НАСТАНОВА

Настанови з якості
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Виробництво готових лікарських засобів

Настанова 42-3.4:2004

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2004

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ»)
РОЗРОБНИКИ: **М. Ляпунов,** доктор фарм. наук (керівник розробки); **В. Георгієвський,** доктор фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла,** канд. фарм. наук; **М. Пасічник; О. Кричевська; А. Піотровська; Ю. Підпружников,** доктор фарм. наук; **В. Нікітюк,** канд. фарм. наук.

ВНЕСЕНО: Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 р. № 637

3 Ця настанова відповідає:
CPMP/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form, 1996 (CPMP/QWP/486/95 Керівні вказівки щодо виробництва готових лікарських засобів, 1996) у частині розділу 5
CPMP/QWP/072/96 (EMEA/CVMP/453/01) Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form), 2001 (CPMP/QWP/072/96 (EMEA/CVMP/453/01) Керівні вказівки щодо початку терміну зберігання готових лікарських засобів (Додаток до керівних вказівок щодо виробництва готових лікарських засобів), 2001) у частині додатка А

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської мови (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення, 2004

© Колектив розробників, 2004

© МОРІОН, 2004

Зміст

С.

Національний вступ IV

1 Сфера застосування 1

2 Нормативні посилання 1

3 Терміни та визначення понять 2

4 Позначення і скорочення 2

5 Рекомендації щодо інформації про виробництво готових лікарських засобів у реєстраційному досьє 2

5.1 Пояснення щодо сфери застосування 2

5.2 Реєстраційне досьє і належна виробнича практика 3

5.3 Виробнича рецептура 3

5.4 Опис виробничого процесу і його контролю 4

5.5 Опис виробничого ланцюга 5

5.6 Дані про валідацію виробничого процесу 5

5.7 Спеціальні положення 6

5.7.1 Метод стерилізації 6

5.7.2 Повторна обробка залишків продукції 7

5.7.3 Видалення розчинників або газів 7

5.7.4 Очищення первинного пакувального матеріалу 7

5.7.5 Стерилізація первинного пакувального матеріалу 8

5.7.6 Виробничі зони 8

Додаток А Початок терміну зберігання готових лікарських засобів 9

Додаток Б Бібліографія 10

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

У фармацевтичному секторі України відбувається гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними нормами Європейського Союзу (ЄС). У цей час в Україні вже набули чинності такі нормативні документи:

- Державна Фармакопея України (ДФУ), гармонізована з Європейською Фармакопеєю;
- Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», гармонізована з настановою з належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP) ЄС, та ін.

Принцип забезпечення якості, викладений у Настанові 42-01-2001 (5.1.2а), вимагає здійснення заходів, які гарантують, що лікарські засоби розроблені та досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики. Принцип GMP, встановлений стосовно технологічного процесу, передбачає відповідність між операціями технологічного процесу, здійснюваними при виробництві лікарського засобу, та інформацією про них у реєстраційному досьє. Однак настанови з GMP не регламентують вимоги до розробки виробничого процесу та його опису в реєстраційному досьє.

Загальний технічний документ (Common Technical Document – CTD), прийнятий у ЄС, Сполучених Штатах Америки та Японії, встановлює структуру подання даних щодо виробничого процесу в реєстраційному досьє. Певні розділи реєстраційного досьє повинні містити інформацію про виробничий процес, види та обсяг якої регламентуються відповідними настановами з якості та біотехнології. У CTD наведені посилання на ці настанови, що складають методологічну основу як розробки виробничого процесу, так і його описання в реєстраційному досьє.

Ця настанова розроблена на підставі настанови з якості (CPMP/QWP/486/95), прийнятої в ЄС, яка присвячена опису процесу виробництва готових лікарських засобів у реєстраційному досьє, а також на підставі додатка до цієї настанови, що виданий у вигляді окремого документа (CPMP/QWP/072/96).

У настанову внесено такі редакційні зміни:

а) дві настанови (CPMP/QWP/486/95 і CPMP/QWP/072/96) об'єднані в одну настанову без зміни їх обсягу та змісту;

б) додатково введені розділи «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначення і скорочення» і додаток Б «Бібліографія». Тому основні рекомендації, встановлені в Настанові CPMP/QWP/486/95, викладені в розділі 5, а вимоги Настанови CPMP/QWP/072/96 винесені в додаток А (обов'язковий). Відповідно до цього номери підрозділів і пунктів додатково включають номер розділу 5;

в) посилання на настанови, що згадуються в тексті, наведені в повному обсязі в розділі 2 «Нормативні посилання». Замість посилань на Директиву 91/356/EEC і Настанову ЄС 3AQ11a «Specifications and control tests on the finished product» («Специфікації та контрольні випробування готової продукції») у тексті містяться посилання на прийняті МОЗ України відповідні гармонізовані настанови (Настанова 42-01-2001 і Настанова 42-3.2:2004). У підрозділі 5.4 додатково наведене посилання на Настанову 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація»; рекомендовано користуватися цією настановою для складання технологічних схем. При згадуванні в тексті прийнятих в ЄС настанов з якості у виносках у кінці відповідних сторінок зазначено: «Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку»;

г) посилання на директиви ЄС із тексту настанови виключені;

д) у настанові слова «заявка на отримання торгової ліцензії» («application for a marketing authorisation»), «досьє для торгової ліцензії» («dossier for marketing authorisation») і «досьє заявки» («application file») замінені на «реєстраційне досьє»;

е) замість «Європейська Фармакопея» зазначено «Державна Фармакопея України або Європейська Фармакопея». Це пов'язано з тим, що Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю, а встановлені в ній національні додаткові вимоги або вимоги на вибір більш жорсткі. Відповідно поряд із посиланням на текст Європейської Фармакопеї «Methods of preparation of sterile products» («Методи приготування стерильних продуктів») наведене посилання на гармонізований із ним загальний текст ДФУ «Методи приготування стерильних продуктів»;

ж) оскільки CTD був прийнятий після Настанови CPMP/QWP/486/95, у певних підрозділах і пунктах був наведений відповідний текст з урахуванням вимог CTD; він був виділений іншим шрифтом і літерою[N], а у примітках зазначені номери та назви відповідних пунктів реєстраційного досьє у форматі CTD замість номерів частин реєстраційного досьє у форматі, встановленому в додатку до Директиви 75/318/ЕЕС;

и) у розділі 3 зазначені використані терміни та надані посилання на настанови, у яких наведені визначення понять щодо цих термінів; додатково надане визначення поняття «готовий лікарський засіб», виділене іншим шрифтом і літерою[N].

НАСТАНОВА

Настанови з якості
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Виробництво готових лікарських засобів

Руководства по качеству
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Производство готовых лекарственных средств

Quality guidelines
MEDICINAL PRODUCTS
Manufacture of the finished dosage form

Чинна від 2004-04-01

1 СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова поширюється на лікарські засоби для людини та встановлює рекомендації щодо інформації про виробництво готових лікарських засобів, яку слід включати в реєстраційне досьє.

Ця настанова не поширюється на такі біологічні лікарські препарати, як вакцини, сироватки, токсини та алергени, лікарські препарати, що отримують з донорської крові та плазми, а також лікарські засоби, що виготовляють за допомогою біотехнології.

Ця настанова рекомендується для підприємств, організацій та 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 процесу виробництва готових лікарських засобів, а також при складанні реєстраційного досьє.

2 НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

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

Настанова 42-01-2003 Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація

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

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

The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 3A. – Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. – 3AQ4a. – The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products

(Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Т. 3А. – Настанови. Лікарські засоби для застосування у людини. Якість і біотехнологія. – 3AQ4a. – Використання іонізуючого випромінювання при виробництві лікарських препаратів)

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 у людини. Загальний технічний документ)

CPMP/QWP/159/01 (EMEA/CVMP/271/01) Note for Guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products, 2001

(CPMP/QWP/159/01 (EMEA/CVMP/271/01) Керівні вказівки щодо обмеження використання оксиду етилену при виробництві лікарських препаратів, 2001)

European Pharmacopoeia. 4th Edition. 2002

(Європейська Фармакопея. 4е видання. 2002)

3 ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

3.1 У цій настанові використано терміни, встановлені у Настанові 42-01-2001: валідація; валідація процесу; випуск за параметрами; виробництво; виробнича рецептура; готова продукція; забезпечення якості; контроль у процесі виробництва (виробничий контроль); контроль якості; лікарський засіб (лікарський препарат); належна виробнича практика; паковання; пакувальний матеріал; серія; технологічний процес (виробничий процес, виготовлення); фасування живильних середовищ.

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

3.3 У цій настанові використані терміни, встановлені у Настанові 42-3.2:2004: критерії прийнятності; надлишок; специфікація; специфікація на готову продукцію, що застосовується при випуску; специфікація на готову продукцію, що застосовується протягом терміну зберігання; факторизація; якість.

3.4 У цій настанові використані терміни, встановлені у Настанові 42-3.3:2004: первинне паковання (первинний пакувальний матеріал); термін зберігання (термін придатності).

3.5 Нижче наведене визначення терміну, додатково використаного у цій настанові. Термін англійською мовою, що відповідає стандартизованому в цьому розділі терміну, наведений на підставі [1].

3.5.1 **готовий лікарський засіб** (*finished dosage form*, [1])

Будь-який зареєстрований лікарський засіб, який серійно виготовляється ліцензованим виробником і надходить в обіг під власною назвою та в спеціальній упаковці[N].

4 ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

ДФУ	—	Державна Фармакопея України
ЄС	—	Європейський Союз
КУО	—	колонієутворювальна одиниця (мікроорганізмів)
СНС	—	ступінь надійності стерилізації
CPMP	—	Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет із патентованих лікарських засобів)
CTD	—	Common Technical Document (Загальний технічний документ)
CVMP	—	Committee for Veterinary Medicinal Products (Комітет із ветеринарних лікарських засобів)
EMEA	—	The European Agency for Evaluation of Medicinal Products (Європейське агентство з оцінки лікарських засобів)
GMP	—	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
QWP	—	Quality Working Party (робоча група з якості)

5 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІНФОРМАЦІЇ ПРО ВИРОБНИЦТВО ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ

5.1 Пояснення щодо сфери застосування

Реєстраційне досьє має містити стислий опис способу приготування лікарського засобу.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначену інформацію наводять у п. 3.2.P.3 «Manufacture» («Виробництво»).

Цей опис повинен бути складений таким чином, щоб дати адекватну стислу характеристику виконуваних робіт.

Із цією метою опис щонайменше повинен містити:

а) інформацію про різні стадії виробництва, що дозволяє оцінити, чи можуть процеси, що здійснюються при виробництві лікарського засобу, негативно змінювати його компоненти;

б) у разі безперервного виробництва — докладну інформацію про запобіжні заходи, що вживаються для забезпечення однорідності готової продукції;

в) дійсну виробничу рецептуру з докладними даними про кількість усіх речовин, що використовуються; однак кількість допоміжних речовин може бути надана в настільки приблизній величині, наскільки це необхідно для даної лікарської форми; повинні бути наведені будь-які речовини, що можуть зникнути в процесі виробництва; має бути зазначений і обгрунтований будь-який надлишок;

г) зазначення стадій виробництва, на яких проводять відбір проб для контролю в процесі виробництва, якщо інші дані в реєстраційному досьє вказують на те, що такі випробування необхідні для контролю якості готового лікарського засобу;

д) інформацію про експериментальні дослідження з валідації виробничого процесу, якщо використовується нестандартний спосіб виробництва або якщо він критичний для продукції;

е) для стерильної продукції — докладний опис процесів стерилізації і/або виконуваних процедур асептики.

Ця настанова є основою для інтерпретації зазначених вище аспектів.

Цю настанову не слід застосовувати відносно таких біологічних лікарських препаратів, як вакцини, сироватки, токсини та алергени, лікарських препаратів, що отримують з донорської крові та плазми, а також відносно лікарських засобів, що виготовляють за допомогою біотехнології.

5.2 Реєстраційне досьє і належна виробнича практика

Лікарські засоби слід виготовляти відповідно до правил належної виробничої практики (GMP), наведених у Настанові 42-01-2001.

Більшість загальних елементів GMP і забезпечення якості немає необхідності описувати в реєстраційному досьє. Прикладами є кваліфікація керівного персоналу, методики очищення виробничого обладнання та виробничих зон, процедури остаточного пакування (у вторинне та групове паковання)[N] і маркування, тощо.

Як правило, реєстраційне досьє повинне містити інформацію лише про специфічні для лікарського препарату елементи забезпечення якості, оскільки загальні елементи стосуються сфери GMP і, отже, їх опис не вимагається в реєстраційному досьє.

Ця настанова визначає ту інформацію про виробництво готових лікарських засобів, яка повинна бути надана в реєстраційному досьє. Щодо тих аспектів виробництва, які не розглядаються в реєстраційному досьє, слід суворо дотримуватися принципів та правил GMP, викладених у Настанові 42-01-2001.

5.3 Виробнича рецептура

Повинен бути зазначений передбачуваний розмір серії.

Заява про змінний і/або альтернативний розмір серії має бути обгрунтована. Не повинна викликати сумнівів постійна відповідність готової продукції всім специфікаціям.

Мають бути зазначені назви та кількість всіх використовуваних у ході виробництва речовин, включаючи інгредієнти, що видаляють із продукції під час технологічного процесу, наприклад, розчинники. Також повинні бути зазначені речовини, що можуть використовуватися не завжди, такі, як кислоти і луги для регулювання pH. Для всіх речовин повинні бути надані посилання на стандарти їх якості[N]. Надлишки повинні бути зазначені в кількісному вираженні та обгрунтовані у розділі реєстраційного досьє, в якому описано фармацевтичну розробку.

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»).

Для кожного інгредієнта повинні бути зазначені верхня і нижня межі прийнятності для дійсної кількості кожної речовини від номінальної кількості у виробничій рецептурі на серію.

Для діючих речовин ці межі прийнятності повинні бути в інтервалі від 95 % до 105 % від номінальної кількості; для допоміжних речовин межі прийнятності в інтервалі від 90 % до 110 % від номінальної кількості є допустимими без додаткового обгрунтування.

Можуть допускатися більш широкі межі прийнятності, які необхідно обгрунтувати, використовуючи доказ, що серії зі складом, близьким до значень пропонованих нижніх і верхніх меж прийнятності, продовжують відповідати специфікаціям на готову продукцію.

Якщо розраховують кількість діючої речовини, що має використовуватися, виходячи з дійсного кількісного вмісту в серії цієї діючої речовини («факторизація»), то це має бути зазначено. Якщо використовують інші речовини для того, щоб загальна маса серії готової продукції дорівнювала масі, передбаченій у виробничій рецептурі на серію, то це також має бути зазначено.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначену інформацію наводять у п. 3.2.P.3.2 «Batch Formula» («Склад на серію»).

5.4 Опис виробничого процесу і його контролю

Повинна бути надана технологічна схема, на якій зазначено стадії та етапи процесу та показано, де вихідну сировину та матеріали вводять у процес. На технологічній схемі повинні бути зазначені критичні стадії (етапи), а також точки проведення контролю процесу, випробувань проміжної продукції або контролю готової продукції. Рекомендації зі складання технологічної схеми наведені в Настанові 42-01-2003.

Також повинен бути наданий розповідний опис виробничого процесу, включаючи пакування, який відображає послідовність стадій і масштаб виробництва. Нові (нестандартні) процеси чи технології та операції з пакування, які безпосередньо впливають на якість лікарського препарату, мають бути описані більш докладно. Повинне бути зазначене обладнання, щонайменше, його вид (наприклад, барабанний змішувач, гомогенізатор на лінії) і у відповідних випадках робочі параметри.

Для етапів процесу необхідно зазначити відповідні параметри, такі, як час, температура або pH. Числові значення взаємопов'язаних параметрів мають бути наведені як очікуваний діапазон. Числові діапазони для критичних етапів мають бути обгрунтовані. У деяких випадках необхідно зазначати умови навколишнього середовища (наприклад, низька вологість для шипучого препарату)[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначену інформацію наводять у п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Опис виробничого процесу і контролю процесу»), а обгрунтування числових діапазонів для критичних етапів – у п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критичних етапів і проміжної продукції»).

Заявка на дозвіл альтернативних стадій виробничого процесу (наприклад, два альтернативних способи стерилізації контейнерів) повинна супроводжуватися доказом, що всі пропоновані процеси будуть постійно забезпечувати виробництво готової продукції, що відповідає специфікаціям.

Повинні бути описані точки проведення контролю у процесі виробництва та відповідні межі прийнятності. Так, повинні бути наведені критерії прийнятності та випробування (з обгрунтуванням, включаючи експериментальні дані), що виконуються на критичних етапах виробничого процесу для гарантії того, що процес є контрольованим. Слід також надати інформацію про якість і контроль проміжної продукції, що виділяється під час виробництва[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD критичні етапи наводять у п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Опис виробничого процесу і контролю процесу»), а випробування на критичних етапах описують у п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критичних етапів і проміжної продукції»).

Наведені дані про виробничий процес, обладнання (апарати) і контроль в процесі виробництва стосуються майбутнього виготовлення лікарського препарату, за винятком випадків подання до компетентного уповноваженого органу заявки на внесення зміни або заявки на перереєстрацію[N].

Як заявники, так і регуляторні уповноважені органи зацікавлені в тому, щоб не було непотрібних заявок на внесення змін. Тому слід уникати дуже докладних описів виробничого процесу, обладнання (апаратів) і контролю у процесі виробництва.

При виборі ступеня деталізації особливу увагу необхідно звернути на наступне:

а) випробування при видачі дозволу на випуск готової продукції;

б) опис виробничого процесу та обладнання (апаратів);

в) точки контролю у процесі виробництва та валідовані межі прийнятності.

Надана інформація повинна свідчити про те, що з високим ступенем імовірності забезпечується відповідність специфікаціям кожної одиниці кожної серії готової продукції.

Таким чином, якщо постійна якість лікарського препарату може бути повністю гарантована його виробництвом із суворою відповідністю до вимог GMP і випробуванням готової продукції при видачі дозволу на випуск, то немає необхідності в дуже детальному описі виробничого процесу, а опис апаратів і контролю у процесі виробництва не вимагається.

Проте багато які показники якості, котрі аналізують при видачі дозволу на випуск, не дають достатньої впевненості в якості всієї серії з точки зору статистики, тому що параметр якості не обов'язково може бути однаковим для всіх її одиниць.

Прикладом є однорідний розподіл діючої речовини в твердих і м'яких лікарських формах, тобто однорідність вмісту. Одні лише випробування при видачі дозволу на випуск не дають достатньої впевненості в однорідності вмісту для всієї серії з точки зору статистики.

Отже, в реєстраційному досьє повинні бути подані відомості про те обладнання, яке буде застосовуватися, і про відповідні точки контролю в процесі виробництва (тобто час змішування, швидкість змішування тощо), а також про валідовані межі прийнятності для контрольованих параметрів (див. нижче).

Іншим прикладом є стерилізація. Для всіх процесів стерилізації в реєстраційному досьє повинні бути описані відповідні точки контролю в процесі виробництва з межами прийнятності контрольованих параметрів (див. нижче).

5.5 Опис виробничого ланцюга

У реєстраційному досьє необхідно зазначити назву, адресу та відповідальність кожного виробника, включаючи працюючих за контрактом, і кожної пропонованої виробничої дільниці чи об'єкта, що мають відношення до виробництва чи проведення випробувань[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD зазначену інформацію наводять у п. 3.2.P.3.1 «Manufacturer(s)» («Виробник(и)»).

Повинні бути зазначені всі дільниці, де здійснюються кожна стадія виробництва та операції з комплектації. Різні виробничі дільниці, що належать одній і тій самій компанії, мають бути показані як окремі одиниці. Повинна бути названа компанія, відповідальна за видачу остаточного дозволу на випуск лікарського препарату.

5.6 Дані про валідацію виробничого процесу

Валідаційні дослідження зі встановлення критичних стадій нестандартних виробничих процесів є частиною фармацевтичної розробки і повинні бути описані у відповідному розділі реєстраційного досьє. Прикладами є нові лікарські форми, виробництво ліпосом тощо.

Якщо відповідність готової продукції специфікаціям не може бути гарантована з прийнятним ступенем статистичної достовірності шляхом випробування готової продукції при видачі дозволу на випуск, то незалежно від валідації процесів на етапі фармацевтичної розробки повинні бути описані результати валідації дійсного технологічного процесу. Це стосується і стандартних виробничих процесів, наприклад, процесів змішування, гранулювання та емульгування при виробництві твердих і м'яких лікарських форм, а також нефармакопейних процедур стерилізації (див. нижче).

Для критичних етапів або критичних випробувань у ході виробничого процесу повинні бути надані опис, документація та результати валідації і/або досліджень з оцінки (наприклад, валідація процесу стерилізації або виробництва чи наповнення в асептичних умовах)[N].

Можуть бути прийнятими дані з валідації процесу, отримані для дуже схожих лікарських препаратів.

Слід звернути увагу на те, що незважаючи на успішну валідацію процесу, параметри якості, які залежать від валідованого процесу, повинні бути включені в специфікації на готову продукцію, що застосовуються при випуску, і в специфікації, що застосовуються протягом терміну зберігання. Наприклад, випробування на стерильність завжди слід включати в специфікацію, що застосовується при випуску, і в специфікацію, що застосовується протягом терміну зберігання, незважаючи на успішну валідацію процесу стерилізації. Випробування на однорідність вмісту для твердих і, за необхідності, м'яких лікарських форм також мають бути включені в специфікації, що застосовуються при випуску,

і в специфікації, що застосовуються протягом терміну зберігання, незважаючи на успішну валідацію процесу щодо однорідності.

Можна утриматися від рутинного випробування при видачі дозволу на випуск за такою специфікацією при випуску за параметрами (див. Настанову 42-3.2:2004). Що стосується випуску за параметрами щодо стерильної продукції, то слід дотримуватися вимог загального тексту ДФУ «Методи приготування стерильних продуктів» або тексту Європейської Фармакопеї «Methods of preparation of sterile products».

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD розробку виробничого процесу, включаючи встановлення критичних аспектів (етапів), а також пояснення та обгрунтування методу стерилізації, описують у п. 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Розробка виробничого процесу»), а валідаційні дослідження — у п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валідація процесу і/або його оцінка»).

5.7 Спеціальні положення

5.7.1 Метод стерилізації

Вибір методу стерилізації повинен бути обгрунтований у розділі реєстраційного досьє, що описує фармацевтичну розробку.

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD обгрунтування методу стерилізації наводять у п. 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Розробка виробничого процесу»).

Відповідно до загального тексту ДФУ «Методи приготування стерильних продуктів» і тексту Європейської Фармакопеї «Methods of preparation of sterile products» заключна стерилізація в остаточному первинному пакованні є переважною. Відмова від заключної стерилізації в остаточному первинному пакованні повинна бути обгрунтована в реєстраційному досьє.

У відповідній частині реєстраційного досьє повинен бути описаний той процес стерилізації, який буде застосовуватися.

Усі процеси стерилізації повинні проводитися відповідно до вказівок ДФУ або Європейської Фармакопеї. У реєстраційному досьє повинна бути зроблена чітка заява про дотримання положень ДФУ або Європейської Фармакопеї.

Відповідно до вимог ДФУ та Європейської Фармакопеї всі процедури стерилізації повинні пройти валідацію та здійснюватися відповідно до правил GMP. Однак у реєстраційному досьє для певних процедур стерилізації необхідно надавати тільки обмежені дані з валідації та біозабруднення продукції перед стерилізацією або не надавати їх взагалі (див. нижче).

У разі заключної стерилізації в остаточному первинному пакованні з використанням умов, встановлених у ДФУ або Європейській Фармакопеї, у реєстраційному досьє слід зазначати лише час і температуру циклу, а також межі прийнятності для відповідного контролю у процесі виробництва. Тобто це стосується стерилізації насиченою парою при температурі не менше +121 °С протягом 15 хв або сухим жаром при температурі не менше +160 °С протягом не менше 2 год.

Відповідно до вимог ДФУ та Європейської Фармакопеї всі одиниці продукції повинні знаходитися в цих умовах. Однак результати валідаційних досліджень, які це доводять, як правило, не вимагається наводити в реєстраційному досьє. Вони можуть вимагатися компетентними уповноваженими органами за певних обставин.

Якщо тривалість і/або температура для циклів заключної стерилізації в остаточному первинному пакованні менші значень, встановлених у ДФУ та Європейській Фармакопеї, то в реєстраційному досьє повинні бути зазначені не тільки межі прийнятності для часу і температури при контролі в процесі виробництва, але й прийнятний рівень максимального біозабруднення перед стерилізацією.

У реєстраційному досьє повинні бути представлені отримані результати валідації циклу стерилізації з урахуванням ефективності, що виражена як ступінь надійності стерилізації (СНС).

Для стерилізації шляхом фільтрації в реєстраційному досьє повинен бути зазначений прийнятний максимальний рівень біозабруднення перед фільтрацією. У більшості випадків він має становити не більше за 10 КУО/100 мл залежно від фільтрованого об'єму по відношенню до діаметра фільтра. Якщо ця вимога не дотримується, то для досягнення досить низького рівня біозабруднення необхідно використати попередню фільтрацію крізь фільтр, що затримує бактерії.

В реєстраційному досьє також повинні бути описані тип фільтра, здатного затримувати бактерії, та розмір його пор. Відповідно до вимог ДФУ та Європейської Фармакопеї розмір пор 0,22 мкм або менше є прийнятним без додаткового обгрунтування. Використання фільтра з більшим розміром пор у комбінації з додатковою стадією стерилізації повинне пройти валідацію та бути обгрунтованим у реєстраційному досьє.

Звичайно немає необхідності наводити в реєстраційному досьє результати, отримані при фасуванні живильних середовищ відповідно до правил GMP, але вони можуть вимагатися компетентними уповноваженими органами за відповідних обставин.

Стосовно стерилізації за допомогою гамма- та електронного випромінювання слід користуватися настановою «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»*.

При стерилізації оксидом етилену слід дотримуватися положень, викладених у настанові «Note for Guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products»*, тобто використання цього методу стерилізації допустиме лише тоді, коли використання іншого методу стерилізації неприйнятне. У реєстраційному досьє повинні бути: опис апаратів, кількісні дані про суміш газів, що використовуються, дані про біозабруднення перед стерилізацією, час експозиції газу, температура та вологість до і під час циклу стерилізації, а також умови видалення оксиду етилену. Ці параметри слід відповідним чином контролювати в процесі виробництва; точки контролю повинні бути описані разом із межами прийнятності для контрольованих параметрів. Для обгрунтування цих меж прийнятності при контролі в процесі виробництва повинні бути подані результати валідації процесу, які повинні демонструвати достатню гарантію як стерильності, так і видалення оксиду етилену до прийнятного рівня.

Якщо стерилізація оксидом етилену була обгрунтована, то межі не більше 1 ppm оксиду етилену (за можливості виміряні шляхом моделювання екстракційного методу) і не більше 50 ppm хлоргідрину етилену (або будь-якого іншого галогенізованого етиленгідрину) є прийнятними без додаткового обгрунтування.

Незважаючи на успішну валідацію процесу, межа для залишку оксиду етилену та відповідна валідована аналітична методика повинні бути включені у специфікації на лікарський препарат, що застосовуються при випуску та протягом терміну зберігання.

5.7.2 Повторна обробка залишків продукції

Необхідно обгрунтувати пропозиції щодо повторної обробки речовин. Будь-які дані, що підтверджують це обгрунтування, повинні міститися в реєстраційному досьє, або на них мають бути зроблені посилання[N].

Примітка. У реєстраційному досьє у форматі CTD таке обгрунтування наводять у п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Опис виробничого процесу і контролю процесу»)

Процедури повторної обробки залишків небіологічних лікарських препаратів знаходяться у сфері дії GMP, і немає необхідності описувати їх у реєстраційному досьє.

5.7.3 Видалення розчинників або газів

Якщо при виробництві готової продукції використовуються токсичні гази або розчинники, то мають бути запропоновані специфікації на лікарський препарат, що застосовуються при випуску та протягом терміну зберігання, до яких включені максимально допустимі межі для вмісту залишків цих розчинників або газів. Повинне бути надане обгрунтування запропонованих меж у відповідних розділах реєстраційного досьє, у якому мають бути розглянуті як токсикологічні, так і технологічні аспекти.

Стадії виробничого процесу, від яких залежить рівень вмісту таких речовин у продукції, слід піддавати контролю; межі прийнятності для такого контролю в процесі виробництва повинні бути валідовані. Результати валідації цього процесу необхідно навести в реєстраційному досьє (див. п. 5.7.1 про стерилізацію оксидом етилену).

5.7.4 Очищення первинного пакувального матеріалу

Процедури миття первинного пакувального матеріалу (контейнерів і закупорювальних елементів), як правило, знаходяться у сфері дії GMP, і їх звичайно не описують у реєстраційному досьє. Однак за певних обставин їх опис може вимагатися компетентним уповноваженим органом.

** Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.*

5.7.5 Стерилізація первинного пакувального матеріалу

За необхідності в реєстраційному досьє має бути описана процедура стерилізації первинного пакувального матеріалу (контейнерів і закупорювальних елементів), а також, за потреби, мають бути наведені результати її валідації (див. п. 5.7.1).

5.7.6 Виробничі зони

Докладна інформація про виробничу зону, тобто докладні відомості про мікробіологічну чистоту зон і відсутність часток у повітрі, як правило, належать до сфери дії GMP і звичайно їх не треба наводити в реєстраційному досьє. Однак за певних обставин вони можуть вимагатися компетентним уповноваженим органом.

ДОДАТОК А

(обов'язковий)

ПОЧАТОК ТЕРМІНУ ЗБЕРІГАННЯ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Відлік терміну придатності промислової серії слід проводити від дати видачі дозволу на її випуск.

Період до дати видачі такого дозволу (за нормальних обставин) не повинен перевищувати 30 діб від дати виготовлення цієї серії.

Якщо дозвіл на випуск серій видається після закінчення терміну понад 30 діб від дати виготовлення, то початком терміну зберігання слід вважати дату виготовлення, як зазначено нижче.

Датою виготовлення вважається дата виконання першого етапу, пов'язаного зі змішуванням діючої речовини з іншими компонентами. Для лікарських препаратів, що являють собою діючу речовину, вміщену в контейнер, датою виготовлення вважається початкова дата операції з наповнення.

Примітка. Даний додаток не поширюється на біологічні лікарські засоби, такі як вакцини, сироватки, токсини та алергени, лікарські препарати, що отримують з донорської крові та плазми, а також лікарські засоби, що отримують за допомогою біотехнології.

ДОДАТОК Б
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1 CPMP/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form, 1996
(CPMP/QWP/486/95 Керівні вказівки щодо виробництва готових лікарських засобів, 1996)

2 CPMP/QWP/072/96 (EMEA/CVMP/453/01) Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form), 2001
(CPMP/QWP/072/96 (EMEA/CVMP/453/01) Керівні вказівки щодо початку терміну зберігання готових лікарських засобів (Додаток до керівних вказівок щодо виробництва готових лікарських засобів), 2001)

11.120

Ключові слова: валідація, виробнича рецептура, виробничий процес, виробництво, готовий лікарський засіб, контроль, належна виробнича практика, реєстраційне досьє, стерилізація, термін зберігання.