанови;

- розділ "Познаки та скорочення" додатково містить перелік скорочень та термінів/словосполучень, що їм відповідають;

- в кінці цієї настанови додатково наведені ключові слова.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013) [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює деякі положення (рекомендації) щодо діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів для людини, зокрема, форму письмового підтвердження стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва таких лікарських препаратів.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються виробництвом лікарських препаратів та дистрибуцією діючих речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів), незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідним регуляторним органам.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

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

ICH Topic Q7. - Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, November 2000

WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients (Annex 2) // WHO Technical Report Series, N 957, 2010, p. 130 - 186.

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 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products

SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630 Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013)

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
СТ МОЗУ	- стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	- настанова Міністерства охорони здоров'я України
EC	- European Community (Європейське Співтовариство)
EU	- European Union (Європейський Союз)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
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)
OJ	- Official Journal of the European Union (Офіційний журнал Європейського Союзу)
WHO	- World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

1. Пояснення до п. 1 документа SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6 (2013)118630 "Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC" Version 2.0 (January 2013)[N]

Директива 2011/62/EU Європейського Парламенту та Ради ЄС від 8 червня 2011 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС щодо зводу законів Співтовариства відносно лікарських засобів для людини, яка стосується запобігання потраплянню до легального ланцюга постачання фальсифікованих лікарських засобів (OJ L 174, 1.7.2011, p. 74) вводить загальноєвропейські правила для імпортування діючих речовин: відповідно до статті 46b(2) Директиви 2001/83/ЕС, діючі речовини слід імпортувати лише у тому випадку, коли діючі речовини, зокрема, супроводжуються **письмовим підтвердженням** від компетентного органу третьої країни-експортера, який стосовно підприємства-виробника експортованої діючої речовини підтверджує, що стандарти належної виробничої практики і контролю на підприємстві еквівалентні тим, що є в Європейському Союзі.

Стосовно цього у пункті 2 статті 46b Директиви 2001/83/ЕС зазначено:

"2. Діючі речовини слід імпортувати лише за умови дотримання таких вимог:

a) діючі речовини були виготовлені відповідно до стандартів належної виробничої практики, принаймні еквівалентних тим, що встановлені у Європейському Союзі відповідно до третього параграфу статті 47; і

b) діючі речовини супроводжуються письмовим підтвердженням від компетентного органу третьої країни-експортера того, що:

i) стандарти належної виробничої практики, що застосовуються до підприємства-виробника експортованої діючої речовини, як мінімум, еквівалентні тим, які встановлені в Європейському Союзі відповідно до третього параграфу статті 47;

ii) це підприємство-виробник є об'єктом регулярних, суворих і прозорих перевірок та ефективного контролю дотримання належної виробничої практики, в тому числі повторних інспекцій та інспекцій без попередження, з метою забезпечення захисту здоров'я населення, принаймні, такого самого, як у Європейському Союзі; і

iii) у разі випадків невідповідності, інформація про такі результати надається з третьої країни-експортера до Європейського Союзу без будь-яких затримок.

Таке письмове підтвердження не спростовує зобов'язань, викладених у статті 8 та у пункті (f) статті 46".[N]

Примітка 1. У пункті 3(ha) статті 8 Директиви 2001/83/ЕС зазначено:

"3. Заява на видачу торгової ліцензії має супроводжуватися такими даними і документами, поданими відповідно до Додатка I:

...

(ha) Письмовим підтвердження того, що виробник лікарського препарату підтвердив дотримання виробником діючої речовини принципів і правил належної виробничої практики шляхом проведення аудитів, відповідно до пункту (f) статті 46. Письмове підтвердження має містити посилання на дату проведення аудиту та декларацію того, що результати аудиту підтверджують відповідність виробництва принципам і правилам належної виробничої практики".[N]

Примітка 2. Стосовно деяких обов'язків власника ліцензії на виробництво у пункті (f) статті 46 Директиви 2001/83/ЕС зазначено:

"(f) дотримуватись принципів і правил належної виробничої практики лікарських препаратів і використовувати тільки ті діючі речовини, що були виготовлені відповідно до належної виробничої практики для діючих речовин, і дистрибуція яких здійснюється відповідно до належної практики дистрибуції для діючих речовин. З цією метою, власник ліцензії на виробництво має перевіряти дотримання виробником і дистриб'юторами діючих речовин вимог належної виробничої практики і належної практики дистрибуції шляхом проведення аудитів дільниць з виробництва та дистрибуції діючих речовин. Власник ліцензії на виробництво повинен перевірити таке дотримання або сам, або, не скасовуючи його відповідальності, передбаченій у цій Директиві, через особу, яка діє від його імені відповідно до контракту".[N]

Примітка 3. У третьому параграфі статті 47 Директиви 2001/83/ЕС зазначено: "Комісія повинна прийняти (ухвалити) за допомогою делегованих актів відповідно до статті 121a і при дотриманні умов, викладених у статтях 121b і 121c, принципи і правила належної виробничої практики для діючих речовин, зазначені в першому абзаці пункту (e) статті 46 і в статті 46b".[N]

В ЄС правила належної виробничої практики стосовно діючих речовин викладено у документі "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. - Part II "Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials". З цим документом гармонізовано настанову 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", прийняту Міністерством охорони здоров'я України, зокрема, її частину 2 "Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина". Згідно з цим до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" має бути включений гармонізований документ, що містить форму "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів для людини.[N]

Примітка 4. Положення цього пункту є повідомленнями, що містять інформацію.[N]

2. Форму зазначеного письмового підтвердження стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів для людини[N], наведено у додатку.

Додаток
(обов'язковий)

Форма "письмового підтвердження" стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів для людини[N]

БЛАНК РЕГУЛЯТОРНОГО ОРГАНУ, ЩО НАДАЄ ПІДТВЕРДЖЕННЯ

Письмове підтвердження стосовно діючої речовини, що експортують в Україну[N] для виробництва лікарських препаратів для людини

Підтвердження N __ (номер визначає регуляторний орган, що надає підтвердження):

_____

1. Назва та адреса виробничої дільниці (у тому числі номер будинку, якщо є):

_____

2. Номер(и) ліцензії(ій) на виробництво[1]:

_____

СТОСОВНО КОМПАНІЇ-ВИРОБНИКА ЗА П. (1) ТАКОЇ(ИХ) ДІЮЧОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ (РЕЧОВИН), ЕКСПОРТОВАНОЇ(ИХ) ДО УКРАЇНИ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛЮДИНИ

Діюча(і) речовина (речовини)[2]	Види діяльності[3]

РЕГУЛЯТОРНИЙ ОРГАН ПІДТВЕРДЖУЄ, ЩО:

Стандарти належної виробничої практики (GMP), що застосовують до цього підприємства-виробника, як мінімум, еквівалентні тим, що встановлено в ЄС та в Україні[N] (цим стандартам GMP еквівалентні стандарти GMP WHO/ICH Q7);

Підприємство-виробник є об'єктом регулярних, суворих і прозорих перевірок та ефективного контролю дотримання належної виробничої практики, у тому числі повторних інспекцій та інспекцій без попередження, з метою забезпечення захисту здоров'я населення, принаймні, такого самого, як в Україні[N]; а також

У разі результатів, що свідчать про невідповідність, інформація про такі результати надається без затримки з третьої країни-експортера в Україну[N 4].

Дата інспектування підприємства за п. (1). Назва регуляторного органу з інспектування, якщо він не є регуляторним органом, що надає підтвердження:

_____

Це письмове підтвердження чинне до

_____

Аутентичність цього письмового підтвердження може бути підтверджена регуляторним органом, що її надав.

Це письмове підтвердження не спростовує відповідальності виробника стосовно забезпечення якості лікарського препарату відповідно до чинного законодавства України[N].

Адреса регуляторного органу, що надає підтвердження:

_____

Ім'я та посада відповідальної особи:

_____

Електронна адреса, номер телефону та факсу:

_____

Підпис *Печатка регуляторного органу та дата*

_____

[1] Якщо регуляторний орган видає ліцензію на виробничу дільницю. Запис "не застосовне", якщо немає правової основи для видачі ліцензії.

[2] Зазначення конкретних діючих речовин за допомогою загальноприйнятої міжнародної термінології (бажано міжнародна непатентована назва).

[3] Наприклад, "хімічний синтез", "екстракція з сировини природного походження", "біологічні процеси", "заключні стадії".

[4] taran@diklz.gov.ua

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. SANCO/SFS/SF/mg/ddg1.d.6(2013)118630. - Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2) of Directive 2001/83/EC". - Version 2.0 (January 2013)

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. - Київ, МОЗ України, 2016

4. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

5. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

7. 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 // OJ L 311, 28.11.2001, p. 67

Ключові слова: виробник, виробництво, діюча речовина, експорт, лікарський препарат, належна виробнича практика (GMP).

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування
СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України"

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N ___

3. Настанова відповідає документу Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency) EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014 (EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 Настанова щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування, 20 листопада 2014)

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з ліків EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" (EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Настанова щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою

технічних засобів загального користування"), прийнятим в Європейському Союзі (ЄС) 20 листопада 2014 р. [1].

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

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше. Необхідність введення цієї настанови пов'язана з тим, що документ EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" [1] включено до частини III "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) [2]. Цю гармонізовану настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^{N}.

Оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських препаратів для людини, до неї не включено деякі положення документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], що стосуються лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також відповідні посилання. Але деякі цілісні положення стосовно лікарських препаратів для ветеринарії, що можуть бути важливими при розумінні застосованих підходів в цілому, були винесені у примітки як повідомлення.

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" [4], а позначення - відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [5];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національні додатки "Перелік редакційних змін і доповнень" і "Бібліографія", що оформлені згідно з вимогами національних стандартів: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові номери структурних елементів документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1]. Розділ "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- розділ 2 "Scope" ("Сфера застосування") нормативного документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 в цій настанові названо "Пояснення щодо сфери застосування", оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 додатково включено розділ з назвою "Сфера застосування", що не може повністю дублювати розділ 2;

- документи, що зазначені в розділі 3 "Legal basis" ("Правова основа") настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], включено до розділу "Нормативні посилання" цієї настанови, а джерела літератури, що зазначені в розділі "References" настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], та інші документи, на які є посилання в розділі "Національний вступ" та виносках, наведено в національному додатку "Бібліографія". У розділі 3 "Правова основа" цієї настанови указано, що правовою основою її застосування є чинне законодавство України, і цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі "Нормативні посилання", де поряд з документами ЄС та ІСН зазначені гармонізовані з деякими з них нормативні документи МОЗ України; у виносці додатково зазначено, що цією настановою рекомендується користуватися разом з документами, наведеними у розділі "Нормативні посилання";

- розділ "Терміни та визначення понять" додатково містить визначення ключового терміна "**ідентифікація ризику**" *("risk identification")* [7, 8], зазначеного навіть у назві цієї настанови; стосовно деяких інших важливих термінів, що вжиті в цій настанові, зроблено примітку, де дано посилання на нормативні документи, в яких наведені визначення указаних термінів. Терміни супроводжуються посиланнями на відповідні документи, бібліографічний опис яких представлено в національному додатку "Бібліографія". Що стосується розділу 8 "Definitions" ("Визначення") настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], то він містить перелік познак і скорочень, а також термінів/словосполучень, що їм відповідають. Тому розділ 8 з цієї настанови виключено, а його вміст перенесено до розділу "Познаки та скорочення";

- у цій настанові поряд з посиланнями на деякі документи ЄС та ICH наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

- інші редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у національному додатку "Перелік редакційних змін і доповнень".

Ця настанова містить положення (рекомендації) щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів для людини за допомогою технічних засобів загального користування.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в настанову EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова містить положення (рекомендації) щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів для людини за допомогою технічних засобів загального користування.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання, які займаються розробкою та виробництвом лікарських препаратів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, регуляторним органам та інспекторам з GMP, які здійснюють інспектування виробництва лікарських препаратів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ[1]

_____

[1] Цією настановою рекомендується користуватися разом із документами наведеними у розділі "Нормативні посилання".

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика (частина 1, розділ 3 "Приміщення та обладнання" та розділ 5 "Технологічний процес")[N]

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

Державна Фармакопея України 2.0 (загальний текст 5.4 "Залишкові кількості органічних розчинників")[N]

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 (Part I, Chapter 3 "Premises and Equipment" and Chapter 5 "Production")

EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents, September 2015

CPMP/QWP/450/03 Rev. 1 - EMEA/CVMP/511/03 Rev. 1 Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for Residual Solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on Impurities: Residual Solvents: Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. - Annex II: residues of solvents used in the manufacture of finished products

EMEA/CVMP/VICH/502/99 Rev. 1 VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision), 19 September 2011

EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02 Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, London, 28 June 2006

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Ідентифікація ризику *(risk identification,* [7, 8])

Систематичне використання інформації відносно питання ризику або опису проблеми для визначення потенційних джерел шкоди (небезпеки).

Примітка. Визначення понять важливих термінів, що застосовують у цій настанові, таких як "ризик" ("*risk*"), "зниження ризику" ("*risk reduction*") та "небезпека" ("*hazard*"), наведені у розділі "Терміни та визначення понять" Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)", а таких як "діюча речовина" (*"active substance"*), "лікарський препарат" (*"medicinal product"*) та "перехресна контамінація" (*"cross contamination"*) - у розділі "Терміни та визначення понять" Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика".

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт (active pharmaceutical ingredient)
ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
СТ МОЗУ	- стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	- настанова Міністерства охорони здоров'я України
CHMP (CPMP)	- 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 у ветеринарії)
EMA (EMEA)	- European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
F	- Adjustment Factor (коригувальний коефіцієнт)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
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)
IMP	- Investigational Medicinal Products (досліджуваний лікарський препарат)
LOAEL	- Lowest Observed Adverse Effect Level (найнижчий рівень, за якого спостерігається несприятливий ефект)
NOAEL	- No Observed Adverse Effect Level (рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект)
PDE (ADE)	- Permitted Daily Exposure (Allowable Daily Exposure)[1] (допустима добова експозиція *або* допустимий добовий вплив)
TTC	- Threshold of Toxicological Concern (поріг токсикологічної значущості)

[1] PDE та ADE фактично є синонімами.

Резюме

Якщо різні лікарські препарати виробляють з використанням технічних засобів загального користування, можливість перехресної контамінації становить проблему. Лікарські препарати призначені приносити користь відповідному пацієнту; проте, у разі потрапляння в інші лікарські препарати внаслідок перехресної контамінації вони не приносять ніякої користі для пацієнта і навіть можуть становити ризик. Отже, слід управляти присутністю таких забруднюючих речовин відповідно до обумовленого ними ризику, який, в свою чергу, пов'язаний з такими рівнями вмісту, котрі можна вважати безпечними для всіх груп населення. З цією метою для ідентифікації ризиків слід використовувати межі впливу на здоров'я, отримані шляхом визначення безпечного порогового значення. Визначення такого порогового значення (наприклад, допустимої добової експозиції / допустимого добового впливу (*permitted daily exposure* - PDE) або порогу токсикологічної значущості (*threshold of toxicological concern* - TTC)) має бути результатом структурованої наукової оцінки всіх наявних фармакологічних і токсикологічних даних, у тому числі даних як доклінічних досліджень, так і клінічних випробувань.

Відхилення від основного наданого в цій настанові підходу щодо визначення таких безпечних порогових рівнів можуть бути прийняті, якщо вони належним чином обґрунтовані.

1. Вступ

При виробництві лікарських препаратів випадкова перехресна контамінація може бути результатом неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів, генетичного матеріалу або організмів з діючих речовин, іншої вихідної сировини й інших препаратів, які виробляють у той самий час, а також походити з залишків на обладнанні й одязі операторів. У зв'язку з передбачуваним ризиком раніше висували вимогу виробляти певні класи лікарських препаратів із використанням спеціально призначених або відокремлених автономних технічних засобів; такі препарати включали "певні антибіотики, певні гормони, певні цитотоксини і певні сильнодіючі ліки". До цього часу не існує ніяких офіційних рекомендацій, щоб допомогти виробникам розмежовувати конкретні препарати в рамках цих зазначених класів. Розділи 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС[1] та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N] були переглянуті з метою сприяти впровадженню наукового підходу, що ґрунтується на оцінці ризиків і стосується "токсикологічної оцінки" для встановлення порогових значень з метою ідентифікації ризиків.

[1] Див. розділ "Нормативні посилання" та [2] в національному додатку "Бібліографія" цієї настанови.

Очищення є заходом для зниження ризику, і у фармацевтичній промисловості для досліджень при валідації очищення широко застосовують межі для речовин, що переносяться до іншого препарату. Щоб встановити такі межі, застосовують різноманітні підходи, але часто не беруть до уваги наявні фармакологічні та токсикологічні дані. Таким чином, з метою ідентифікації ризику і сприяння заходам щодо зниження ризику для всіх класів лікарських речовин є виправданим більш науковий підхід для кожного конкретного випадку.

Мета цієї настанови - рекомендувати підхід для огляду та оцінки фармакологічних і токсикологічних даних для окремих діючих речовин і, таким чином, дозволити визначити порогові рівні, як зазначено у настанові з GMP ЄС[1] та гармонізованій з нею настанові МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N]. Ці рівні можна використовувати як інструмент ідентифікації ризиків, а також застосовувати для обґрунтування використовуваних при валідації очищення меж для речовин, що переносяться до іншого препарату. Хоча активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) не розглядають у розділах 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N], щоб отримати порогове значення для ідентифікації ризику в разі потреби можуть бути застосовані загальні принципи, викладені в цій настанові.

Відхилення від основного наданого в цій настанові підходу щодо визначення таких безпечних порогових рівнів можуть бути прийняті, якщо вони належним чином обґрунтовані.

2. Пояснення щодо сфери застосування

Ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів, які потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, що контамінують лікарські препарати.

Примітка. У розділі 2 документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" в першому абзаці розділу 2 зазначено: "Ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів і цільових тварин, які зазнали впливу залишків діючих речовин у лікарських препаратах, а також споживачів, які потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, присутніх в продуктах харчування тваринного походження через лікування тварин, що застосовують у харчовому виробництві, ветеринарними лікарськими препаратами із залишками діючих речовин".

Таким чином, мета цього документу - рекомендувати підхід для визначення науково обґрунтованого порогового значення для окремих діючих речовин, щоб застосовувати його для ідентифікації ризиків. У цій настанові зазначено, яким чином мають бути представлені дані, на підставі яких визначено це порогове значення, щоб досягти чіткого і гармонізованого підходу для всієї фармацевтичної промисловості.

3. Правова основа

Правовою основою застосування цієї настанови є чинне законодавство України. Цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі "Нормативні посилання"[N].

4. Визначення меж впливу на здоров'я

4.1 Розрахунок допустимої добової експозиції (PDE)

Процедура, що запропонована в цьому документі для визначення меж впливу на здоров'я, базується на методі визначення так званої допустимої добової експозиції (допустимого добового впливу) (PDE), як описано у додатку 3 до настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents", а також у гармонізованому додатку 3 "Методи установлення меж дії залишкових розчинників" загального тексту 5.4 "Залишкові кількості органічних розчинників" Державної Фармакопеї України 2.0[N]. PDE є дозою конкретної речовини, що навряд чи викличе несприятливий ефект, якщо людина зазнаватиме її впливу на рівні або нижче цієї дози кожен день протягом усього життя.

Визначення PDE включає в себе (i) виявлення небезпечних факторів шляхом огляду всіх даних, що стосуються справи, (ii) виявлення "критичних ефектів", (iii) визначення **рівня, за якого не спостерігається несприятливий ефект** (***no observed adverse effect level*** **- NOAEL**), для факторів, що вважають "критичними ефектами", а також (iv) використання декількох коригувальних коефіцієнтів для розрахунку різних невизначеностей. Додаток 3 до настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents" містить таке рівняння для визначення PDE:

$$PDE = \frac{NOAEL \times маса\ тіла}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Примітка. У підрозділі 4.1 документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" стосовно визначення PDE у разі ветеринарних лікарських препаратів зазначено: "Відносно встановлення меж впливу на здоров'я, що можуть бути прийнятними у разі ветеринарних лікарських препаратів, в принципі, можна було б використовувати підхід визначення різних PDE для різних видів цільових тварин. Проте, це було б вкрай непрактично. Отже, вважається практичним, що PDE слід визначати за впливом на людину. Рівень допустимої контамінації потім обчислюють за PDE для людини, навіть якщо продукт, що буде контаміновано, є ветеринарним лікарським препаратом. Вважається, що це є прагматичним підходом, що відповідає прийнятому у документі VICH GL 18 підходу, де для розрахунку меж залишкових розчинників у ветеринарних лікарських препаратах використовують PDE для людини".

При визначенні меж необхідно брати до уваги дозу для введення, що залежатиме від маси тіла того виду тварин, що підлягає лікуванню. Щоб полегшити цю задачу, PDE слід розраховувати у мг/кг маси тіла, тобто, обчислювати не на одну особу, а з урахуванням маси тіла (із коригувальним коефіцієнтом на масу тіла, що дорівнює 1)[1].

---

[1] Якщо у інформації про лікарський препарат, що має бути виготовлений наступним, добову дозу вказано на одного пацієнта, а не в розрахунку у мг/кг маси тіла, для лікарських препаратів для людини слід використовувати стандартну масу тіла 50 кг. У разі ветеринарних лікарських препаратів дозу для застосування, як правило, виражають у мг/кг маси тіла. Якщо це не так, то стандартною масою тіла слід вважати 1 кг, оскільки це може бути найменшим значенням маси тіла тварини.

Якщо препарат, що може бути контамінований залишками діючої речовини, є ветеринарним лікарським засобом для тварин, яких застосовують у харчовому виробництві, для визначення межі для кількості, що може бути перенесена в цей лікарський препарат, слід враховувати як безпеку цільових тварин, так і безпеку споживачів. Таким чином, на підставі припущення "найгіршого випадку" має бути доведено, що ні цільова тварина, а ні споживач не зазнають впливу залишків діючої речовини понад рівні, які перевищують PDE.

Також можуть бути використані альтернативні підходи стосовно NOAEL, такі як Benchmark dose[2].

---

[2] За інформацією щодо підходу "Benchmark dose" рекомендується звертатися до [13, 14] у національному додатку "Бібліографія".

За умови належного наукового обґрунтування може бути прийнятним використання інших підходів щодо визначення меж впливу на здоров'я.

Вимоги до даних для ідентифікації небезпеки

Ідентифікація небезпеки є якісною оцінкою притаманної речовині властивості викликати несприятливі ефекти. Для ідентифікації небезпеки щодо кожної сполуки необхідно здійснити огляд всіх наявних даних стосовно тварин і людини. Дані для ідентифікації небезпеки можуть включати результати доклінічних досліджень фармакодинаміки, досліджень хронічної токсичності, канцерогенності, генотоксичності (*in vitro* та *in vivo*), репродуктивної функції та розвитку потомства, а також клінічні дані (терапевтичні та побічні ефекти). Наявність даних для діючої речовини варіюватиме залежно від етапу розробки та показань до застосування. Якщо комплекти даних є неповними, виявлену нестачу даних слід критично оцінити стосовно можливого впливу такої нестачі на визначення достовірної межі допустимого впливу на здоров'я.

Визначення критичних ефектів

Критичні ефекти можуть включати найбільш чутливий індикатор несприятливого ефекту, виявлений при доклінічних дослідженнях токсичності, за виключенням випадків наявності чіткого доказу (наприклад, за результатами механістичних досліджень, даними фармакодинаміки тощо) того, що такі дані не застосовні до людини. Критичний ефект також може включати будь-який клінічний терапевтичний і побічний ефект.

Встановлення рівня, за якого не спостерігається несприятливий ефект (*no observed adverse effect level* - NOAEL)

Для всіх визначених критичних ефектів слід встановити NOAEL. NOAEL є найвищою випробуваною дозою, при якій не спостерігається "критичний" ефект. Якщо критичний ефект спостерігався в декількох дослідженнях на тваринах, для розрахунку значення PDE слід використовувати NOAEL при найнижчій дозі. Якщо NOAEL не визначений, може бути використаний **найнижчий рівень, за якого спостерігається несприятливий ефект** (***lowest observed adverse effect level* - LOAEL**). NOAEL, визначений на підставі

клінічних фармакодинамічних ефектів, має відповідати найвищій випробуваній дозі, яку вважають терапевтично неефективною.

Застосування коригувальних коефіцієнтів

Щоб врахувати невизначеність, обумовлену різними чинниками, та здійснити екстраполяцію для отримання достовірного та надійного рівня, за якого не спостерігається ефект у людини, обчислюють PDE шляхом ділення NOAEL для критичного ефекту на різні коригувальні коефіцієнти, що також називають коефіцієнтом безпеки (safety factors), коефіцієнтом невизначеності (uncertainty factors), коефіцієнтом оцінювання (assessment factors) або коефіцієнтом модифікації (modifying factors). Коригувальні коефіцієнти F1 - F5 стосуються таких джерел невизначеності:

F1: коефіцієнт (значення від 2 до 12) для екстраполяції між видами;

F2: коефіцієнт 10 для врахування мінливості між окремими особами;

F3: коефіцієнт 10 для врахування результатів досліджень хронічної токсичності короткої тривалості, тобто, менше 4-х тижнів;

F4: коефіцієнт (значення від 1 до 10), що може бути застосований у разі тяжких видів токсичності, наприклад, при негенотоксичній канцерогенності, нейротоксичності або тератогенності;

F5: перемінний коефіцієнт, що може бути застосований коли рівень, за якого ефект на спостерігається, не був встановлений. Якщо відомий тільки LOAEL, залежно від тяжкості токсичності може бути використаний коефіцієнт, що має значення до 10.

Може бути прийнятним використання додаткових коригувальних коефіцієнтів стосовно залишкових невизначеностей, що не охоплюються вищевказаними коефіцієнтами, за умови, що їх використання цілком підтверджено даними літератури, а також надано адекватне обговорення на підтримку їх використання, наприклад, відсутність даних щодо токсикологічних властивостей стосовно репродуктивної функції та розвитку потомства (див. підрозділ 5.4 цієї настанови).

Для подальших вказівок з вибору коригувальних коефіцієнтів F1 і F4 рекомендується звертатись до додатка 3 настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents". Використання і вибір коригувальних коефіцієнтів має бути обґрунтований. Може бути прийнятним обмеження щодо використання коефіцієнтів F2 і, потенційно, F5 при визначенні PDE із застосуванням кінцевих точок при дослідженнях за участю людини. Може бути прийнятим відхилення від наведених вище зазвичай використовуваних значень коригувальних коефіцієнтів, якщо це належним чином науково обґрунтовано.

Вибір остаточного значення PDE

Якщо було виявлено декілька критичних ефектів, в результаті чого обчислено більше ніж одне значення PDE, необхідно прийняти відповідним чином обґрунтоване рішення стосовно найбільш підходящого значення PDE, що буде використаний для валідації процесу очищення. Як правило, за замовчуванням використовують найменше значення PDE.

4.2 Використання клінічних даних

Метою визначення межі впливу на здоров'я є гарантування безпеки людей, отже, вважається, що досить доречним є використання якісних клінічних даних стосовно людини. Непередбачені фармакодинамічні ефекти у пацієнтів, викликані лікарським препаратом внаслідок його контамінації сторонньою діючою речовиною, можуть становити небезпеку; таким чином, при визначенні критичного ефекту слід брати до уваги клінічні фармакологічні дані. Слід розглянути питання, якою мірою обговорювана діюча речовина пов'язана з критичними побічними ефектами в клінічних умовах.

Якщо найбільш критичний ефект, встановлений для визначення межі впливу на здоров'я, заснований на фармакологічних та/або токсикологічних ефектах, що спостерігаються у людей, а не у тварин, використання формули для розрахунку PDE може бути недоречним і для цієї мети можна використати оцінку клінічних даних стосовно конкретної речовини.

4.3 Екстраполяція для інших шляхів введення

Хоча визначене для забруднюючою діючої речовини значення PDE, як правило, базується на результатах досліджень із застосуванням призначеного для клінічної практики шляху введення, для цієї діючої речовини або лікарського препарату, виробленого наступним із застосуванням технічних засобів загального користування, може бути використаний інший шлях введення. Зміна шляху введення може змінити біодоступність; таким чином, якщо існують явні відмінності у біодоступності залежно від шляху введення (наприклад, понад 40 %), слід застосовувати коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення. Оскільки біодоступність може варіювати залежно від виду тварин, коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при

одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних, отриманих для людини.

Примітка. У разі ветеринарних лікарських препаратів коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних для відповідного цільового виду тварин.

Якщо немає даних щодо біодоступності для людини при інших шляхах введення, а також передбачається, що зміна шляху введення може привести до збільшення системної дії з боку забруднюючої речовини (наприклад, при екстраполяції даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційного шляху введення), можна здійснити попередню екстраполяцію із припущенням 100 % біодоступності забруднюючої речовини. Наприклад, у разі екстраполяції даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційного шляху введення PDE, визначений на основі даних для орального шляху введення, може бути скоригований шляхом множення на коригувальний коефіцієнт, що обчислюють таким чином:

- коригувальний коефіцієнт (екстраполяція даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційний шляху введення): значення абсорбції при оральному введенні у % / 100 %, тобто значення абсорбції при інгаляційному введенні.

Якщо немає даних щодо біодоступності для людини при інших шляхах введення, а також передбачається, що системна дія забруднюючої речовини буде нижча порівняно із такою при застосованому шляху введення забруднюючої діючої речовини / лікарського препарату, для розрахунку PDE немає необхідності застосовувати коригувальний коефіцієнт. Передбачається, що екстраполяцію даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення здійснюватимуть на індивідуальній основі у кожному конкретному випадку.

5. Спеціальні питання

5.1 Діючі речовини з генотоксичною дією

У разі діючих речовин з генотоксичною дією, для яких не існує ніякого явного порогового значення, вважають, що будь-який рівень впливу несе за собою ризик. Проте, у документі EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 & CPMP/SWP/5199/02 "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities" був встановлений заздалегідь визначений рівень прийнятного ризику для генотоксичних речовин, для яких не існує порогових значень, у вигляді порогу токсикологічної значущості (*threshold of toxicological concern* - TTC) 1,5 мкг/день на одну особу. TTC представляє собою рівень впливу генотоксичної домішки, пов'язаний з теоретичним ризиком виникнення 1 додаткового випадку захворювання на рак на 100000 пацієнтів при впливі протягом усього життя. З огляду на той факт, що тривалість впливу залишків діючих речовин буде значно меншою (наприклад, тому що на практиці можна очікувати, що рівні залишків діючої речовини, які переносяться у наступний препарат, зменшуватимуться від серії до серії), межі, визначені на підставі максимальної експозиції 1,5 мкг/день на одну особу, не будуть перевищувати теоретичний ризик підвищення частоти захворювання на рак 1×10^{-6}. Отже, у разі залишків діючих речовин, для яких не існує порогових значень, може бути застосована гранична доза 1,5 мкг/день на одну особу.

Примітка. Якщо препарат, що може бути контамінований залишками діючої речовини, є ветеринарним лікарським препаратом, слід застосовувати такий самий TTC, але виражати не на "одну особу", а у "кг/масу тіла" (тобто, TTC становить 0,03 мкг/добу на кг маси тіла). Якщо контамінований препарат призначений для тварин, використовуваних у харчовому виробництві, застосовувана межа для речовини, що переноситься, має бути встановлена з урахуванням як безпеки тварин, так і безпеки споживачів. Тому на підставі підходу "найгірший випадок" має бути доказано, що ні цільова тварина, а ні споживач не будуть піддаватися впливу залишкових кількостей діючих речовин, що перевищують TTC.

У разі діючих речовин з генотоксичною дією при наявності достатніх даних щодо канцерогенності для визначення прийнятних рівнів слід застосовувати оцінювання специфічного для даної речовини ризику замість підходу визначення прийнятних рівнів споживання на підставі TTC.

У разі лікарських речовин з генотоксичною дією, стосовно яких є достатня кількість даних щодо пов'язаного з пороговим значенням механізму, безпечні рівні впливу без істотного ризику генотоксичності можуть бути встановлені з використанням підходу, заснованого на PDE.

5.2 Діючі речовини з сильною сенсибілізуючою дією

У чутливих людей можуть розвинутися індуковані лікарськими препаратами реакції імуно-опосередкованої гіперчутливості. Спостережувані реакції можуть варіювати від легких випадків контактної сенсибілізації до потенційно летальних анафілактичних реакцій.

Як зазначено в пункті 3.6 розділу 3 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N], для вироблення лікарських препаратів з діючими речовинами з сильною сенсибілізуючою дією, для яких у науковій літературі немає даних стосовно прийнятного рівня впливу, або коли пов'язаний з обробкою продукції ризик не може бути адекватно контрольований за допомогою організаційних або технічних заходів, необхідні спеціально призначені технічні засоби. При класифікації діючої речовини або лікарського препарату з сильною сенсибілізуючою дією слід розглянути питання, чи спостерігається для цієї речовини висока частота виникнення сенсибілізації у людини, чи ймовірність високого рівня сенсибілізації у людини базується на даних стосовно тварин або на результатах інших валідованих випробувань. Також слід врахувати і включити до оцінки даних тяжкість таких реакцій.

5.3 Терапевтичні макромолекули і пептиди

Відомо, що макромолекули і пептиди, що виявляють терапевтичну дію, розкладаються та зазнають денатурації під впливом екстремальних pH та/або високої температури й можуть втрачати фармакологічну активність. Очищення виробничого обладнання для біологічних лікарських препаратів, як правило, проводять в умовах впливу на поверхню обладнання екстремальних pH та/або високої температури, що може привести до розкладання та інактивації продуктів, що містять білки. З огляду на це, може не знадобитися визначення меж впливу на здоров'я з використанням PDE для діючої речовини і неушкодженого препарату.

Якщо існують інші потенційні шляхи перехресної контамінації, слід розглянути пов'язані з ними ризики на індивідуальній основі.

5.4 Нестача даних з токсикологічних досліджень на тваринах щодо впливу на репродуктивну функцію та розвиток потомства

З метою забезпечення захисту всіх груп населення наявність залишків діючої речовини слід знизити до рівня, що не становитиме небезпеку через вплив на репродуктивну функцію і розвиток потомства. Проте, на ранніх етапах розробки ще може бути не отримано даних доклінічних досліджень, щоб оцінити здатність нової діючої речовини чинити токсичний вплив на репродуктивну функцію та розвиток потомства. Нестача наукових даних може також існувати для зареєстрованих лікарських препаратів, наприклад, можливість лікарського препарату специфічно впливати на осіб чоловічої статі та викликати небажані ефекти щодо розвитку ембріона і плода. У таких випадках при розрахунку PDE може бути використаний NOAEL, отриманий при дослідженнях субхронічної/хронічної токсичності, із застосуванням додаткового коригувального коефіцієнта (наприклад, 10), якщо це належним чином обґрунтоване. Якщо наявні відповідні дані токсикологічних досліджень стосовно впливу на репродуктивну функцію та розвиток потомства споріднених сполук, для визначення небезпеки недослідженої речовини може бути використаний специфічний для даного класу речовин профіль із застосуванням підходу "read across"[1].

---

[1] При такому підході при нестачі даних щодо конкретної речовини для прогнозування її властивостей використовують наявну відповідну інформацію стосовно аналогічних речовин, що вважають в деякому роді схожими (на основі подібності структури та/або аналогічних фізико-хімічних властивостей, або біологічної активності) (Прим. ред.)[N].

5.5 Досліджувані лікарські препарати

На початку розробки (фази I/II) оцінка PDE для досліджуваних лікарських препаратів (*Investigational Medicinal Products* - IMPs) може бути утрудненою через обмежений набір даних. У таких випадках, за умови належного обґрунтування, для визначення меж впливу на здоров'я можна розглянути альтернативний підхід з використанням розподілу на категорії з конкретними значеннями за замовчуванням, наприклад, на підставі низької/високої очікуваної фармакологічної ефективності, малої/сильної токсичності, генотоксичності/канцерогенності, аналогічно багаторівневим підходам до порогу токсикологічної значущості, запропонованим Kroes R. et al. (2004), Munro I. C. et al. (2008) та Dolan D. G. et al. (2005)[2]. Оскільки більшість меж за замовчуванням визначені протягом тривалих хронічних досліджень, можна обґрунтувати більш високу межу, якщо лікарська речовина, яку обробляють із застосуванням обладнання загального користування, призначена для короткострокових клінічних випробувань (Bercu J. P. and Dolan D. G., 2013)[3]. При наявності більшої кількості даних фармакологічних і

токсикологічних досліджень мають бути розраховані специфічні для даної групи сполук межі, як описано вище при визначенні меж впливу на здоров'я.

---

[2] Див. [9, 10, 11] відповідно у національному додатку "Бібліографія".

[3] Див. [12] у національному додатку "Бібліографія".

6. Звітність щодо стратегії визначення допустимої добової експозиції (PDE)

Ідентифікація "критичних ефектів" при встановленні PDE, як зазначено в розділі 4 цієї настанови, має ґрунтуватися на вичерпному пошуку даних літератури, включаючи посібники та монографії, а також пошук в електронних наукових базах даних. Стратегію пошуку та його результати слід чітко документувати. Після експертної оцінки компанія має обговорити критичні кінцеві точки і надати обґрунтування вибору кінцевих точок і дози, використовуваних при визначенні PDE. Необхідно навести посилання на первісні джерела стосовно основних експериментів на тваринах та досліджень за участю людини, результати яких використано для визначення PDE, а також здійснити розгляд їх якості (дизайн дослідження, опис виявлених фактів, достовірність звіту тощо). Стратегія визначення PDE має забезпечити чітке обґрунтування стосовно коригувальних коефіцієнтів, використаних при визначенні PDE. Крім того, щоб надати загальне уявлення інспекторам з GMP, початкова сторінка будь-якого підготовленого документа щодо стратегії визначення PDE має містити короткий опис процесу оцінки (див. приклад форми у додатку до цієї настанови).

7. Впровадження настанови

Цю настанову розроблено як інструмент ідентифікації ризиків для сприяння впровадженню заснованого на оцінці ризиків наукового підходу до виробництва лікарських препаратів з використанням технічних засобів загального користування відповідно до розділів 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N]. Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог цієї настанови, її впровадження буде здійснюватися поетапно в спосіб, зазначений у відповідному наказі МОЗ України[N].

Примітка. У розділі 7 документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities", опублікованого 20 листопада 2014 р., стосовно його введення в дію в ЄС зазначено:

"Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог документа, його введення в дію здійснюватиметься поетапно в такий спосіб:

Стосовно лікарських препаратів, що вперше впроваджують у виробництво з використанням технічних засобів загального користування: протягом 6 місяців з дати публікації цієї настанови.

Стосовно лікарських препаратів, що вже виробляються з використанням технічних засобів загального користування, настанову буде введено в дію (або мають бути науково обґрунтовані існуючі домовленості) у термін:

• протягом 1 року після публікації настанови для виробників лікарських препаратів для людини, в тому числі тих, які виробляють лікарські препарати для людини та ветеринарні лікарські препарати з використанням технічних засобів загального користування;

• протягом 2-х років після публікації настанови для виробників, які виробляють виключно препарати для застосування у ветеринарії.

Додаток 1
(обов'язковий)

СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ (PDE)

Назва компанії
Адреса компанії
Прізвище експерта та його підпис **Дата**
Дата оцінювання
Хімічна(і) назва(и)

Виявлена небезпека

	Так	Ні	Невідомо
Генотоксична дія			
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства			
Канцерогенна дія			
Сильна сенсибілізуюча дія			

Підстави для PDE
Обґрунтування вибору "основного" критичного ефекту, використаного для остаточного розрахунку PDE.
NOAEL і застосовані коригувальні коефіцієнти, на підставі яких обчислений PDE.
Література
Публікації, використані для ідентифікації критичного ефекту та дози.
Резюме експерта (curriculum vitae)

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ[1]

[1] Див. також розділ "Національний вступ".

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою [N].

Оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських препаратів для людини, до неї не включено деякі положення документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], що стосуються лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також відповідні посилання. Але деякі цілісні положення стосовно лікарських препаратів для ветеринарії, що можуть бути важливими при розумінні застосованих підходів в цілому, були винесені у примітки як повідомлення.

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" [4], а позначення - відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [5];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національні додатки "Перелік редакційних змін і доповнень" і "Бібліографія", які оформлені згідно з вимогами національних стандартів: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові номери структурних елементів документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1]. Розділ "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів; крім того, у розділі "Зміст" стосовно розділу 5 "Спеціальні питання" додатково внесено підрозділи 5.1 - 5.5 аналогічно розділу 4 з підрозділами 4.1 - 4.3;

- при посиланні у тексті на структурні елементи цієї настанови, наприклад, "(see section 5.4)" додатково указували "цієї настанови", тобто "(див. підрозділ 5.4 цієї настанови)";

- розділ 2 "Scope" ("Сфера застосування") нормативного документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 в цій настанові названо "Пояснення щодо сфери застосування", оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 додатково включено розділ з назвою "Сфера застосування", що не може дублювати повністю розділ 2;

- документи, що зазначені в розділі 3 "Legal basis" ("Правова основа") настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], включено до розділу "Нормативні посилання" цієї настанови, а джерела літератури, що зазначені в розділі "References" настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], та інші документи, на які є посилання в розділі "Національний вступ" та виносках, наведено в національному додатку "Бібліографія". У розділі 3 "Правова основа" цієї настанови указано, що правовою основою її застосування є чинне законодавство України, і цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі "Нормативні посилання", де поряд з документами ЄС та ІСН зазначені гармонізовані з деякими з них нормативні документи МОЗ України; у виносці додатково зазначено, що цією настановою рекомендується користуватися разом з документами, наведеними у розділі "Нормативні посилання". До розділу "Нормативні посилання" цієї настанови включено актуальну на цей час настанову EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents" замість документів CPMP/ICH/283/95, CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr. та CPMP/QWP/8567/99, зазначених в розділі 3 "Legal basis" настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1]. В розділі "Нормативні посилання" цієї настанови залишили бібліографічний опис документа EMEA/CVMP/VICH/502/99 Rev. 1 "VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)", оскільки на цей документ є посилання у примітках; додатково в розділі "Нормативні посилання" зазначено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)", що гармонізовано з документом EMA/INS/GMP/79766/2011 "Quality Risk Management (ICH Q9)". У виносці до заголовку розділу "Нормативні посилання" зазначено: "Цією настановою рекомендується користуватися разом із документами наведеними у розділі "Нормативні посилання";

- розділ "Терміни та визначення понять" додатково містить визначення ключового терміна "**ідентифікація ризику**" *("risk identification")* [7, 8], зазначеного навіть у назві цієї настанови; стосовно деяких інших важливих термінів, що вжиті в цій настанові, зроблено примітку, де дано посилання на нормативні документи, в яких наведені визначення указаних термінів. Терміни супроводжуються посиланнями на відповідні документи, бібліографічний опис яких представлено в національному додатку "Бібліографія". Що стосується розділу 8 "Definitions" ("Визначення") настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1], то він містить перелік познак і скорочень, а також термінів/словосполучень, що їм відповідають. Тому розділ 8 з цієї настанови виключено, а його вміст перенесено до розділу "Познаки та скорочення";

- у цій настанові поряд з посиланнями на деякі документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

- у розділі "Резюме" і далі за текстом виключено слова "or target animal" ("або цільова тварина"), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у розділі "Резюме" і далі за текстом замість слів "non-clinical data" ("дані неклінічних досліджень") використовували слова "дані доклінічних досліджень" відповідно до прийнятої в Україні термінології;

- у розділі 1 "Вступ" замість слів "Chapter 3 and 5 of the GMP guideline" ("Розділи 3 і 5 настанови з GMP") зазначено "Розділи 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ

України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N] ", а замість слів "in the GMP guideline" ("в настанові з GMP") - "в настанові з GMP ЄС та гармонізованій з нею настанові МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N]; стосовно "настанови з GMP ЄС" додатково зроблено виноску: "Див. розділ "Нормативні посилання" та [2] в національному додатку "Бібліографія" цієї настанови";

- у першому абзаці розділу 2 "Пояснення щодо сфери застосування" зазначено, що "ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів...". З цього речення видалено положення про "забезпечення безпеки цільових тварин, які зазнали впливу залишків діючих речовин у лікарських препаратах, а також споживачів, що потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, присутніх в продуктах харчування тваринного походження через лікування тварин, що застосовують у харчовому виробництві, ветеринарними лікарськими препаратами із залишками діючих речовин", оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини. Але переклад українською мовою першого абзацу розділу 2 документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" винесено в примітку як повідомлення;

- у першому абзаці підрозділу 4.1 замість посилання на "Appendix 3 of ICH Q3C (R4) "Impurities: Guideline for Residual Solvents" наведено посилання на додаток 3 до чинної настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents", а також на гармонізований додаток 3 "Методи установлення меж дії залишкових розчинників" загального тексту 5.4 "Залишкові кількості органічних розчинників" Державної Фармакопеї України 2.0. Вилучено посилання на "Appendix 3 of VICH GL 18 on "residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)", оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у другому абзаці підрозділу 4.1 замість посилання на "Appendices 3 of the ICH Q3C" зазначено "Додаток 3 до настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents", а посилання на VICH GL 18 вилучено, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у підрозділі 4.1 три абзаци, що стосуються визначення PDE у разі ветеринарних лікарських препаратів, винесено у примітку як повідомлення;

- у підрозділі 4.1 стосовно альтернативного підходу "Benchmark dose" додатково зроблено виноску: "За інформацією щодо підходу Benchmark dose рекомендується звертатися до [13, 14] у національному додатку "Бібліографія"", а в національному додатку "Бібліографія" за зазначеними номерами додатково наведено бібліографічні описи настанов стосовно підходу "Benchmark dose";

- у пункті "Визначення критичних ефектів" підрозділу 4.1 виключено слова "or the target animal" ("або цільової тварини"), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у першому абзаці пункту "Застосування коригувальних коефіцієнтів" підрозділу 4.1 вилучено слова "або цільової популяції тварин" ("or target animal population"), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у пункті "Застосування коригувальних коефіцієнтів" підрозділу 4.1 замість скорочення "LOEL" зазначено "LOAEL", оскільки мова йде про тяжкість токсичної дії;

- в останньому абзаці пункту "Застосування коригувальних коефіцієнтів" підрозділу 4.1 замість посилання на "Appendices 3 of the ICH Q3C (R4) and VICH GL 18" наведено посилання на додаток 3 чинної настанови EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 "ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents", а посилання на "Appendix 3 of VICH GL 18" вилучено, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у першому абзаці підрозділу 4.3 положення, що "у разі ветеринарних лікарських препаратів коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних для відповідного цільового виду тварин" винесено у примітку, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у підрозділі 4.3 у двох останніх абзацах у реченні "Якщо немає даних щодо біодоступності для людини або цільового виду тварин при інших шляхах введення" вилучено слова "або цільового виду тварин", оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

- у підрозділі 5.1 викладене у другому абзаці положення, що стосується застосування ТТС у разі ветеринарних лікарських препаратів, винесено у примітку як повідомлення;

- у підрозділі 5.2 замість слів "in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline" ("у пункті 3.6 розділу 3 настанови з GMP") зазначено "у пункті 3.6 розділу 3 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N];

- у підрозділі 5.2 настанови EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 [1] в останньому абзаці зазначено: "As outlined in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline, dedicated facilities are required for manufacturing active substances and medicinal products with a high sensitising potential..." ("Як зазначено у пункті 3.6 розділу 3 настанови з GMP, для вироблення діючих речовин і лікарських препаратів з сильною сенсибілізуючою дією необхідні спеціально призначені технічні засоби..."). Але у розділі 3 частини I настанови з GMP установлені вимоги тільки стосовно виробництва лікарських препаратів, а вимоги щодо виробництва діючих речовин установлені у частині II настанови з GMP. Тому ця частина речення викладена у такій редакції: "Як зазначено у пункті 3.6 розділу 3 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N], для вироблення лікарських препаратів з діючими речовинами з сильною сенсибілізуючою дією... необхідні спеціально призначені технічні засоби";

- у підрозділі 5.4 стосовно підходу "read across" додатково зроблено виноску, в якій пояснено суть цього підходу;

- у підрозділі 5.5 в посиланнях на авторів опублікованих праць поряд з прізвищами додатково наведено їх ініціали, а замість бібліографічного опису джерел літератури у виносках зазначено: "Див. [9, 10, 11] відповідно у національному додатку "Бібліографія"" та "Див. [12] у національному додатку "Бібліографія";

- у розділі 7 цієї настанови замість слів "Chapters 3 and 5 of the GMP Guide" ("Розділи 3 і 5 настанови з GMP") зазначено "Розділи 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N] ";

- у розділі 7 цієї настанови додатково зазначено: "Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог цієї настанови, її впровадження буде здійснюватися поетапно в спосіб, зазначений в окремому наказі МОЗ України[N]", а положення щодо введення в дію в ЄС документа EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" винесено у примітку як повідомлення.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012. - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014.

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. - Київ, МОЗ України, 2016

4. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

6. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

7. EMA/INS/GMP/79766/2011. - Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. - Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2012. - VIII + 22 с.

9. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet / Kroes R., Renwick A., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schatter J., van Schothorst F., Vos J. G., Würtzen G. // Fd. Chem. Toxicol. - 2004. - 42. - P. 65 - 83.

10. Munro I. C. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment / Munro I. C., Renwick A.G., Danielewska-Nikiel B. // Toxicol. Lett. - 2008. - 180. - P. 151 - 156.

11. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations / Dolan D. G., Naumann B. D., Sargent E. V., Maier A., Dourson M. // Regul. Toxicol. Pharmacol. - 2005. - 43. - P. 1 - 9.

12. Bercu J. P. Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials / Bercu J. P., Dolan D. G. // Regul. Toxicol. Pharmacol. - 2013. - Feb.; 65(1). - P. 162 - 167.

13. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment // The EFSA Journal. - 2009. - 1150. - P. 1 - 72.

14. EPA/100/R-12/001. - Benchmark Dose Technical Guidance. - Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 20460. - June 2012.

Ключові слова: діюча речовина; допустима добова експозиція / допустимий добовий вплив (PDE); ідентифікація ризику; коригувальний коефіцієнт (F); критичний ефект; лікарський препарат; перехресна контамінація; поріг токсикологічної значущості (TTC); рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL).

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини
СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України"

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Безугла**, канд. фарм. наук (керівник розробки); **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Тахтаулова,** канд. фарм. наук; **А. Ляпунова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від "___" _____ 20__ року N ___

3. Настанова відповідає документу Європейської Комісії (European Commission) Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02) (Рекомендації від 19 березня 2015 року щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (Текст релевантний для EEA) (2015/C 95/02))

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" ("Рекомендації від 19 березня 2015 року щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (2015/C 95/02)") [1][1].

[1] Див. національний додаток "Бібліографія" до цієї настанови.

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

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Цю настанову введено вперше. Необхідність введення цієї настанови пов'язана з тим, що нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for

ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" включено до частини III "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") [2]. З 21 березня 2016 року в Європейському Союзі (ЄС) загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в нормативному документі 2015/C 95/02 [1]. Цю гармонізовану настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [4], а позначення - відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [5];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національні додатки "Перелік редакційних змін і доповнень" і "Бібліографія", що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [6]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" [1]. Розділ "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- документи, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу "Нормативні посилання"; інші документи, на які є посилання в розділі "Національний вступ" і виносках наведено в національному додатку "Бібліографія";

- терміни та визначення понять, що застосовані у цій настанові, наведено у розділі "Терміни та визначення понять" за абеткою; при цьому наведено посилання на нормативні документи, що встановлюють указані терміни та визначення понять, які зазначені у національному додатку "Бібліографія";

- у цій настанові в розділі "Познаки та скорочення" додатково наведені за абеткою скорочення і терміни/слова, що їм відповідають;

- у цій настанові замість посилань на нормативні документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи МОЗ України;

- інші редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у національному додатку "Перелік редакційних змін і доповнень".

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі - організаціям), які займаються розробкою, переносом (трансфером) технології та виробництвом лікарських препаратів і допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, науково-експертним організаціям і регуляторним органам, а також

експертам та інспекторам, які відповідно здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських препаратів та інспектування їх виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002 Аспекти безпеки. Настанови щодо їх включення до стандартів (ISO/IEC Guide 51:1999, IDT)

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety aspects - Guideline for their inclusion in standards

ISO Guide 73:2009 Risk management - Vocabulary

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

Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02)

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку "Бібліографія".

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Допоміжна речовина *(excipient,* [13]*)*

Будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу.

Загальне оцінювання ризику *(risk assessment,* [9, 10]*)*

Систематичний процес формування інформації для забезпечення прийняття рішення щодо ризику в рамках процесу управління ризиками. Він складається з ідентифікації небезпеки, а також аналізування та оцінювання ризиків, пов'язаних з впливом цієї небезпеки.

Контроль ризику *(risk control,* [9, 10]*)*

Дії щодо впровадження рішень з управління ризиком (ISO Guide 73).

Критичний показник якості *(critical quality attribute,* [7, 8]*)*

Фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Лікарський препарат *(medicinal product,* [13]*)*[1]

[1] Визначення цього терміна наведені в пункті 2 статті 1 Директиви 2001/83/ЕС.

Будь-яка речовина або комбінація речовин (в певній лікарській формі та в певному пакованні)[N], представлена як така, що володіє властивостями для лікування або профілактики захворювань у людини.

Будь-яка речовина або комбінація речовин (в певній лікарській формі та в певному пакованні)[N], що може бути застосована або введена людині для встановлення медичного діагнозу або з метою відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій за допомогою її фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії.

Постійне поліпшення (*continual improvement,* [14])

Повторювана діяльність щодо збільшення можливості виконати вимоги.

Прийняття ризику *(risk acceptance,* [9, 10]*)*

Рішення прийняти ризик (ISO Guide 73).

Ризик *(risk,* [9, 10]*)*

Комбінація ймовірності заподіяння шкоди та тяжкості цієї шкоди (ISO/IEC Guide 51 та ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002[N]).

Стратегія контролю (*control strategy,* [11, 12])

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує показники процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів і характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами і компонентами для готового препарату, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю.

Управління ризиками *(risk management,* [9, 10]*)*

Систематичне здійснення політики управляння якістю, застосування методик і правил з метою загального оцінювання, контролювання, огляду ризиків та відповідного інформування.

Управління ризиками для якості *(quality risk management,* [9, 10]*)*

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

Фармацевтична система якості *(pharmaceutical quality system,* [11, 12]*)*

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

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
СТ МОЗУ	- стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	- настанова Міністерства охорони здоров'я України
ЕС	- European Community (Європейське Співтовариство)
EEA	- European Economic Area (Європейська економічна зона)
GMP	- Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
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)
HACCP	- Hazard Analysis and Critical Control Points (аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки)

Вступ

Примітка. Нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)", з яким гармонізовано цю настанову, містить рекомендації, що базуються на п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС: "Комісія приймає настанову щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, зазначену у другому абзаці пункту (f) статті 46".[1]

---

[1] Див. [13] в національному додатку "Бібліографія". Примітки у розділі "Вступ" містять повідомлення - положення, що виражають інформацію.

У другому абзаці статті 46 (f) Директиви 2001/83/ЕС зазначено: "Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати придатність допоміжних речовин для використання в лікарських препаратах шляхом визначення відповідної належної виробничої практики. Це має бути установлено на основі формалізованого загального оцінювання ризиків згідно з діючими правилами, зазначеними у статті 47. При такому загальному оцінюванні ризику необхідно враховувати вимоги інших відповідних систем якості, установити походження та передбачуване призначення допоміжних речовин, а також раніше зафіксовані випадки дефектів якості. Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати дотримання відповідної належної виробничої практики, що він визначив. Власник ліцензії на виробництво повинен документувати заходи, що прийняті згідно з цим пунктом".

Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати придатність допоміжних речовин для використання в лікарських препаратах шляхом визначення відповідної належної виробничої практики (GMP). На підставі формалізованого загального оцінювання ризиків відповідно до цієї настанови мають бути встановлені відповідні правила GMP для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. При загальному оцінюванні ризику необхідно враховувати вимоги інших відповідних систем якості, установити походження та передбачуване призначення допоміжних речовин, а також раніше зафіксовані випадки дефектів якості. Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати дотримання відповідних вимог GMP, що він визначив. Власник ліцензії на виробництво повинен документувати вжиті заходи.

Процедуру загального оцінювання ризиків / управління ризиками стосовно допоміжних речовин необхідно включити до фармацевтичної системи якості власника ліцензії на виробництво.

Власники ліцензії на виробництво повинні мати в наявності на виробничій дільниці документацію стосовно загального оцінювання ризиків / управління ризиками щодо відповідної належної виробничої практики (GMP) для допоміжних речовин для перевірки з боку інспекторів GMP. З метою сприяння постійному поліпшенню слід приділяти увагу обміну відповідною інформацією щодо загального оцінювання ризиків з виробником допоміжних речовин.

Примітка. В ЄС з 21 березня 2016 року загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в настанові "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)".

1. Пояснення щодо сфери застосування

1.1 Ця настанова поширюється на загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідних правил GMP для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. Допоміжною речовиною є будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу[1].

[1] Це визначення наведено в п. 3b статті 1 Директиви 2001/83/ЕС [13].

1.2 Ця настанова не поширюються на речовини, що додають для стабілізації діючих речовин та що не можуть існувати самі по собі.

2. Визначення відповідної належної виробничої практики (GMP) на підставі типу допоміжної речовини та її призначення

2.1 Принципи і приклади використання інструментів управління ризиками для якості, що можуть бути застосовані до різних аспектів фармацевтичної якості, в тому числі до допоміжних речовин, можна знайти у частині 3 "Документи пов'язані з GMP" чинної Настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", зокрема у Настанові 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)[N].

2.2 Ці принципи управління ризиками для якості слід використовувати для оцінки ризиків стосовно якості, безпеки та функції кожної допоміжної речовини, а також для класифікації цієї допоміжної речовини, наприклад, вона становить низький ризик, середній ризик або високий ризик. З цією метою слід використовувати інструменти управління ризиками для якості, які зазначені у Настанові 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N] (наприклад, аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки - HACCP (hazard analysis and critical control points).

2.3 Для кожної допоміжної речовини від кожного виробника власник ліцензії на виробництво має визначити ризики стосовно якості, безпеки та функції кожної допоміжної речовини, що обумовлені її походженням - будь-то тваринне або рослинне походження, мінеральна речовина, синтетична сполука тощо - аж до її включення до готової лікарської форми. Слід розглянути такі аспекти (але не обмежуватися ними):

i) губчаста енцефалопатія;

ii) можливість контамінації вірусами;

iii) можливість контамінації мікроорганізмами та ендотоксинами/пірогенами;

iv) можливість взагалі будь-якої контамінації, що походить з вихідної сировини (наприклад, афлатоксини або пестициди) або створюється та переноситься у процесі виробництва (наприклад, залишкові розчинники та каталізатори);

v) забезпечення стерильності для допоміжних речовин, що декларують як стерильні;

vi) можливість будь-якої контамінації, що переноситься з інших процесів, за відсутності спеціально призначеного обладнання та/або технічних засобів;

vii) контроль навколишнього середовища та умов зберігання / транспортування, у тому числі управління холодовим ланцюгом, якщо необхідно;

viii) складність ланцюга постачання;

ix) стабільність допоміжної речовини;

x) доказ цілості упаковки.

2.4 Крім того, стосовно призначення та функції кожної допоміжної речовини власник ліцензії на виробництво має розглянути такі аспекти:

i) лікарська форма і застосування лікарського препарату, що містить допоміжну речовину;

ii) функція допоміжної речовини у складі, наприклад, змащувальна речовина у таблетках або консервант у рідкому лікарському препараті тощо;

iii) кількість допоміжної речовини у складі лікарського препарату;

iv) добова доза допоміжної речовини для пацієнта;

v) будь-які пов'язані з допоміжною речовиною відомі дефекти якості / підробки, як у глобальному масштабі, так і на рівні місцевої компанії;

vi) чи є допоміжна речовина сумішшю;

vii) відомий або потенційний вплив на критичні показники якості лікарського препарату;

viii) інші фактори, що були визначені або відомі як такі, що мають відношення до гарантування безпеки пацієнтів.

2.5 Після визначення і документування профілю ризиків з боку допоміжної речовини власник ліцензії на виробництво має встановити і задокументувати елементи GMP, викладені у чинній Настанові "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N], що, на його думку, необхідні для контролю і підтримування якості допоміжної речовини, наприклад, елементи GMP, викладені у додатку 1 або/та додатку 2, чи у частині 2 "Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина".

2.6 Ці елементи будуть варіювати залежно від джерела, ланцюга постачання і подальшого використання допоміжної речовини, але власник ліцензії на виробництво має розглянути, як мінімум, такі елементи GMP високого рівня:

i) створення і впровадження ефективної фармацевтичної системи якості;

ii) достатня кількість компетентного і належним чином кваліфікованого персоналу;

iii) встановлені посадові інструкції для керівного і наглядового персоналу, відповідального за виробництво та діяльність стосовно якості;

iv) навчальні програми для всіх співробітників, що беруть участь у виробництві та діяльності стосовно якості;

v) навчальні програми, пов'язані зі здоров'ям, гігієною та одягом, що визначені необхідними для передбачуваних операцій;

vi) забезпечення приміщеннями та обладнанням, необхідними для передбачуваних операцій, та їх обслуговування;

vii) система(и) документації, що охоплює всі процеси і специфікації для різних виробничих операцій та діяльності стосовно якості;

viii) системи кодування та ідентифікації вихідних матеріалів, проміжної продукції і допоміжних речовин для забезпечення повної простежуваності;

ix) програма кваліфікації постачальників;

x) система контролю якості допоміжних речовин, а також незалежна від виробництва відповідальна особа для видачі дозволів на реалізацію серій;

xi) збереження протоколів для матеріалів і допоміжних речовин, що надходять, а також зберігання зразків допоміжних речовин протягом термінів за вимогами, викладеними у частині 2 чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N];

xii) системи забезпечення того, що будь-яка діяльність за контрактом є предметом письмового договору;

xiii) підтримання ефективної системи, що забезпечує розгляд рекламацій і відкликання допоміжних речовин;

xiv) система управління змінами та управління відхиленнями;

xv) програма самоінспекції;

xvi) контроль навколишнього середовища та умови зберігання.

3. Визначення профілю ризику для виробника допоміжної речовини

3.1 Після визначення відповідної належної виробничої практики (GMP), слід здійснити аналіз діяльності та можливостей виробника допоміжної речовини стосовно невідповідностей вимогам GMP.

3.2 Дані/докази на підтримку аналізу невідповідностей мають бути отримані за допомогою аудиту або з інформації, отриманої від виробника допоміжної речовини.

3.3 Сертифікати систем якості та/або сертифікат на відповідність GMP, наявні у виробника допоміжної речовини, а також стандарти, за якими вони були надані, слід розглядати як свідчення можливості дотримання вимог.

3.4 Будь-які невідповідності, виявлені між необхідною належною виробничою практикою (GMP) і діяльністю та можливостями виробника допоміжної речовини слід задокументувати. Крім того, власник ліцензії на виробництво має здійснити подальше загальне оцінювання ризику для визначення профілю ризику для цього виробника допоміжної речовини, наприклад, низький ризик, середній ризик або високий ризик. З цією метою слід використовувати Настанову 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління

ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"[N], а саме зазначені в ній інструменти управління ризиками для якості, наприклад, HACCP тощо.

3.5. Власник ліцензії на виробництво повинен мати набір стратегій для різних профілів ризику, що застосовуються залежно від прийняття ризику, контролю ризику або визнання неприйнятним; на цій основі має бути встановлена стратегія контролю, наприклад, аудит, інформаційний пошук і проведення випробувань.

4. Підтвердження дотримання відповідної належної виробничої практики (GMP)

4.1 Після визначення відповідної належної виробничої практики (GMP) для допоміжної речовини, а також профілю ризику для виробника допоміжної речовини слід здійснювати постійний огляд ризиків за допомогою таких механізмів, як:

i) кількість дефектів, пов'язаних з отриманими серіями допоміжної речовини;

ii) вид/тяжкість таких дефектів;

iii) моніторинг якості допоміжної речовини та аналіз тенденцій;

iv) втрата виробником допоміжної речовини сертифікатів щодо відповідної системи якості та/або GMP;

v) спостереження тенденцій для показників якості лікарського препарату; це залежатиме від природи / типу і ролі допоміжної речовини;

vi) виявлені організаційні, процедурні або технічні зміни/зміни процесу у виробника допоміжної речовини;

vii) аудит / повторний аудит виробника допоміжної речовини;

viii) опитувальні листи (анкети).

На підставі результатів огляду ризиків слід розглянути встановлену стратегію контролю і, у разі потреби, оновити її.

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ[1]

[1] Див. також розділ "Національний вступ".

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни 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" [4], а позначення - відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [5];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як "Передмова", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Познаки та скорочення", а також національні додатки "Перелік редакційних змін і доповнень" і "Бібліографія", що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 "Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів" [4] та ДСТУ 1.7-2001 "Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів" [6]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)" [1]. Розділ "Зміст" цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- документи, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу "Нормативні посилання"; інші документи, на які є посилання в розділі "Національний вступ" і виносках наведено у національному додатку "Бібліографія";

- терміни та визначення понять, що застосовуються у цій настанові, наведено у розділі "Терміни та визначення понять" за абеткою; при цьому наведено посилання на нормативні документи, що

встановлюють указані терміни та визначення понять, які зазначені у національному додатку "Бібліографія";

- у цій настанові в розділі "Познаки та скорочення" додатково наведені за абеткою скорочення та терміни/слова, що їм відповідають;

- у цій настанові замість посилань на нормативні документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи МОЗ України;

- у розділі "Вступ" замість речення: "Ці рекомендації базуються на п'ятому пункті статті 47 Директиви 2001/83/ЕС" наведено примітку, що містить повідомлення: "Нормативний документ Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)", з яким гармонізовано цю настанову, містить рекомендації, що базуються на п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС: "Комісія приймає настанову щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, зазначену у другому абзаці пункту (f) статті 46". Крім того, замість частини речення з другого абзацу розділу "Вступ": "Згідно другого абзацу статті 46 (f) Директиви 2001/83/ЕС..." додатково в примітку включено переклад українською мовою тексту, що наведений в абзаці 2 пункту (f) статті 46а. В виносці замість бібліографічного опису Директиви 2001/83/ЕС указано: "Див. [11] в національному додатку "Бібліографія". Примітки у розділі "Вступ" містять повідомлення - положення, що виражають інформацію";

- у розділі "Вступ" положення, що "з 21 березня 2016 року загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в цій настанові" винесли як повідомлення у примітку; додатково зазначили, що це положення стосується ЄС, а слова "в цій настанові" замінили на назву настанови Європейської Комісії;

- при нумерації розділів зазначали тільки цифру, а слово "розділ" ("Chapter") виключили згідно з ДСТУ 1.5-2003;

- розділ 1 "Scope" ("Сфера застосування") названо "Пояснення щодо сфери застосування", оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 включено розділ з назвою "Сфера застосування", що не може дублювати повністю розділ 1;

стосовно визначення терміну "допоміжна речовина" виключено слова "Відповідно до статті 1(3b) Директиви 2001/83/ЕС...", а у виносці зазначено, що це визначення наведено в п. 3b статті 1 Директиви 2001/83/ЕС [11];

- у п. 2.1 замість посилання на "EudraLex Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human Use and Veterinary Use, Part III: GMP related documents, ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)" наведено посилання на "частину 3 "Документи пов'язані з GMP" чинної Настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", зокрема Настанову 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)^{N}", що гармонізована з Настановою ІСН Q9;

- у п. 2.2 замість посилання на "EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9" наведено посилання на "Настанову 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"^{N}";

- у п. 2.5 замість слів "the elements of EudraLex Volume 4" ("елементи тома 4 EudraLex") зазначено "елементи GMP, викладені у чинній Настанові "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"^{N}" і відповідно дані посилання на її структурні елементи, оскільки зазначена настанова МОЗ України гармонізована з Настановою з GMP ЄС, викладеною у томі 4 EudraLex;

- у п. 2.6(xi) замість посилання на "EudraLex Volume 4, Part II" наведено посилання на частину 2 чинної настанови "Лікарські засоби. Належна виробнича практика", оскільки частина 2 зазначеної настанови МОЗ України гармонізована з частиною II Настанови з GMP ЄС, викладеної у томі 4 EudraLex;

- у п. 3.4 замість посилання на "EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9" наведено посилання на Настанову 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика"^{N}, що гармонізована з Настановою ІСН Q9.

Національний додаток
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02) // Official Journal of the European Union. - C 95. - 21.3.2015. - P. 10.

2. 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

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. - Київ, МОЗ України, 2016

4. ДСТУ 1.5-2003. - Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 91 с.

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. - Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. - Київ, МОЗ України, 2005. - 14 с.

6. ДСТУ 1.7-2001. - Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. - Київ, Держпоживстандарт України, 2003. - 32 с.

7. 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, June 2009.

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. - Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. - Київ, МОЗ України, 2012. - VIII + 28 с.

9. EMA/INS/GMP/79766/2011. - Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. - Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2012. - VIII + 22 с.

11. EMA/INS/GMP/79818/2011. - Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. - Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. - Київ, МОЗ України, 2012. - VIII + 18 с.

13. 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 // Official Journal of the European Union. - L 311. - 28.11.2001. - P. 67.

14. ДСТУ ISO 9000-2007. - Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів.

Ключові слова: допоміжна речовина, загальне оцінювання ризику, контроль ризику, лікарський препарат, належна виробнича практика (GMP), прийняття ризику, ризик, стратегія контролю, управління ризиками для якості, фармацевтична система якості.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом
Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. N 798)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
16 лютого 2009 року N 95
(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України
від 04 травня 2020 року N 1023)

НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020
(EUROEAN COMMISSION GUIDELINES 2015/C 95/01, MOD)

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини

Видання офіційне

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України" (ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України")

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:

М. Ляпунов, д-р фарм. наук, (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук, **Р. Ісаєнко, Н. Тахтаулова,** канд. фарм. наук

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2020 N 1023

3 Ця настанова відповідає документу Європейської Комісії (European Commission) "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" ("Настанова від 19 березня 2015 року з принципів належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для застосування людиною (2015/C 95/01)")

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 Цю настанову розроблено згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України

5 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

ВСТУП ДО ДОКУМЕНТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ КОМІСІЇ "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)"

Підставою для цієї настанови є четвертий абзац статті 47 Directive 2001/83/EC[1].

_____

[1] 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 (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

Правила, викладені в цій настанові, відповідають тим самим принципам, що лежать в основі положень розділу 17 частини II тому 4 EudraLex щодо дистрибуції діючих речовин і настанови від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини[2].

_____

[2] OJ C 343, 23/11/2013, p. 1.

В цій настанові наведені окремі положення щодо належної практики дистрибуції (GDP) для імпортерів та дистриб'юторів діючих речовин для лікарських засобів для людини. Вони доповнюють правила дистрибуції, викладені в частині II тому 4 EudraLex, та застосовуються також до тих дистриб'юторів діючих речовин, які є їх виробниками.

Будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин, включаючи перепакування, повторне маркування або поділ, підпадає під дію Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014[3] та частини II тому 4 EudraLex.

_____

[3] Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014 of 28 May 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council with regard to principles and guidelines of good manufacturing practice for active substances for medicinal products for human use (OJ L 337, 25.11.2014, p. 1).

До імпорту діючих речовин застосовуються додаткові вимоги, передбачені статтею 46b Directive 2001/83/EC.

Дистриб'ютори діючих речовин для лікарських засобів для людини повинні дотримуватися цих правил з 21 вересня 2015 року.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 "Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини" є розробленим методом перекладу та перероблення нормативним документом (НД) (модифікованим НД МОЗ України), що гармонізований з документом Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1]. До назви настанови МОЗ України додатково введено груповий складник "Лікарські засоби", що визначає сферу до якої належить настанова,

відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 "Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів" [2]. Позначення цієї настанови (СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020) відповідає вимогам стандарту СТМОЗУ 42-1.0:2005 "Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення" [3].

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

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Цю настанову введено вперше. Європейська Комісія ввела в Європейському Союзі НД "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], текст якого має відношення до Європейської економічної зони (ЕЕА). Зазначений нормативний документ входить до розділу "Other documents related to GMP" тому 4 EudraLex [4], що й обумовило розробку цієї настанови.

До цієї настанови було внесено окремі зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені рискою на березі сторінки, а у разі зміни одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- цю настанову оформлено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [2] та ДСТУ 1.7:2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) "Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів" [5], а не за правилами "Official Journal of the European Union", де опубліковано НД Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1];

- додатково введені такі структурні елементи, як "Передмова", "Зміст", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять" і "Познаки та скорочення", а також національні додатки: додаток НВ "Бібліографія" і додаток НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень", які введені та оформлені відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 [2] і ДСТУ 1.7-2015 [5]. Зазначені структурні елементи не позначено номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів НД "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1]. За вимогами ДСТУ 1.5-2015 [2] в кінці цієї настанови наведено ключові слова. Розділ "Зміст" викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- нормативні документи та нормативно-правові акти, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу "Нормативні посилання". Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах "Вступ до документа Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)", "Національний вступ" і "Терміни та визначення понять", а також в тексті інших розділів цієї настанови, включаючи примітки та виноски, додатково наведено в додатку НВ "Бібліографія";

- терміни та визначення понять, що увійшли до додатку "Glossary of terms applicable to these guidelines" нормативного документа "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], наведені у тому ж порядку у розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови;

- у цій настанові замість посилань на НД ЄС наведені посилання на гармонізовані з ними НД МОЗ України, а замість посилань на нормативно-правові акти ЄС - посилання на чинне законодавство України. При цьому додатково у національних примітках вказували призначення нормативно-правового акта ЄС стосовно положень настанови 2015/C 95/01, посилання на який було вилучено;

- у цій настанові акронім "EU", що означає European Union, замінено на слово "Україна";

- усі редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у додатку НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень".

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації відповідних підприємств, що займаються дистрибуцією діючих речовин, призначених для виробництва лікарських засобів для людини, а також для ліцензування оптової торгівлі лікарськими речовинами.

Положення цієї настанови узгоджуються з вимогами Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" [6] та розділу 17 частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [4].

Цю настанову будуть регулярно переглядати відповідно до змін, що вноситимуть в нормативний документ, з яким її гармонізовано [1].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення належної практики дистрибуції діючих речовин, призначених для виробництва лікарських засобів для людини (далі - діючих речовин). Ця настанова не поширюється на проміжну продукцію для виробництва діючих речовин.

Цю настанову застосовують до дистрибуції діючих речовин, що виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також імпортують в Україну.

Ця настанова поширюється на суб'єктів господарювання (далі - підприємства), які здійснюють в Україні дистрибуцію діючих речовин, включаючи підприємства, що їх виробляють, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності. Ця настанова не поширюється на підприємства та осіб, які займаються брокерською діяльністю щодо діючих речовин.

Цю настанову застосовують для організації дистрибуції діючих речовин згідно з принципами та правилами GDP та побудови систем якості на підприємствах, що здійснюють оптову торгівлю діючими речовинами, включаючи підприємства, що їх виробляють. Ця настанова придатна також для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації підприємств оптової торгівлі діючими речовинами та підприємств-виробників діючих речовин на відповідність GDP, а також для ліцензування оптової торгівлі діючими речовинами.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

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

Національне пояснення. До розділу "Нормативні посилання" додатково включено нормативні документи (НД) МОЗ України, що були гармонізовані з відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті НД "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)", з яким гармонізовано цю настанову.

EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - Other documents related to GMP. - Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)

Національне пояснення. EudraLex. - Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. - Том 4. - Інші документи, що мають відношення до GMP. - Настанова від 19 березня 2015 року щодо принципів належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини (2015/C 95/01).

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

Національне пояснення. Директива 2001/83/ЕС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 про звід законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини.

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

Національне пояснення. EudraLex. - Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. - Том 4. - Настанова ЄС з належної виробничою практики лікарських засобів для людини та застосування в ветеринарії.

EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - Other documents related to GMP. - Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)

Національне пояснення. EudraLex. - Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. - Том 4. - Інші документи, що мають відношення до GMP. - Настанова від 5 листопада 2013 з належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини (2013/C 343/01).

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

Національне пояснення. EMA/INS/GMP/79766/2011 Управління ризиками для якості (ICH Q9), 31 січня 2011

Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014 of 28 May 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council with regard to principles and guidelines of good manufacturing practice for active substances for medicinal products for human use

Національне пояснення. Постанова Комісії (ЄС) N 1252/2014 від 28 травня 2014, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС Європейського парламенту та Ради ЄС стосовно принципів та правил належної виробничої практики діючих речовин для лікарських засобів для людини.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

У цій настанові вжито терміни та відповідні визначення, наведені в додатку до нормативного документа Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], та подані нижче. Відповідники стандартизованих у цьому розділі термінів та визначень англійською мовою наведено на підставі [1, 9, 10].

Серія *(batch)*

Певна кількість продукції, що виробляється в результаті процесу або серії процесів таким чином, що можна розраховувати на однорідність у визначених межах. У разі безперервного виробництва серія може відповідати певній частині продукції. Розмір серії може бути визначений як фіксована кількість, або як кількість, вироблена за фіксований час [1].

Номер серії *(batch number)*

Унікальна комбінація цифр, букв та/або символів, що ідентифікує серію (або партію), і за якою можна визначити історію виробництва та дистрибуції [1].

Брокерська діяльність щодо діючих речовин *(brokering of active substances)*

Всі види діяльності, що пов'язані з продажем або придбанням діючих речовин та полягають у веденні переговорів від свого імені або від імені іншої юридичної або фізичної особи за винятком фізичного оперування діючими речовинами [1].

Калібрування *(calibration)*

Доказ того, що у відповідному діапазоні вимірювань показники певного приладу або пристрою знаходяться у визначених межах порівняно з результатами, отриманими із застосуванням еталонного або стандартного приладу [1].

Отримувач *(consignee)*

Особа, якій доставляють вантаж сухопутним, водним або повітряним шляхом [1].

Контамінація *(contamination)*

Небажане внесення домішок хімічного або мікробного характеру, або сторонніх речовин у/на сировину, проміжну продукцію або діючу речовину під час виробництва, відбору проб, упаковки або перепакування, зберігання або транспортування [1].

Дистрибуція діючих речовин *(distribution of active substances)*

Всі види діяльності, що пов'язані з одержанням, імпортуванням, зберіганням, постачанням або експортом діючих речовин, за винятком брокерської діяльності [1].

Відхилення *(deviation)*

Відступ від затвердженої інструкції або встановленого стандарту [1].

Дата закінчення терміну придатності *(expiry date)*

Дата, розміщена на контейнері (етикетках) діючої речовини; очікується, що протягом часу до цієї дати за умови зберігання діючої речовини у визначених умовах показники її якості залишатимуться в межах, встановлених в специфікації, що застосовується протягом терміну зберігання. Після цієї дати діючу речовину не слід використовувати [1].

Фальсифіковані діючі речовини (*falsified active substance)*

Будь-яка діюча речовина, якщо фальсифіковано:

a) її ідентичність, включаючи упаковку та маркування, її назву або її компоненти, тобто, будь-які інгредієнти та кількість/активність цих інгредієнтів;

b) її походження, включаючи виробника, країну виробництва, країну походження; або

c) її історію, включаючи протоколи та документи, що стосуються використаних шляхів дистрибуції [1].

Утримання *(holding)*

Зберігання діючих речовин [1].

Методика *(procedure)*

Задокументований опис операцій, що слід здійснити, запобіжних заходів, що слід вжити, а також заходів, що безпосередньо чи опосередковано пов'язані з дистрибуцією діючої речовини [1].

Одержання *(procuring)*

Отримання, придбання, закупівля діючих речовин у виробників, імпортерів або інших дистриб'юторів [1].

Управління ризиками для якості *(quality risk management)*

Систематичний процес для загального оцінювання, контролювання та огляду ризиків для якості діючої речовини, а також інформування про них протягом життєвого циклу продукції [1].

Система якості *(quality system)*

Сукупність всіх аспектів системи, що реалізує політику якості та забезпечує досягнення цілей щодо якості (ICH Q9) [1, 9, 10].

Карантин *(quarantine)*

Статус матеріалів, ізольованих фізично або іншими ефективними способами до прийняття рішення про подальше схвалення або відхилення [1].

Дата повторних випробувань *(retest date)*

Дата, коли речовину слід повторно перевірити, щоб переконатися, що вона все ще придатна для використання [1].

Постачання *(supplying)*

Всі види діяльності із надання, продажу, безоплатної передачі діючих речовин дистриб'юторам, провізорам або виробникам лікарських засобів [1].

Підписано (підпис) *(signed (signature))*

Підпис особи, яка здійснила певну дію або огляд. Цей підпис може бути ініціалами, повним рукописним підписом, особистою печаткою або аутентичним та захищеним електронним підписом [1].

Транспорт (транспортування) *(transport (transportation))*

Переміщення діючих речовин між двома пунктами без зберігання їх протягом невиправданого часу [1].

Валідація *(validation)*

Документоване підтвердження, яке забезпечує високу впевненість у тому, що конкретний процес, метод або система постійно приводять до результату, який відповідає заздалегідь встановленим критеріям прийнятності [1].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	- національний стандарт України
ЄС	- Європейський Союз
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
НД	- нормативний документ
СТ МОЗУ	- стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	- настанова Міністерства охорони здоров'я України
CAPA	- corrective actions and/or preventative actions (коригувальні дії та/або запобіжні дії)
EC	- European Community (Європейське Співтовариство)
EEA	- European economic area (Європейська економічна зона)
EMA (EMEA)	- European medicines agency (Європейське агентство з ліків)
EU	- European Unity (Європейський Союз)
GDP	- good distribution practice (належна практика дистрибуції)
GMP	- good manufacturing practice (належна виробнича практика)
ICH	- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини)
OJ	- Official Journal of the European Union (Офіційний журнал Європейського Союзу)

Вступ

Підставою для цієї настанови є настанова Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" та чинне законодавство України.

Національна примітка. В ЄС підставою для настанови 2015/C 95/01 є четвертий абзац статті 47 Директиви 2001/83/ЕС.

Правила, викладені в цій настанові, відповідають тим самим принципам, що лежать в основі положень *розділу 17 частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [12]* щодо дистрибуції діючих речовин і *Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції"* [6].

В цій настанові наведені окремі положення щодо належної практики дистрибуції (GDP) для імпортерів та дистриб'юторів діючих речовин для лікарських засобів для людини. Вони доповнюють правила дистрибуції, викладені в *частині 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12],* та застосовуються також до тих дистриб'юторів діючих речовин, які є їх виробниками.

Будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин, включаючи перепакування, повторне маркування або поділ, підпадає під дію *чинного законодавства України* та *частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12].*

Національна примітка. В ЄС будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин підпадає під дію Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014 [8] та частини II Настанови з GMP ЄС [4].

До імпорту діючих речовин застосовуються додаткові вимоги, передбачені *чинним законодавством України.*

Національна примітка. В ЄС додаткові вимоги, що застосовуються до імпорту діючих речовин, передбачені статтею 46b Директиви 2001/83/ЕС [11].

Дистриб'ютори діючих речовин для лікарських засобів для людини мають дотримуватися цих правил з дати, *від якої ця настанова є чинною.*

1 *Пояснення щодо* сфери застосування

1.1 Ця настанова поширюється на дистрибуцію діючих речовин для лікарських засобів для людини. За визначенням, наведеним у статті 1(3a) Директиви 2001/83/ЕС, діюча речовина *(active substance)* - це будь-яка речовина або суміш речовин, що призначена для використання при виробництві лікарського засобу і що при використанні в ході технологічного процесу стає діючою речовиною цього засобу, який має виявляти фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію з метою відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій або встановлення медичного діагнозу.

1.2 Для цієї настанови дистрибуція діючих речовин включає всі види діяльності, що складаються із одержання, імпорту, зберігання, постачання або експорту діючих речовин, крім брокерської діяльності.

1.3 Ця настанова не поширюються на проміжну продукцію для виготовлення діючих речовин.

2 Система якості

2.1 Дистриб'ютори діючих речовин мають розробити та підтримувати систему якості, що встановлює обов'язки, процеси та принципи управління ризиками. Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна знайти в *частині 3 "Документи, пов'язані з GMP" Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12], а також в* Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)" [10].

2.2 Систему якості слід забезпечити належними ресурсами з компетентним персоналом, а також відповідними та достатніми приміщеннями, обладнанням та технічними засобами. Слід забезпечити, що:

i) діючі речовини закуповують, імпортують, зберігають, постачають або експортують таким чином, що дотримуються вимоги GDP щодо діючих речовин;

ii) обов'язки керівного персоналу чітко визначені;

iii) діючі речовини доставляють правильним отримувачам протягом задовільного часу;

iv) протоколи заповнюють під час виконання дій;

v) відхилення від встановлених процедур документують і досліджують;

vi) для виправлення відхилень та запобігання їм у відповідності з принципами управління ризиками для якості вживають відповідні коригувальні та запобіжні дії, загальновідомі як "CAPA";

vii) оцінюють зміни, що можуть вплинути на зберігання та дистрибуцію діючих речовин.

2.3 При розробці або модифікації системи якості слід враховувати масштаб, структуру та складність діяльності дистриб'ютора.

3 Персонал

3.1 Дистриб'ютор має призначити особу в кожному місці, де він здійснює діяльність з дистрибуції, у якої мають бути визначені повноваження та відповідальність за забезпечення впровадження та підтримку системи якості. Призначена особа повинна виконувати свої обов'язки особисто. Призначена особа може делегувати обов'язки, але не відповідальність.

3.2 Обов'язки всього персоналу, задіяного у дистрибуції діючих речовин, мають бути визначені у письмовій формі. Персоналу необхідно пройти навчання щодо вимог GDP для діючих речовин. Персонал повинен мати відповідну компетенцію та досвід для забезпечення правильного поводження з діючими речовинами, правильного зберігання та правильної дистрибуції діючих речовин.

3.3 Персонал має отримати початкову підготовку та проходити постійне навчання відповідно до його посади на підставі письмових методик та відповідно до письмової програми навчання.

3.4 Необхідно вести облік усього навчання, а його ефективність періодично оцінювати та документувати.

4 Документація

4.1 Документація включає всі письмові методики, інструкції, договори, протоколи та дані на паперовому або електронному носії. Документація має бути легкодоступною або доступною для отримання. На вимогу компетентних регуляторних органів слід надавати всю документацію, що стосується дотримання дистриб'ютором вимог цієї настанови.

4.2 Документація має бути достатньо вичерпною з огляду на сферу діяльності дистриб'ютора та викладена зрозумілою для персоналу мовою. Документація має бути написана чітко та однозначно і не містити помилок.

4.3 Будь-які зміни, внесені в документацію, мають бути підписані та датовані; внесення змін має не перешкоджати прочитувати попередню інформацію. У відповідних випадках слід зазначити причину зміни.

4.4 Кожному працівникові має бути наданий безпосередній доступ до всієї документації, необхідної для виконання його завдань.

Методики

4.5 Діяльність з дистрибуції, що впливає на якість діючих речовин, має бути описана в письмових методиках. Така діяльність може включати отримання та перевірку поставок, зберігання, прибирання та обслуговування приміщень (включаючи боротьбу з шкідливими тваринами/комахами), протоколювання умов зберігання, охорону запасів на дільниці та транзитних поставок, вилучення з товарних запасів, поводження з поверненою продукцією, плани відкликання тощо.

4.6 Письмові методики мають бути затверджені, підписані та датовані особою, яка відповідає за систему якості.

4.7 Слід звернути увагу на дотримання чинних та затверджених методик. Документи слід регулярно переглядати та актуалізувати. До методик необхідно застосовувати контроль версій. Має існувати система для запобігання ненавмисному використанню заміненої версії документа після його перегляду. Замінені або застарілі методики слід видалити з робочих місць та зберігати в архіві.

Протоколи

4.8 Протоколи мають бути чіткими, їх слід вести під час виконання кожної операції та таким чином, щоб були відображені усі суттєві дії або події. Записи слід зберігати не менше 1 року після закінчення терміну придатності серії діючої речовини, якої вони стосуються. Для діючих речовин із датами повторного випробування протоколи слід зберігати принаймні 3 роки після постачання всієї серії.

4.9 Слід вести облік кожної купівлі-продажу із зазначенням дати придбання або постачання, назви діючої речовини, номера серії та отриманої або поставленої кількості, а також назви та адреси постачальника та початкового виробника, якщо вони не є тією самою особою, або транспортного агента та/або вантажоодержувача. Протоколи мають забезпечувати простеження джерела походження та призначення продукції, щоб можна було ідентифікувати всіх постачальників або отримувачів діючої речовини. Протоколи, що слід зберігати із забезпеченням до них доступу, мають містити таку інформацію та документи:

i) назву постачальника, початкового виробника, транспортного агента та/або вантажоодержувача;

ii) адресу постачальника, початкового виробника, транспортного агента та/або вантажоодержувача;

iii) замовлення на закупівлю;

iv) товарно-транспортні накладні, протоколи щодо транспортування та дистрибуції;

v) документи про отримання;

vi) назву або позначення діючої речовини;

vii) номер серії початкового виробника;

viii) сертифікати аналізу, у тому числі сертифікати початкового виробника;

ix) дату повторних випробувань або термін придатності.

5 Приміщення та обладнання

5.1 Приміщення та обладнання мають бути придатними та достатніми для забезпечення належного зберігання, захисту від контамінації, наприклад, приміщення для наркотичних засобів, високочутливих матеріалів, речовин з високою фармакологічною активністю або сильною токсичністю, а також для діяльності з дистрибуції діючих речовин. Необхідно забезпечити належний захист приміщень, щоб запобігти несанкціонованому доступу. Прилади моніторингу, необхідні для гарантії якості діючої речовини, мають бути калібровані відповідно до затвердженого графіку із застосуванням належних сертифікованих стандартів.

6 Діяльність

Замовлення

6.1 Якщо діючі речовини закуповують у виробника, імпортера або дистриб'ютора, розташованого в *Україні,* цей виробник, імпортер або дистриб'ютор має бути ліцензований відповідно до *чинного законодавства України.*

Національна примітка. Розташований в Європейському Союзі виробник, імпортер або дистриб'ютор, у якого закуповують діючі речовини, має бути зареєстрований відповідно до статті 52a Директиви 2001/83/ЕС [11].

Отримання

6.2 Зони для отримання діючих речовин мають бути такими, щоб під час розвантаження забезпечити захист поставок від впливу погодних умов. Зона отримання має бути відокремлена від зони зберігання. Поставки при отриманні слід обстежувати з метою перевірки того, що:

i) контейнери не пошкоджені;

ii) всі захисні пломби присутні та немає ознак втручання;

iii) маркування є правильним, включаючи узгодження між назвою, використовуваною постачальником, та власною назвою, якщо вони є різними;

iv) наявна необхідна інформація, така як сертифікат аналізу; і

v) діюча речовина та поставка відповідають замовленню.

6.3 Діючі речовини зі зламаними пломбами, пошкодженою упаковкою або підозрювані щодо можливої контамінації слід помістити у карантин або фізично, або з використанням еквівалентної електронної системи та дослідити причини проблеми.

6.4 Діючі речовини, для яких необхідні спеціальні заходи щодо зберігання, наприклад, наркотичні засоби та продукція, для якої необхідна спеціальна температура зберігання або вологість, слід негайно ідентифікувати та зберігати згідно з письмовими інструкціями та відповідними положеннями *чинного законодавства України.*

6.5 Якщо дистриб'ютор підозрює, що закуплена або імпортована ним діюча речовина є фальсифікованою, він повинен відокремити її або фізично, або за допомогою еквівалентної електронної системи та повідомити компетентний національний орган *України, який видав йому ліцензію.*

6.6 Відхилені матеріали слід ідентифікувати, брати під контроль та поміщати у карантин, щоб запобігти їх несанкціонованому використанню у виробництві та подальшої їх дистрибуції. Протоколи щодо діяльності по знищенню мають бути легко доступними.

Зберігання

6.7 Діючі речовини слід зберігати за умов, визначених виробником, наприклад, за умов контрольованої температури та вологості, якщо це необхідно, а також таким чином, щоб запобігти контамінації та/або плутанині. Слід контролювати умови зберігання та зберігати протоколи такого контролю. Особа, відповідальна за систему якості, має регулярно переглядати ці протоколи.

6.8 Якщо необхідні спеціальні умови зберігання, то зона зберігання має пройти кваліфікацію та функціонувати у визначених межах.

6.9 Складські приміщення мають бути чистими, без сміття, пилу та шкідливих тварин/комах. Слід вживати належних запобіжних заходів щодо розливу або порушення цілості упаковки, мікробного забруднення і перехресної контамінації.

6.10 Має бути система, що забезпечує обертання запасів (наприклад, "першим відпускають продукцію, що має найменший термін придатності (найближчу дату повторного випробування)"), та проводити регулярні і часті перевірки правильності роботи цієї системи. Електронні системи управління складами мають бути валідованими.

6.11 Діючі речовини після закінчення терміну їх придатності слід відокремлювати від належних запасів або фізично, або з використанням еквівалентної електронної системи, такі речовини не можна постачати.

6.12 Якщо зберігання або транспортування діючих речовин покладено на виконавців за контрактом, дистриб'ютор має переконатися, що такий виконавець обізнаний щодо відповідних умов зберігання і транспортування та дотримується їх. Між замовником і виконавцем має бути письмовий договір, де чітко встановлені обов'язки кожної сторони. Виконавець не може передавати будь-які роботи, що доручені йому за договором, іншому субпідряднику без письмового дозволу замовника.

Постачання споживачам

6.13 Поставки іншим дистриб'юторам, виробникам або аптекам в межах *України* можуть здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, *ліцензовані згідно з чинним законодавством України.*

Національна примітка. В Європейському Союзі поставки іншим дистриб'юторам, виробникам або аптекам можуть здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, зареєстровані згідно зі статтею 52a Директиви 2001/83/ЕС [11].

6.14 Діючі речовини слід транспортувати відповідно до умов, визначених виробником, та способом, що не чинить негативного впливу на їх якість. Протягом всього часу слід забезпечувати збереження ідентифікаційних ознак продукції, серії та контейнерів. Оригінальне маркування контейнерів має залишатися читабельним.

6.15 Слід впровадити систему, за допомогою якої можна було б легко ідентифікувати постачання кожної серії діючої речовини, що дозволило б її відкликати.

Передача інформації

6.16 Про будь-яку інформацію або подію, що стали відомі дистриб'юторові та що можуть стати причиною перерви в постачанні, слід повідомити відповідних споживачів.

6.17 Дистриб'ютори зобов'язані передавати всю інформацію про якість продукції або регуляторну інформацію, отриману від виробника діючої речовини, до замовника, а також від замовника до виробника діючої речовини.

6.18 Дистриб'ютор, що постачає діючу речовину замовнику, має надати назву та адресу початкового виробника діючої речовини та номер(и) серії(й), що постачається (постачаються). Замовнику слід надати копію оригінального сертифікату аналізу від виробника.

6.19 Дистриб'ютор також повинен надавати відомості про початкового виробника діючої речовини на запит компетентних органів. Початковий виробник може спілкуватися з компетентним органом безпосередньо або через своїх уповноважених представників (у цьому контексті "уповноважений" означає "уповноважений цим виробником".)

6.20 Конкретні положення щодо сертифікатів аналізу детально описані в п. 11.4 *частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12].*

7 Повернення, рекламації та відкликання

Повернення

7.1 Повернені діючі речовини слід ідентифікувати як такі та утримувати в карантині до розслідування.

7.2 Діючі речовини, що вийшли з-під контролю дистриб'ютора, можуть бути повернені до належних запасів лише у випадку, якщо виконуються всі нижчезазначені умови:

i) діюча речовина знаходиться в оригінальному(-их) нерозкритому(-их) контейнері(-ах) з усіма оригінальними засобами для контролю першого розкриття, а також у належному стані;

ii) доведено, що діючу речовину зберігали в належних умовах та поводилися з нею належним чином. Для цього має бути в наявності письмова інформація, надана замовником;

iii) залишився прийнятний період до закінчення терміну придатності;

iv) діючу речовину перевірила та оцінила особа, яка пройшла відповідне навчання та уповноважена на таку діяльність;

v) не відбулося втрати інформації / можливості відстеження.

При такому оцінюванні слід враховувати природу діючої речовини, будь-які особливі умови її зберігання та час, що минув з моменту її постачання. У міру необхідності та у разі сумнівів щодо якості поверненої діючої речовини слід звернутися за консультацією до її виробника.

7.3 Необхідно вести облік повернених діючих речовин. Стосовно кожного повернення документація має містити:

i) назву та адресу вантажоодержувача, що повертає діючі речовини;

ii) назву або позначення діючої речовини, номер серії діючої речовини та повернену кількість;

iii) причину повернення;

iv) інформацію про подальше використання або утилізацію поверненої діючої речовини та протоколи проведеної оцінки.

7.4 Тільки належним чином навчений та уповноважений персонал має надавати дозвіл для повернення діючих речовин у запас. Діючі речовини, що повертають в товарний запас, слід розміщувати таким чином, щоб ефективно працювала система обертання запасів.

Рекламації та відкликання

7.5 Усі рекламації, отримані в усній або письмовій формі, слід протоколювати та розслідувати відповідно до письмової методики. У разі рекламації стосовно якості діючої речовини дистриб'ютор має її розглянути разом із початковим виробником діючої речовини, щоб визначити, чи слід розпочати будь-які подальші дії разом з іншими споживачами, які могли отримати цю діючу речовину, або разом з компетентним органом, або разом зі споживачами і компетентним органом. Розслідування та документування причини рекламації має здійснювати відповідна сторона.

7.6 Протоколи стосовно рекламацій мають містити:

i) ім'я та адресу заявника рекламації;

ii) ім'я, назву (якщо можливо), та номер телефону особи, яка подала рекламацію;

iii) характер рекламації, включаючи назву та номер серії діючої речовини;

iv) дату отримання рекламації;

v) вжиті попередні заходи, включаючи дати та зазначення особи, яка здійснила ці дії;

vi) будь-які вжиті подальші дії;

vii) відповідь, надану автору рекламації, включаючи дату надсилання відповіді;

viii) остаточне рішення щодо серії діючої речовини.

7.7 Слід зберігати протоколи стосовно рекламацій, щоб оцінити тенденції, частоту для конкретної продукції та серйозність проблем з метою здійснення додаткових та, якщо необхідно, негайних коригувальних дій. Протоколи мають бути доступними під час інспектування з боку компетентних органів.

7.8 Якщо рекламацію передають початковому виробникові діючої речовини, протокол, що веде дистриб'ютор, має містити будь-яку відповідь, отриману від початкового виробника діючої речовини, включаючи дату та надану інформацію.

7.9 У разі серйозної або потенційно небезпечної для життя ситуації слід повідомити місцеві, національні та/або міжнародні компетентні уповноважені органи та звернутися до їх порад.

7.10 Слід мати письмову методику, де визначені обставини, за яких слід розглядати питання про відкликання діючої речовини.

7.11 У процедурі відкликання має бути визначено, хто повинен брати участь в оцінюванні інформації, як слід ініціювати відкликання, кого слід повідомити про відкликання, а також яким чином слід поводитися з відкликаним матеріалом. До відкликань слід залучити призначену особу (див. п. 3.1).

8 Самоінспекції

8.1 Дистриб'ютор має проводити та протоколювати самоінспекції з метою контролю впровадження та дотримання цієї настанови. Слід проводити регулярні самоінспекції відповідно до затвердженого графіка.

ДОДАТОК НВ
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - Other documents related to GMP. - Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01) (OJ C 95, 21.3.2015, p. 1).

2. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів

3. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення

4. 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

5. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

7. EudraLex. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4. - Other documents related to GMP. - Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)

8. Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014 of 28 May 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council with regard to principles and guidelines of good manufacturing practice for active substances for medicinal products for human use (OJ L 337, 25.11.2014, p. 1)

9. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

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

11. 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 (OJ C 343, 23.11.2013, p. 1)

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

ДОДАТОК НГ
(довідковий)

ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ[4]

[4] Див. також розділ "Національний вступ".

До цієї настанови було внесено окремі зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені рискою на березі сторінки, а у разі зміни одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- цю настанову оформлено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [2] та ДСТУ 1.7:2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) "Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів" [5], а не за правилами "Official Journal of the European Union", де опубліковано НД Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1];

- додатково введені такі структурні елементи, як "Передмова", "Зміст", "Національний вступ", "Сфера застосування", "Нормативні посилання", "Терміни та визначення понять" і "Познаки та скорочення", а також національні додатки: додаток НВ "Бібліографія" і додаток НГ "Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень", які введені та оформлені відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 [2] і ДСТУ 1.7-2015 [5]. Зазначені структурні елементи не позначено номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів НД "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1]. За вимогами ДСТУ 1.5-2015 [2] в кінці цієї настанови наведено ключові слова. Розділ "Зміст" викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

- нормативні документи та нормативно-правові акти, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу "Нормативні посилання". Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах "Вступ до документа Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)"", "Національний вступ" і "Терміни та визначення понять", а також в тексті інших розділів цієї настанови, включаючи примітки та виноски, додатково наведено в додатку НВ "Бібліографія";

- терміни та визначення понять, що увійшли до додатку "Glossary of terms applicable to these guidelines" нормативного документа "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], наведені у тому ж порядку у розділі "Терміни та визначення понять" цієї настанови;

- у цій настанові замість посилань на НД ЄС наведені посилання на гармонізовані з ними НД МОЗ України, а замість посилань на нормативно-правові акти ЄС - посилання на чинне законодавство України. При цьому додатково у національних примітках вказували призначення нормативно-правового акта ЄС стосовно положень настанови 2015/C 95/01, посилання на який було вилучено;

- у цій настанові акронім "EU", що означає European Union, замінено на слово "Україна".

Доповнення. У розділ "Нормативні посилання" цієї настанови додатково включені позначення та опис трьох настанов МОЗ України, на які не має посилань в настанові "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1].

Пояснення. До розділу "Нормативні посилання" додатково включено НД МОЗ України, що були гармонізовані з відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті настанови "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], з якою гармонізовано цю настанову. Це такі настанови МОЗ України: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" [6] (гармонізована з [7]), Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [12] (гармонізована з [4]) та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [10] (гармонізована з [9]).

Доповнення. У розділі "Терміни та визначення понять" зроблено вступ: "У цій настанові вжито терміни та відповідні визначення, наведені в додатку до нормативного документа Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" [1], та подані нижче. Відповідники стандартизованих у цьому розділі термінів та визначень англійською мовою наведено на підставі [1, 9, 10]". В кінці визначення кожного терміна додатково наведено у квадратних лапках номер НД у додатку НВ "Бібліографія", де термін та визначення зазначені англійською мовою.

Пояснення. Доповнення у розділі "Терміни та визначення понять" зроблені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 [2] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) [5].

Редакційні зміни. У розділі "Вступ" внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.1.

Таблиця НГ.1

Переклади частин розділу "Introduction" настанови 2015/C 95/01	Тексти частин розділу "Вступ" цієї настанови
Підставою для цієї настанови є четвертий абзац статті 47 Директиви 2001/83/ЕС [(1)].	*Підставою для цієї настанови є настанова Європейської Комісії "Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)" та чинне законодавство України.* **Національна примітка.** В ЄС підставою для настанови 2015/C 95/01 є четвертий абзац статті 47 Директиви 2001/83/ЕС.

Правила, викладені в цій настанові, відповідають тим самим принципам, що лежать в основі положень розділу 17 частини II тому 4 EudraLex щодо дистрибуції діючих речовин і настанови від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини*(2)*	Правила, викладені в цій настанові, відповідають тим самим принципам, що лежать в основі положень *розділу 17 частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика" [12]* щодо дистрибуції діючих речовин і *Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції"* [6].
В цій настанові наведені окремі положення щодо належної практики дистрибуції (GDP) для імпортерів та дистриб'юторів діючих речовин для лікарських засобів для людини. Вони доповнюють правила дистрибуції, викладені в частині II тому 4 EudraLex, та застосовуються також до тих дистриб'юторів діючих речовин, які є їх виробниками.	В цій настанові наведені окремі положення щодо належної практики дистрибуції (GDP) для імпортерів та дистриб'юторів діючих речовин для лікарських засобів для людини. Вони доповнюють правила дистрибуції, викладені в *частині 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12],* та застосовуються також до тих дистриб'юторів діючих речовин, які є їх виробниками.
Будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин, включаючи перепакування, повторне маркування або поділ, підпадає під дію Постанови Комісії (EU) N 1252/2014 (3) та частини II тому 4 EudraLex.	Будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин, включаючи перепакування, повторне маркування або поділ, підпадає під дію *чинного законодавство України* та *частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12].* **Національна примітка.** В ЄС будь-яка виробнича діяльність стосовно діючих речовин підпадає під дію Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014 [8] та частини II Настанови з GMP EU [4].
До імпорту діючих речовин застосовуються додаткові вимоги, передбачені статтею 46b Директиви 2001/83/ЕС.	До імпорту діючих речовин застосовуються додаткові вимоги, передбачені *чинним законодавством України.* **Національна примітка.** В ЄС додаткові вимоги, що застосовуються до імпорту діючих речовин, передбачені статтею 46b Директиви 2001/83/ЕС [11].
Дистриб'ютори діючих речовин для лікарських засобів для людини повинні дотримуватися цих правил з 21 вересня 2015 року.	Дистриб'ютори діючих речовин для лікарських засобів для людини повинні дотримуватися цих правил з дати, *від якої ця настанова є чинною.*

Пояснення. В розділі "Вступ" внесено декілька редакційних змін.

У шостому абзаці розділу "Вступ" замість дати 21 вересня 2015 року, з якої дистриб'ютори в ЄС повинні були дотримуватись правил настанови 2015/С 95/01 Європейської Комісії, зазначено: "... дата, *від якої ця настанова є чинною".* Ця дата вказана на стор. 1.

Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС, в абзацах 1, 4 та 5 замість посилань на нормативно-правові акти ЄС (Directive 2001/83/EC [11] та Commission Delegated Regulation (EU) N 1252/2014) [8] наведено посилання на чинне законодавство України, а в абзацах 2, 3 та 4 замість посилань на нормативні документи ЄС (частину II Настанови з GMP ЄС [4] та Настанову з GDP ЄС [7]) наведені посилання на гармонізовані з ними НД МОЗ України: частину 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12] та Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 [6] відповідно. Додатково у національних примітках вказали призначення зазначених нормативно-правових актів ЄС стосовно положень настанови 2015/С 95/01.

Редакційні зміни. Розділ 2 "Scope" ("Сфера застосування") у цій настанові названо *"Пояснення щодо* сфери застосування".

Пояснення. Назву розділу змінили, щоб уникнути плутанини, оскільки за вимогами ДСТУ 1.5:2015 в цю настанову внесено додатково розділ "Сфера застосування". В той же час не можна було вилучати розділ 2, оскільки це призвело б до порушення нумерації структурних елементів.

Редакційні зміни. У п. 2.1 внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.2.

Таблиця НГ.2

Переклад п. 2.1 настанови 2015/С 95/01	Текст п. 2.1 цієї настанови
2.1 Дистриб'ютори діючих речовин мають розробити та підтримувати систему якості, що встановлює обов'язки, процеси та принципи управління ризиками. Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна знайти в частині III "Документи, пов'язані з GMP" тому 4 EudraLex, а також в ICH настанові Q9 щодо управління ризиками для якості (ICH Q9).	2.1 Дистриб'ютори діючих речовин мають розробити та підтримувати систему якості, що встановлює обов'язки, процеси та принципи управління ризиками. Приклади процесів та застосування управління ризиками для якості можна знайти в *частині 3 "Документи, пов'язані з GMP" Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12],* а також в *Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)"* [10].

Пояснення. Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС, в п. 2.1 замість посилань на міжнародні нормативні документи (Настанову з GMP ЄС [4] і Настанову ICH Q9 [9]) наведені

посилання на гармонізовані з ними НД МОЗ України: Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12] і Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [6] відповідно.

Редакційні зміни. У п. 6.1 внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.3.

Таблиця НГ.3

Переклад п. 6.1 настанови 2015/С 95/01	Текст п. 6.1 цієї настанови
6.1 Якщо діючі речовини закуповують у виробника, імпортера або дистриб'ютора, розташованого в ЄС, цей виробник, імпортер або дистриб'ютор має бути зареєстрований відповідно до статті 52a Директиви 2001/83/ЕС.	6.1 Якщо діючі речовини закуповують у виробника, імпортера або дистриб'ютора, розташованого в *Україні,* цей виробник, імпортер або дистриб'ютор має бути ліцензований відповідно до *чинного законодавства України.* **Національна примітка.** Розташований в Європейському Союзі виробник, імпортер або дистриб'ютор, у якого закуповують діючі речовини, має бути зареєстрований відповідно до статті 52a Директиви 2001/83/ЕС [11].

Пояснення. Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС, в п. 6.1 цієї настанови зазначено, що розташовані в *Україні* виробники, імпортери та дистриб'ютори, у яких закуповують діючі речовини, мають бути ліцензовані відповідно до *чинного законодавства України,* а не зареєстровані відповідно до статті 52a Директиви 2001/83/ЕС, як указано в п. 6.1 настанови 2015/С 95/01. Додатково до п. 6.1 зроблено національну примітку з положенням, що наводить інформацію стосовно вимог статті 52a Директиви 2001/83/ЕС до виробників, імпортерів та дистриб'юторів, у яких закуповують діючі речовини в Європейському Союзі.

Редакційні зміни. У п. 6.4 замість слів "... з письмовими інструкціями та відповідними положеннями законодавства" ("... with written instructions and with relevant legislative provisions") зазначено "з письмовими інструкціями та відповідними положеннями *чинного законодавства України".*

Пояснення. Зазначена редакційна зміна обумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, де свою діяльність слід здійснювати згідно з чинним законодавством України.

Редакційні зміни. У п. 6.5 внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.4.

Таблиця НГ.4

Переклад п. 6.5 настанови 2015/С 95/01	Текст п. 6.5 цієї настанови
6.5 Якщо дистриб'ютор підозрює, що закуплена або імпортована ним діюча речовина є фальсифікованою, він повинен відокремити її або фізично, або за допомогою еквівалентної електронної системи та повідомити компетентний національний орган країни, де він зареєстрований.	6.5 Якщо дистриб'ютор підозрює, що закуплена або імпортована ним діюча речовина є фальсифікованою, він повинен відокремити її або фізично, або за допомогою еквівалентної електронної системи та повідомити компетентний національний орган *України, який видав йому ліцензію.*

Пояснення. В п. 6.5 настанови 2015/С 95/01 зазначено, що дистриб'ютор повинен повідомити компетентний національний орган країни, де він зареєстрований. Але це положення стосується країн Європейського Союзу, де дистриб'юторів реєструють відповідно до статті 52a Директиви 2001/83/ЕС. Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в Європейському Союзі, то в п. 6.5 цієї настанови зазначено, що дистриб'ютор повинен повідомити компетентний національний орган *України, який видав йому ліцензію.*

Редакційні зміни. У п. 6.13 внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.5.

Таблиця НГ.5

Переклад п. 6.13 настанови 2015/С 95/01	Текст п. 6.13 цієї настанови
6.13 Поставки іншим дистриб'юторам, виробникам або аптекам в межах ЄС можуть здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, зареєстровані згідно зі статтею 52a Директиви 2001/83/ЕС.	6.13 Поставки іншим дистриб'юторам, виробникам або аптекам в межах *України* можуть здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, *ліцензовані згідно з чинним законодавством України.* **Національна примітка.** В Європейському Союзі поставки іншим дистриб'юторам, виробникам або аптекам можуть здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, зареєстровані згідно зі статтею 52a Директиви 2001/83/ЕС [11].

Пояснення. Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в Європейському Союзі, в п. 6.13 цієї настанови зазначено, що поставки в межах *України* мають здійснювати тільки дистриб'ютори діючих речовин, *ліцензовані згідно з чинним законодавством України,* а не зареєстровані згідно зі статтею 52a Директиви 2001/83/ЕС, як указано в п. 6.13 настанови 2015/С 95/01. Додатково до п. 6.13 зроблено національну примітку з положенням, що наводить інформацію стосовно вимог статті 52a Директиви 2001/83/ЕС до дистриб'юторів, які здійснюють поставки діючих речовин в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 6.20 внесено редакційні зміни; тексти зіставлені в табл. НГ.6.

Таблиця НГ.6

Переклад п. 6.20 настанови 2015/С 95/01	Текст п. 6.20 цієї настанови
6.20 Конкретні положення щодо сертифікатів аналізу детально описані в п. 11.4 частини II тому 4 EudraLex.	6.20 Конкретні положення щодо сертифікатів аналізу детально описані в п. 11.4 *частини 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12].*

Пояснення. Оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС, в п. 6.20 замість посилань на частину II Настанови з GMP ЄС

[4] наведено посилання на частину 2 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [12] -нормативний документ МОЗ України, гармонізований з Настановою з GMP ЄС.

Доповнення. Додатково наведено структурний елемент "Ключові слова".

Пояснення. Ключові слова наведені згідно з ДСТУ 1.5-2015 [2].

Ключові слова: діюча речовина, документація, зберігання, лікарський засіб, належна практика дистрибуції, персонал, приміщення, постачання, рекламації, система якості.

(наказ доповнено Настановою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2020 р. N 1023)

© ТОВ "Інформаційно-аналітичний центр "ЛІГА", 2021
© ТОВ "ЛІГА ЗАКОН", 2021