

**НАСТАНОВА**

Настанови з якості  
**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**  
Валідація процесів

Руководства по качеству  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**  
Валидация процессов

Quality guidelines  
**MEDICINAL PRODUCTS**  
Process validation

Чинна від 2004-04-01

**1 СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

Ця настанова поширюється на лікарські засоби для людини та встановлює рекомендації стосовно інформації з валідації процесів, яку слід включати в реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб.

Ця настанова не поширюється на діючі речовини або іншу вихідну сировину для виробництва готових лікарських засобів, а також на біологічні лікарські препарати та лікарські засоби, що виготовляють за допомогою біотехнології.

Ця настанова рекомендується для підприємств, організацій і установ, що розробляють і/або серійно виробляють лікарські засоби на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій і регуляторних органів, а також експертів та інспекторів, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів та інспектування їх виробництва.

Цю настанову рекомендується застосовувати при плануванні та проведенні наукових досліджень із розробки готових лікарських засобів і валідації процесів, а також при складанні реєстраційного досьє.

**2 НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ**

У цій постанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Настанова 42-01-2001 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова 42-3.1:2004 Настави з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

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

Настанова 42-3.4:2004 Настави з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів

*The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 2B. – Notice to applicants. Medicinal products for human use. Common Technical Document*

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 2В. – Інформація для заявників. Лікарські засоби для застосування в людини. Загальний технічний документ)

CPMP/QWP/604/96 Note for Guidance on quality of modified release products: A. Oral dosage forms. B. Transdermal dosage forms. Section 1 (Quality), 1999

(CPMP/QWP/604/96 Керівні вказівки щодо якості препаратів із модифікованим вивільненням: А. Оральні лікарські форми. В. Трансдермальні лікарські форми. Розділ 1 (Якість), 1999)

CPMP/QWP/3015/99 Note for Guidance on parametric release, 2001

(CPMP/QWP/3015/99 Керівні вказівки щодо випуску за параметрами, 2001)

Comission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

## Настанова 42-3.5:2004

falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. – L 159, 27.6.2003. – P. 24-45

(Постанова Комісії (ЕС) № 1085/2003 від 3 червня 2003 стосовно оцінки змін в умовах торгової ліцензії на лікарські препарати для людини та лікарські препарати для ветеринарії, що знаходяться у сфері дії Постанови Ради (ЕЕС) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. – L 159, 27.6.2003. – P. 24-45)

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 2. – Notice to Applicants. – V. 2C. – Regulatory Guidelines. – Guideline on the Categorization of new Applications (NA) versus Variations Applications (V). – European Commission. – 2002

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 2. – Інформація для заявників. – Т. 2С. – Регулятивні настанови. Настанова щодо категоризації нових заявок (НЗ) порівняно із заявками на внесення змін (ЗМ). – Європейська Комісія. – 2002)

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 2. – Notice to Applicants. – V. 2C. – Regulatory Guidelines. – Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB Notifications. – European Commission. – 2003

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 2. – Інформація для заявників. – Т. 2С. – Регулятивні настанови. Настанова з вимог до досьє для повідомлень типу ІА та ІВ. – Європейська Комісія. – 2003)

European Pharmacopoeia. 4<sup>th</sup> Edition. 2002

(Європейська Фармакопея. 4<sup>е</sup> видання. 2002)

## 3 ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

3.1 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-01-2001: валідація; валідація процесу; випуск за параметрами; виробник; виробництво; вихідна сировина; готова продукція; контроль у процесі виробництва (виробничий контроль); контроль змін; лікарський засіб (лікарський препарат); методика (стандартна робоча методика); належна виробнича практика; радіофармацевтичний препарат; ревалідація; серія; технологічний процес (виробничий процес, виготовлення).

3.2 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-3.1:2004: діюча речовина (лікарська речовина); допоміжна речовина; лікарська форма.

3.3 У цій настанові використані терміни, встановлені в Настанові 42-3.2:2004: критерії прийнятності; специфікація; специфікація на готову продукцію, що застосовується при випуску; якість.

3.4 У цій настанові використаний термін, що встановлений у Настанові 42-3.4:2004: готовий лікарський засіб.

3.5 Нижче наведені визначення понять термінів, що додатково використані в цій настанові. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі, наведені на підставі [1, 2].

3.5.1 нестандартні процеси (*non-standard processes*, [1, 2])

Див. додаток Б.

3.5.2 схема валідації процесу (*process validation scheme*, [1])

Див. додаток А.

## 4 ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄС – Європейський Союз

СРМР – Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет із патентованих лікарських засобів)

СТД – Common Technical Document (Загальний технічний документ)

СВМР – Committee for Veterinary Medicinal Products (Комітет із ветеринарних лікарських засобів)

ЕМЕА – The European Agency for Evaluation of Medicinal Products (Європейське агентство з оцінки лікарських засобів)

GMP – Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)

ІСН – 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)

- QWP – Quality Working Party (робоча група з якості)  
 SOP – Standard Operational Procedure (стандартна робоча методика)

## 5 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІНФОРМАЦІЇ ПРО ВАЛІДАЦІЮ ПРОЦЕСІВ У РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ

### 5.1 Пояснення щодо особливостей застосування настанови

Валідація – задокументований акт доказу того, що методика здійснюється ефективно. Валідація процесів – це засіб забезпечення та надання документального свідчення того, що процеси (у межах заздалегідь встановлених параметрів) здатні постійно забезпечувати отримання готової продукції необхідної якості. У плані валідації процесів виробництва лікарських засобів передбачається, що поєднання рекомендацій щодо фармацевтичної розробки, викладених у Настанові 42-3.1:2004, із положеннями цієї настанови має охопити всі критичні елементи виробничого процесу від його розробки до остаточної валідації в промисловому масштабі. Хоча вважається, що термін «валідація» може застосовуватися лише до остаточної перевірки процесу промислового масштабу (що проводиться, як правило, для трьох промислових серій), у цій настанові зазначена інформація з валідації, яку завжди слід включати в реєстраційне досьє.

Надзвичайно важливим є використання лише надійних виробничих процесів, тому в реєстраційному досьє мають наводитися дані, що підтверджують обґрунтованість конкретного процесу. Визнано, що для експерта, який оцінює реєстраційне досьє, одна лише відповідність готового лікарського засобу специфікації може бути недостатнім доказом того, що процеси є надійними і що виробник повністю контролює виробництво. Таким чином, крім аналізу серій може бути необхідним проведення додаткових випробувань, що залежать від складності лікарського препарату та виробничого процесу.

Ця настанова повинна визначити та стандартизувати дані, які завжди слід включати у відповідну частину реєстраційного досьє, де описується оцінка чи валідація виробничого процесу, а також розмежувати їх із тими даними з валідації, що більшою мірою належать до компетенції Інспекції з GMP. Перед реєстрацією лікарського засобу експерт завжди здійснює наукову оцінку даних про виробничий процес і методик контролю, описаних в реєстраційному досьє.

Вважається, що на момент подання реєстраційного досьє виробники можуть не мати результатів завершених офіційних валідаційних досліджень на серіях промислового масштабу. Тому ця настанова рекомендує пов'язати результати досліджень із розробки, оцінки та оптимізації процесу, отримані на лабораторних або дослідно-промислових серіях, із даними, отриманими на промислових серіях (при їх наявності), або надати відповідну схему валідації процесу, що буде застосована при валідації процесу виробництва промислових серій лікарського препарату.

Ця схема повинна становити частину реєстраційного досьє; у ній мають бути описані офіційні дослідження, заплановані для серій промислового масштабу (як правило, трьох), що повинні проводитися до виведення лікарського препарату на ринок. Результати таких досліджень слід мати в наявності для перевірки уповноваженим контролюючим органом відповідно до встановленого порядку.

Таким чином, інформація «вибір складу → склад → дослідно-промислове виробництво → повномасштабне промислове виробництво», подана в реєстраційному досьє, має бути логічною, обґрунтованою та послідовною.

### 5.2 Пояснення щодо сфери застосування настанови

Ця настанова призначена для консультування заявника на реєстрацію лікарського препарату щодо досліджень з оцінки виробничого процесу і/або даних, що мають бути отримані з метою валідації процесів, використаних для виробництва готового лікарського засобу.

Тому ця настанова забезпечує офіційний зв'язок між відповідними настановами із фармацевтичної розробки (Настанова 42-3.1:2004), виробництва готових лікарських засобів (Настанова 42-3.4:2004), специфікацій та контрольних випробувань готової продукції (Настанова 42-3.2:2004), оскільки доповнює вимоги щодо інформації, яка подається в реєстраційному досьє.

Ця настанова може застосовуватися для оцінки чи валідації процесу виробництва лише готових лікарських засобів; вона безпосередньо не стосується виробництва діючих речовин або іншої вихідної сировини, хоча інформація, що міститься в ній, може бути корисною для цих видів діяльності. Ця настанова не призначена для біотехнологічних препаратів або препаратів біологічного походження, включаючи ті, що екстрагуються з тканин або рідин людини чи тварин. Це зумовлено складністю і

## **Настанова 42-3.5:2004**

варіабельністю процесів виробництва таких лікарських засобів, що, як правило, вимагає надання більш обширних даних щодо валідації. Проте принципи й правила, описані в цій настанові, можуть бути корисні й для таких більш складних операцій.

Ця настанова застосовується також до лікарських препаратів, вироблених не в Україні, щоб забезпечити підтвердження придатності якості лікарського засобу для розміщення на ринку України.

Ця настанова також містить вказівки стосовно додаткових даних, необхідних при зміні виробничої дільниці чи процесу після того, як лікарський препарат був зареєстрований.

### **5.3 Взаємозв'язок валідації з розробкою лікарських препаратів, виробничими процесами та специфікаціями на продукцію**

#### **5.3.1 Зв'язок між дослідженнями з розробки і даними з валідації процесу**

На етапі розробки виробник лікарського засобу має отримати достатню інформацію про поведінку, фізичні та хімічні властивості діючої речовини, про властивості лікарського препарату певного складу стосовно як діючих речовин, так і ключових допоміжних речовин, а також про виробничий процес, щоб чітко визначити критичні етапи процесу виробництва. Критичні характеристики лікарського препарату мають бути визначені на ранній стадії розробки; наприклад, ступінь розчинення діючої речовини, тип і кількість ковзної речовини, вміст домішок тощо<sup>н</sup>.

Інформацію, отриману на етапі розробки, необхідно використати для встановлення й оцінки критичних параметрів процесу виробництва лікарського засобу, які необхідно перевіряти та якими, можливо, слід керувати, аби забезпечити відтворюваність від серії до серії. Щоб визначити ці критичні параметри, може знадобитися випробування процесу шляхом умисних змін для доведення його стійкості та визначення меж допустимих відхилень. Такі параметри будуть різними залежно від природи лікарського препарату, складу та пропонованого способу виробництва (див. Настанову 42-3.1:2004). Вибір способу виробництва має бути ретельно обґрунтований з урахуванням даних, отриманих при розробці.

*Примітка.* У реєстраційному досьє у форматі CTD інформацію про фармацевтичну розробку готового лікарського засобу наводять у п. 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка»).

#### **5.3.2 Зв'язок між способом виробництва і даними з валідації процесу**

Маючи певний та обґрунтований спосіб виробництва, що базується на аналізі фізичних і хімічних властивостей діючої речовини, ключових допоміжних речовин, вибору складу та впливу процесу на якість і стабільність препарату, заявник на реєстрацію лікарського засобу повинен відповідним чином описати виробничий процес (див. Настанову 42-3.4:2004).

Такий опис має також висвітлювати необхідність і обсяг контролю в процесі виробництва, а також підхід виробника до оптимізації процесу. Оцінка процесу має надавати адекватний доказ його здійсненності в промисловому масштабі, гарантуючи при цьому постійну якість лікарського препарату відповідно до затвердженої специфікації.

*Примітка.* У реєстраційному досьє у форматі CTD опис виробничого процесу та контролю в процесі виробництва наводять у п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Опис виробничого процесу та контролю процесу») і в п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критичних етапів і проміжної продукції»).

#### **5.3.3 Зв'язок між валідацією процесу і специфікацією на готову продукцію**

Допускається проведення вибіркових випробувань замість певних рутинних випробувань для кожної серії (див. Настанову 42-3.2:2004).

Дані, отримані при оцінці чи валідації процесу, можуть бути додатково використані для обґрунтування того, чому певні випробування немає необхідності проводити постійно стосовно кожної серії готової продукції при випуску. У таких випадках цей підхід має бути пояснений і обґрунтований заявником у відповідній частині реєстраційного досьє, де описано контроль лікарського препарату, а також експертом у його звіті. На цей підхід має бути зроблене посилання у тій частині реєстраційного досьє, де описується виробничий процес.

*Примітка.* У реєстраційному досьє у форматі CTD опис виробничого процесу наводять у п. 3.2.P.3 «Manufacture» («Виробництво»), а опис контролю лікарського препарату – у п. 3.2.P.5 «Control of Drug Product» («Контроль лікарського препарату»).

### **5.4 Подання даних**

Для критичних етапів виробничого процесу або критичних випробувань, здійснюваних у процесі виробництва, мають бути надані опис, документація та

результати валідації і/або досліджень з оцінки (наприклад, валідація процесу стерилізації, виробництва, наповнення в асептичних умовах)<sup>N</sup>.

**Примітка.** У реєстраційному досьє у форматі CTD інформацію з валідації процесу наводять у п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валідація процесу і/або його оцінка»).

Для доведення адекватності виробничого процесу мають бути зібрані валідаційні дані стосовно всієї продукції. Загальновизнано, що на момент подання реєстраційного досьє дані з валідації процесу не завжди можуть бути наявні. Незважаючи на це, важливо, щоб завжди використовувалися обґрунтовані й надійні виробничі процеси. Дані з валідації слід зберігати у відповідному структурному підрозділі за місцем здійснення виробничої діяльності та надавати для перевірки контролюючому уповноваженому органу в установленому порядку.

Якщо у виробничому процесі використовується нестандартний спосіб виробництва, то в реєстраційному досьє мають бути подані дані, що підтверджують обґрунтованість і надійність цього способу. Такі дані повинні бути надані з усіх виробничих дільниць, де передбачається ведення технологічного процесу.

Обсяг даних, що надаються в реєстраційному досьє, залежатиме певним чином від природи й складності лікарського препарату та діючої речовини, а також від складності, виду й стадії розробки виробничого процесу. Накопичення даних для виробничого процесу різних масштабів буде відбуватися в міру його розробки.

#### **5.4.1 Лабораторні серії**

Лабораторні серії виробляють на початкових етапах розробки та дослідження; ці серії можуть бути дуже маленького розміру (наприклад, у 100–1000 разів менші, ніж промислові). Лабораторні серії використовують для багатьох цілей, наприклад, для розробки складу та вибору пакування, для клінічних і/або доклінічних досліджень.

Аналіз даних, отриманих для лабораторних серій, допомагає при оцінці та визначенні критичних функціональних характеристик лікарського препарату і, отже, дає можливість вибрати відповідний виробничий процес. Результати таких експериментальних досліджень мають бути викладені в розділі реєстраційного досьє, де описується фармацевтична розробка.

**Примітка.** У реєстраційному досьє у форматі CTD інформацію про фармацевтичну розробку готового лікарського засобу наводять у п. 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка»).

#### **5.4.2 Дослідно-промислові серії**

Дослідно-промислові серії можуть використовуватися при розробці процесу чи на етапі його оптимізації; вони можуть використовуватися при офіційних дослідженнях стабільності, а також для доклінічної та клінічної оцінки. Розмір дослідно-промислової серії має становити щонайменше 10 % від розміру промислової, тобто коефіцієнт множення при масштабуванні не повинен перевищувати 10.

У разі виготовлення твердих лікарських форм для орального застосування розмір дослідно-промислової серії, як правило, має становити 10 % від розміру промислової або 100 000 одиниць залежно від того, що більше. Якщо розмір промислової серії становить 100 000 одиниць або менше, то рекомендується, щоб розмір дослідно-промислової серії відповідав розміру промислової<sup>N</sup>.

Дослідно-промислові серії призначені для отримання даних, на підставі яких можна прогнозувати процес виробництва промислової серії. Дослідно-промислові серії можуть знадобитися для подальшого вдосконалення й оптимізації виробничого процесу. Отже, вони забезпечують зв'язок між розробкою процесу та промисловим виробництвом лікарського препарату.

Дослідно-промислові серії виробляють із метою випробування способу виробництва, що пропонується для рутинного технологічного процесу, тобто щоб проаналізувати й оцінити:

- а) труднощі та критичні точки виробничого процесу;
- б) обладнання та способи, що є найбільш підходящими для повномасштабного технологічного процесу.

На підставі викладеного вище можна зробити висновок, що виготовлення дослідно-промислових серій має забезпечити високий рівень гарантії того, що в промисловому масштабі здійснюватиметься технологічний процес і отримуватиметься лікарський препарат відповідної якості.

#### **5.4.3 Промислові серії**

Промислові серії мають величину, встановлену для серій при рутинному повномасштабному виробництві лікарського препарату, що знаходиться на ринку. Дані, отримані для серій промислового масштабу, не завжди можуть бути наявні до реєстрації лікарського препарату.

## Настанова 42-3.5:2004

Якщо дані для промислових серій відсутні чи не надані на момент подання реєстраційного досьє, то можна використати двостадійний підхід, описаний нижче.

На першому етапі слід ретельно оцінити та охарактеризувати критичні параметри процесу на лабораторних або дослідно-промислових серіях; після такої оцінки слід розробити офіційну програму валідації на серіях промислового масштабу. Для цієї програми має бути складена схема валідації процесу (див. додаток А), яку включають у реєстраційне досьє та подають регуляторним уповноваженим органам. На другому етапі проводять валідацію процесу на промислових серіях. Результати цієї валідації можуть бути перевірені контролюючим уповноваженим органом відповідно до встановленого порядку.

### 5.4.4 Дані, що вимагаються

Як правило, недоцільно проводити повні валідаційні дослідження на дослідно-промислових серіях, тому на кожний лікарський препарат для подальшої перевірки в промисловому масштабі має бути складена схема валідації процесу, описана в додатку А.

Однак у певних випадках у реєстраційному досьє вважається за необхідне надати дані з валідації, отримані в промисловому масштабі. Це потрібно, наприклад, якщо заявник на реєстрацію лікарського препарату пропонує нестандартний спосіб виробництва, при якому на підставі даних, отриманих для дослідно-промислових серій, не можна прогнозувати промислове виробництво. Крім того, це необхідно, коли лікарські препарати є специфічними, наприклад, певні лікарські препарати з модифікованим вивільненням (див. настанову «Note for Guidance on Quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality)»<sup>1</sup>).

До нестандартних способів виробництва (див. додаток Б) можуть бути віднесені нестандартні способи стерилізації та виробництва в асептичних умовах. У деяких випадках ліофілізація, мікрокапсулювання, певні процеси змішування, покриття оболонкою та інші спеціалізовані процеси можуть також розглядатися як нестандартні. Якщо використовуються нестандартні способи стерилізації чи обробки в асептичних умовах, то дані для трьох послідовних промислових серій мають бути подані до реєстрації. У разі інших нестандартних спеціалізованих процесів достатнім може бути представлення даних для однієї або двох промислових серій, якщо вони супроводжуються даними для дослідно-промислових серій і є інформація про постійне виробництво лікарських засобів за допомогою дуже схожих (еквівалентних) процесів.

Такі етапи виробництва (зокрема, критичні етапи), що не можна адекватно оцінити за допомогою лише специфікації на готову продукцію, за необхідності мають бути досліджені шляхом проведення додаткових випробувань. У відповідному звіті експерта має бути обґрунтовано вибір схеми валідації процесу та стратегії перевірки.

**Примітка.** У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначений звіт експерта міститься в розділі 2.3 «Quality Overall Summary» («Загальне резюме з якості»).

### 5.5 Масштабування

Щоб уникнути повторного проведення тривалих і високозатратних випробувань в ході ретельно спланованих досліджень із розробки та оптимізації процесу при його масштабуванні від лабораторного до дослідно-промислового та промислового необхідно зібрати інформацію, яка забезпечить основу того, що масштабування може бути досягнуте без втрати якості. Ті частини процесу, які можуть бути критичними при масштабуванні, мають бути зазначені у відповідній частині реєстраційного досьє, де описано розробку виробничого процесу.

**Примітка.** У реєстраційному досьє у форматі CTD розробку виробничого процесу, включаючи встановлення критичних аспектів (етапів), описують у п. 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Розробка виробничого процесу»).

Якщо розміри серій пропонують в певних діапазонах, то має бути показано, що їх зміна не вплине негативно на характеристики готової продукції. Якщо подальше масштабування пропонується після реєстрації, то ті параметри, які перераховані в схемі валідації процесу (додаток А), необхідно піддати відповідній валідації.

### 5.6 Контроль змін

Необхідно мати чітко визначені методики контролю змін, що запропоновані для технологічних процесів. Такі методики повинні дозволяти ретельно контролювати заплановані зміни, та забезпечувати отримання достатніх підтверджувальних даних, щоб довести, що переглянутий процес призводить до отримання лікарського препарату бажаної якості, який відповідає затвердженій специфікації, а також

<sup>1</sup> Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.

## Настанова 42-3.5:2004

гарантувати, що всі аспекти ретельно документуються та затверджуються. Такі методики є фундаментальною частиною GMP, але внесення зміни до процесу може призвести до необхідності внесення зміни в реєстраційне досьє, що має бути затверджена регуляторним уповноваженим органом перед його впровадженням.

Для несуттєвих змін у стандартних робочих методиках (SOP), обладнанні, навколишньому середовищі тощо, для яких може бути доведено, що вони не впливають на якість готової продукції, затвердження регуляторним органом, як правило, не потрібне.

Однак для суттєвих змін у процесах (наприклад, час змішування, температура сушки), для нового обладнання з іншим дизайном та іншими робочими параметрами, що можуть впливати на якість лікарського препарату, як правило, вимагається попереднє затвердження регуляторним органом; мають бути надані відповідні підтверджувальні дані шляхом внесення зміни до реєстраційного досьє. З одного боку, дуже докладний опис технологічних інструкцій і дизайну обладнання можна не включати до реєстраційного досьє. З іншого боку, перед зміною технологічних інструкцій та обладнання, що описані в реєстраційному досьє, необхідне попереднє затвердження зміни, яка вноситься.

Щоб отримати схвалення регуляторного органу стосовно зміни, заявник на реєстрацію лікарського препарату має дотримуватися положення п. 5.4.4 і провести повні валідаційні дослідження чи надати дані для дослідно-промислових серій разом зі схемою валідації процесу (див. додаток А), що буде залежати від природи лікарського препарату й процесу.

**Примітка.** Для отримання інформації щодо змін типу IA, типу IB і типу II див. Постанову Комісії (ЄС) № 1085/2003, а також регулятивні настанови «Guideline on the Categorization of new Applications (NA) versus Variations Applications (V)» і «Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB Notifications»<sup>\*</sup>.

<sup>\*</sup> Рекомендується користуватися зазначеними документами. Вони набудуть чинності в Україні з моменту їх прийняття в установленому порядку.

**ДОДАТОК А**  
(обов'язковий)

**СХЕМА ВАЛІДАЦІЇ ПРОЦЕСУ**

Якщо в реєстраційному досьє не подано дані з валідації для промислових серій, заявник на реєстрацію лікарського препарату повинен надати схему валідації процесу, описану нижче. У ній мають бути намічені офіційні дослідження з валідації процесу, які необхідно провести на промислових серіях (зазвичай на трьох послідовних). Інформація, отримана при цих дослідженнях, після реєстрації лікарського засобу має бути доступною для перевірки контролюючим уповноваженим органом відповідно до встановленого порядку. Схема валідації процесу має бути надана в реєстраційному досьє; вона повинна містити, як мінімум, таку інформацію:

- а) стислий опис процесу із зазначенням критичних стадій або критичних параметрів, що необхідно контролювати в ході валідації;
- б) специфікація на готову продукцію, що застосовується при випуску;
- в) докладні відомості про аналітичні методи (посилання на відповідну частину реєстраційного досьє);
- г) запропонований контроль у процесі виробництва та критерії прийнятності;
- д) додаткові випробування, що мають бути проведені (із запропонованими критеріями прийнятності та відомостями про валідацію аналітичних методик, за необхідності);
- е) план відбору проб – де, коли і як відбирати проби;
- ж) докладні відомості про способи протоколювання та оцінки результатів;
- и) запропонований часовий графік.

Для перевірки контролюючим уповноваженим органом відповідно до встановленого порядку після завершення валідації процесу за даною схемою має бути складений звіт, підписаний відповідною уповноваженою на це особою і містить таку інформацію:

- а) дані аналізів серій;
- б) сертифікати якості;
- в) протоколи виробництва серій;
- г) звіт про отримані незвичайні дані, модифікації чи зміни, визнані необхідними, із відповідним обґрунтуванням;
- д) висновки.

Якщо отримані результати свідчать про значні відхилення від тих, що очікувалися, то про це слід негайно проінформувати регуляторний уповноважений орган. У таких випадках мають бути запропоновані необхідні коригуючі дії, а будь-які запропоновані зміни у виробничому процесі повинні отримати попереднє схвалення регуляторного органу шляхом внесення зміни в реєстраційне досьє.

## ДОДАТОК Б (обов'язковий)

### НЕСТАНДАРТНІ ПРОЦЕСИ

#### Б.1 Вступ

У розділі 5 і додатку А цієї настанови викладені дані з валідації процесу виробництва лікарського препарату, що слід включати в реєстраційне досьє.

**Примітка.** У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначену інформацію з валідації процесу наводять у розділі 3.2.P «Drug Product» («Лікарський препарат»), зокрема, у п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валідація процесу і/або його оцінка»).

У п. 5.4.4 цієї настанови особливо виділені положення про «нестандартний спосіб виробництва». Мета даного додатка – пояснити, що слід розуміти під «нестандартним» виробничим процесом і, таким чином, сприяти правильному застосуванню положень цієї настанови.

Узагальнюючи положення цієї настанови з валідації процесів, можна зробити такі висновки:

а) щоб довести адекватність виробничого процесу, мають бути отримані дані з валідації для всієї продукції. Визнано, що на момент подання заявки на реєстрацію дані з валідації процесу не завжди можуть бути наявні в повному обсязі;

б) якщо у виробничому процесі використовується нестандартний спосіб виробництва, то в реєстраційному досьє необхідно надати інформацію, що підтверджує обґрунтованість і надійність такого способу;

в) у певних випадках у реєстраційному досьє необхідно представити дані з валідації процесу для промислових серій. Це необхідно, наприклад, якщо заявник пропонує нестандартний спосіб виробництва, при якому дані для дослідно-промислового виробництва не дозволяють прогнозувати промисловий виробничий процес. Крім того, дані з валідації промислового процесу повинні бути надані в реєстраційному досьє у разі специфічних лікарських засобів, наприклад, лікарських препаратів із модифікованим вивільненням.

#### Б.2 Визначення поняття «нестандартні процеси»

У контексті цієї настанови віднесення процесу до нестандартних визначається природою діючої речовини та лікарського препарату, самим реальним процесом як таким і досвідом виробника щодо ведення технологічного процесу.

Існують чотири основні категорії процесів, які можна розглядати як нестандартні, і для яких може бути необхідним надання в реєстраційному досьє даних із валідації в промисловому масштабі. Це такі категорії процесів:

- 1) виробництво специфічних лікарських форм;
- 2) (дуже) спеціалізовані процеси з використанням нових технологій;
- 3) включення нової технології в стандартний процес;
- 4) усталений процес, який може викликати проблеми, що відомо чи передбачається.

Крім того, виробничий процес такого виду, що раніше не застосовувався в Україні для виробництва лікарських засобів, також звичайно слід розглядати як нестандартний. Однак необхідно зазначити, що власний досвід виробників щодо виробництва специфічної продукції чи щодо ведення процесів, які в іншому випадку можна було б розглядати як нестандартні, може дозволити їм не надавати дані з валідації процесу в промисловому масштабі на момент подання заявки на реєстрацію, що вимагає обґрунтування в кожному конкретному випадку.

Наведені нижче приклади слід розглядати як ілюстративні; вони не охоплюють усі можливі випадки.

##### Б.2.1 Специфічні лікарські форми

Нижче наведені ті види продукції, які можна вважати специфічними:

- а) дозовані лікарські препарати для інгаляції в легені, наприклад, дозуючі інгалятори та інгалятори із сухими порошками;
- б) суспензії, емульсії та інші дисперсні лікарські форми;
- в) лікарські препарати з пролонгованим вивільненням;
- г) лікарські препарати з низьким вмістом діючої речовини ( $\leq 2\%$  у складі);
- д) медичні гази;

42-3.5:2004

) ; , , ; - , ,

.2.2

.2.3

.2.4

) , ,  
) , ,  
) , , - , )  
( , , , ) , ,  
) ( ) : ,  
) , ;  
) 25 ; ,  
) , , ;  
)

42-01-2001 ( N), «Note for Guidance on parametric release»\*.