



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна виробнича практика

СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 29.07.2016 р. № 798



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна виробнича практика

СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
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; **В. Загорій**, д-р фарм. наук; **А. Кузнецов**

- 2 РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів
- 3 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2016-07-29 № 798

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»)

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

НА ЗАМІНУ:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

© Міністерство охорони здоров'я України, 2016
© Державна служба України з лікарських засобів

ЗМІСТ

	С.
Передмова до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use»	XIV
Національний вступ	XVII
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	7
1. Терміни та визначення понять до частини 1 і додатків	7
2. Терміни та визначення понять до частини 2	34
Позначки та скорочення	39
Частина 1 Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів	42
1 Фармацевтична система якості	42
Принцип	42
Фармацевтична система якості	42
Належна виробнича практика лікарських засобів	44
Контроль якості	45
Огляд якості продукції	46
Управління ризиками для якості	47
2 Персонал	48
Принцип	48
Загальні вимоги	48
Керівний (ключовий) персонал	49
Навчання	51
Гігієнічні вимоги до персоналу	52
Консультанти	52
3 Приміщення та обладнання	53
Принцип	53
Приміщення	53
Загальні вимоги	53
Виробнича зона	53
Складські зони	55
Зони контролю якості	55
Допоміжні зони	56
Обладнання	56
4 Документація	57
Принцип	57
Вимоги до документації згідно GMP (за видами)	57
Створення документації та управління нею	58
Належна практика документування	59
Зберігання документів	59
Специфікації	60
Виробнича рецептура і технологічні інструкції	61
Методики і протоколи	63
	III

5 Технологічний процес	65
Принцип	65
Загальні вимоги	65
Запобігання перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу	66
Валідація	68
Вихідна сировина	69
Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція	72
Пакувальні матеріали	72
Операції з пакування	73
Готова продукція	74
Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали	74
Нестача продукції через скорочення виробництва	75
6 Контроль якості	75
Принцип	75
Загальні вимоги	75
Належна лабораторна практика контролю якості	76
Документація	76
Відбір проб	77
Проведення випробувань	77
Програма подальшого випробування стабільності	79
Технічна передача (трансфер) методик випробування	81
7 Зовнішня (аутсорсингова) діяльність	82
Принцип	82
Загальні вимоги	82
Замовник	82
Виконавець	83
Контракт	83
8 Рекламації, дефекти якості та відкликання продукції	84
Принцип	84
Персонал та організація	85
Процедури обробки та розслідування рекламацій, у тому числі можливих дефектів якості	85
Розслідування та прийняття рішень	86
Аналіз основних причин і коригувальні та запобіжні дії	87
Відкликання продукції та інші можливі дії для зниження ризику	87
9 Самоінспекція	89
Принцип	89
Частина 2 Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина	90
1 Вступ	90
1.1 Мета	90
1.2 Пояснення щодо сфери застосування	91

2	Управління якістю	93
2.1	Принципи	93
2.2	Управління ризиками для якості	94
2.3	Обов'язки відділу (відділів) якості	94
2.4	Обов'язки щодо виробничої діяльності	95
2.5	Внутрішні аудити (самоінспекція)	95
2.6	Перевірка якості продукції	96
3	Персонал	96
3.1	Кваліфікація персоналу	96
3.2	Гігієнічні вимоги до персоналу	96
3.3	Консультанти	97
4	Будівлі та приміщення	97
4.1	Проектування і будівництво	97
4.2	Системи постачання	98
4.3	Вода	99
4.4	Локалізація	99
4.5	Освітлення	100
4.6	Стічні води і відходи	100
4.7	Санітарна обробка та технічне обслуговування	100
5	Технологічне обладнання	100
5.1	Проектування та конструкція	100
5.2	Технічне обслуговування і очищення обладнання	101
5.3	Калібрування	102
5.4	Комп'ютеризовані системи	102
6	Документація і протоколи	103
6.1	Система документації та специфікації	103
6.2	Протокол очищення та використання обладнання	104
6.3	Протоколи щодо сировини, проміжної продукції, матеріалів для маркування і пакування АФІ	104
6.4	Основні виробничі інструкції (основні протоколи виробництва і контролю)	105
6.5	Протоколи виробництва серій (протоколи виробництва і контролю серій)	106
6.6	Протоколи лабораторного контролю	106
6.7	Огляд протоколів виробництва серій	107
7	Управління матеріалами	108
7.1	Загальний контроль	108
7.2	Отримання і карантин	108
7.3	Відбір проб і випробування матеріалів, що надійшли для виробництва	109
7.4	Зберігання	110
7.5	Повторна оцінка	110
8	Технологічний процес і контроль процесу	110
8.1	Технологічні операції	110

8.2 Межі для часу	111
8.3 Відбір проб і контроль у процесі виробництва	111
8.4 Змішування серій проміжної продукції або АФІ	112
8.5 Контроль контамінації	113
9 Пакування та ідентифікуюче маркування АФІ та проміжної продукції	113
9.1 Загальні відомості	113
9.2 Пакувальні матеріали	113
9.3 Видача етикеток і контроль	114
9.4 Операції з пакування та маркування	114
10 Зберігання і дистрибуція	115
10.1 Процедури складування	115
10.2 Процедури дистрибуції	115
11 Лабораторний контроль	116
11.1 Загальний контроль	116
11.2 Випробування проміжної продукції та АФІ	117
11.3 Валідація аналітичних методик	118
11.4 Сертифікати аналізів	118
11.5 Контроль стабільності АФІ	118
11.6 Дати закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань	119
11.7 Резервні/архівні зразки	119
12 Валідація	120
12.1 Політика валідації	120
12.2 Документація з валідації	120
12.3 Кваліфікація	121
12.4 Підходи до валідації процесу	121
12.5 Програма валідації процесу	122
12.6 Періодична перевірка валідованих систем	122
12.7 Валідація очищення	123
12.8 Валідація аналітичних методів	124
13 Контроль змін	124
14 Відбракування і повторне використання матеріалів	125
14.1 Відбракування	125
14.2 Повторна обробка	125
14.3 Переробка	126
14.4 Регенерація матеріалів і розчинників	126
14.5 Повернення	126
15 Рекламації та відкликання	127
16 Виробники за контрактом (включаючи лабораторії)	127
17 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування і перемаркування	128
17.1 Пояснення щодо сфери застосування	128

17.2 Простежуваність розподілених АФІ та проміжної продукції	128
17.3 Управління якістю	129
17.4 Перепакування, перемаркування й утримання АФІ та проміжної продукції	129
17.5 Стабільність	129
17.6 Передача інформації	129
17.7 Робота з рекамаціями та відкликання	129
17.8 Робота щодо повернень	130
18 Спеціальна настанова щодо АФІ, які виробляють культивуванням клітин/ферментацією	130
18.1 Загальні положення	130
18.2 Утримання банку клітин і ведення протоколів	132
18.3 Культивування клітин/ферментація	132
18.4 Збір, виділення й очищення	133
18.5 Стадії видалення/інактивації вірусів	133
19 АФІ для використання при клінічних випробуваннях	134
19.1 Загальні положення	134
19.2 Якість	134
19.3 Обладнання і технічні засоби	135
19.4 Контроль сировини	135
19.5 Виготовлення	135
19.6 Валідація	135
19.7 Зміни	136
19.8 Лабораторний контроль	136
19.9 Документація	136
Частина 3 Документи, пов'язані з GMP	137
СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці	137
СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)	137
СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)	137
СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії	137
СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів	137
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	138

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	138
Додаток 1 Виробництво стерильних лікарських засобів	139
Принцип	139
Загальні вимоги	139
Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям	140
Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям	141
Ізольююча технологія	144
Технологія видування / дозування / герметизації	144
Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації	145
Приготування в асептичних умовах	145
Персонал	146
Приміщення	147
Обладнання	148
Санітарія	149
Обробка	149
Стерилізація	152
Термічна стерилізація	152
Вологий жар	153
Сухий жар	153
Стерилізація опроміненням	154
Стерилізація оксидом етилену	154
Фільтрація лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакованні	155
Закінчення процесу виробництва стерильної продукції	156
Контроль якості	157
Додаток 2 Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів	158
Сфера застосування	158
Принцип	161
Частина А. Загальні правила	162
Персонал	162
Приміщення та обладнання	163
Тварини	166
Документація	167
Технологічний процес	168
Вихідні матеріали та сировина	169
Система посівних культур та банків клітин	171
Принципи роботи	173
Контроль якості	175

Частина В. Специфічні правила щодо окремих видів препаратів	176
В1. Препарати тваринного походження	176
В2. Препарати алергенів	178
В3. Імунні сироватки тваринного походження	178
В4. Вакцини	179
В5. Рекомбінантні препарати	179
В6. Препарати моноклональних антитіл	179
В7. Препарати, отримані за допомогою трансгенних тварин	180
В8. Препарати, отримані з трансгенних рослин	180
В9. Препарати для генної терапії	181
В10. Препарати для терапії соматичними та ксеногенними клітинами, а також препарати тканинної інженерії	183
Додаток 3 Виробництво радіоактивних лікарських засобів (радіофармацевтичних препаратів)	186
Принцип	186
Вступ	186
Клінічні випробування	187
Забезпечення якості	188
Персонал	188
Приміщення та обладнання	188
Загальні положення	188
Виготовлення стерильних радіофармацевтичних препаратів	189
Документація	190
Технологічний процес	190
Контроль якості	191
Контрольні та архівні зразки	192
Дистрибуція	192
Додаток 6 Виробництво медичних газів	193
Принцип	193
Виробництво газів як діючих речовин	193
Виробництво медичних газів	194
Персонал	194
Приміщення та обладнання	195
Приміщення	195
Обладнання	195
Документація	196
Технологічний процес	197
Переміщення та поставка криогенних та зріджених газів	197
Наповнення та маркування балонів та пересувних криогенних ємностей	198
Контроль якості	200
Транспортування упакованих газів	202

Додаток 7 Виробництво лікарських засобів рослинного походження	203
Принцип	203
Приміщення та обладнання	204
Зони зберігання	204
Виробнича зона	205
Обладнання	205
Документація	205
Специфікації на вихідні матеріали	205
Технологічні інструкції	206
Контроль якості	207
Відбір проб	207
Додаток 8 Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів	208
Принцип	208
Персонал	208
Вихідна сировина	208
Пакувальні матеріали	209
Додаток 9 Виробництво рідин, кремів та мазей	210
Принцип	210
Приміщення та обладнання	210
Технологічний процес	210
Додаток 10 Виробництво дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій	212
Принцип	212
Загальні вимоги	212
Приміщення та обладнання	213
Технологічний процес і контроль якості	213
Додаток 11 Комп'ютеризовані системи	215
Принцип	215
Загальні вимоги	215
1. Управління ризиками	215
2. Персонал	215
3. Постачальники та постачальники послуг	215
Фаза проектування	216
4. Валідація	216
Фаза роботи	216
5. Дані	216
6. Перевірки правильності	217
7. Зберігання даних	217
8. Друкування	217
9. Аудиторський слід	217
10. Управління змінами та конфігурацією	217
11. Періодична оцінка	217
12. Захист	218
13. Управління незвичайними подіями	218
14. Електронний підпис	218

15. Видача дозволу на випуск серії	218
16. Безперервність робочого процесу	218
17. Ведення архіву	219
Додаток 12 Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів	220
Вступ	220
Відповідальність	220
Вимірювання дози	221
Валідація процесу	221
Підготовка установки	222
Загальні положення	222
Гамма-випромінювачі	222
Електронно-променеві випромінювачі	223
Повторна підготовка	224
Приміщення	224
Обробка	224
Гамма-випромінювачі	225
Електронно-променеві випромінювачі	225
Документація	226
Мікробіологічний контроль	226
Додаток 13 Виробництво досліджуваних лікарських засобів	227
Принцип	227
Управління якістю	228
Персонал	229
Приміщення та обладнання	229
Документація	229
Специфікації та інструкції	229
Замовлення	230
Досьє специфікацій на препарат	230
Виробнича рецептура і технологічні інструкції	230
Інструкції з пакування	231
Протоколи виробництва, випробування та пакування серії	231
Технологічний процес	231
Пакувальні матеріали	231
Виробничі операції	231
Принципи, застосовні до препарату порівняння	232
Операції з кодування	232
Код рандомізації	232
Пакування	232
Маркування	233
Контроль якості	235
Видача дозволу на випуск серій	237
Відвантаження/транспортування	239
Рекламації	240

Відкликання та повернення	240
Відкликання	240
Повернення	240
Знищення	240
Доповнення	242
Додаток 14 Виробництво лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми	245
1 Загальні положення	245
2 Принципи	245
3 Управління якістю	247
4 Простежуваність та заходи після взяття крові	249
5 Приміщення та обладнання	250
6 Виробництво	251
7 Контроль якості	253
8 Видача дозволу на випуск проміжної та готової продукції	253
9 Зберігання зразків пулів плазми	254
10 Видалення відходів	254
Доповнення	255
Додаток 15 Кваліфікація і валідація	258
Принцип	258
Загальні вимоги	258
1. Організація і планування кваліфікації і валідації	259
2. Документація, у тому числі основний план валідації (VMP)	259
3. Етапи кваліфікації для обладнання, приміщень, систем забезпечення та інших систем	260
4. Повторна кваліфікація (рекваліфікація)	262
5. Валідація процесу	263
6. Верифікація транспортування	267
7. Валідація пакування	268
8. Кваліфікація систем забезпечення	268
9. Валідація методик випробувань	268
10. Валідація очищення	268
11. Контроль змін	270
Додаток 16 Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії	272
Сфера застосування	272
Основні принципи	272
1. Процес сертифікації	273
2. Прийняття оцінки на відповідність GMP з боку третіх осіб, наприклад, прийняття результатів аудитів	279
3. Дії у разі непередбачених відхилень	280
4. Випуск серії	281
Доповнення 1 Інформація для підтвердження відповідності у разі часткового виробництва лікарського препарату	282

Доповнення 2 Зміст сертифікату на серію для лікарських препаратів	283
Додаток 17 Випуск за параметрами	284
1 Принцип	284
2 Випуск за параметрами	284
3 Випуск за параметрами для стерильної продукції	284
Додаток 19 Контрольні та архівні зразки	287
1 Сфера застосування	287
2 Принцип	287
3 Тривалість зберігання	288
4 Кількість контрольних та архівних зразків	288
5 Умови зберігання	289
6 Письмові угоди	289
7 Контрольні зразки – загальні положення	289
8 Архівні зразки – загальні положення	290
9 Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/постачають	290
10 Контрольні та архівні зразки у разі припинення роботи виробника	291
Національний додаток Перелік редакційних змін та доповнень	292
Національний додаток Бібліографія	327

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

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

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

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

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

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

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

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

Згідно з переглянутою статтею 47 та статтею 51 Директиви 2001/83/ЕС та Директиви 2001/82/ЕС відповідно, із змінами та доповненнями, Комісія приймає та публікує детальні правила до принципів GMP щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Частина II була створена на основі настанови, розробленої ІСН та опублікованої як документ ІСН 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]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, що відповідають чинному законодавству.

Ця настанова замінює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [134].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 прийнята з метою актуалізації, оскільки в Настанові з GMP ЄС (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index.en.htm>) [27] було переглянуто два додатки, а також введено три нових документа до частини III, зокрема:

– додаток 15 «Qualification and Validation» («Кваліфікація і валідація»), який в Європейському Союзі введено в дію з 01 жовтня 2015 р.² Причини внесення змін були пов'язані з тим, що додаток 15 «Qualification and Validation» було опубліковано у 2001 році, а виробництво та нормативна база на цей час істотно змінилися. Це вимагало, в свою чергу, перегляду додатка 15 з урахуванням змін, внесених в інші розділи частини I Настанови з GMP ЄС, взаємозв'язку з частиною II, додатком 11, настановами ICH Q8, Q9, Q10, Q11 та настановою ЕМА/СНМР/СVMP/QWP/ВWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [135], а також з урахуванням змін в технології виробництва;

– розділ 16 «Certification by a Qualified Person and Batch Release» («Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії») частини I, який в Європейському Союзі введено в дію з 15 квітня 2016 р.³ Додаток 16 було переглянуто з

¹ Див. національний додаток «Бібліографія» до цієї настанови.

² В ЄС правовою основою для перегляду і публікації додатка 15 є стаття 47 Директиви 2001/83/ЄС [124] та стаття 51 Директиви 2001/82/ЄС [25]. В додаток 15 до Настанови з GMP ЄС включено настанову щодо інтерпретації принципів і правил належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів, як це передбачено Директивою 2003/94/ЄС стосовно лікарських засобів для людини [136] та Директивою 91/412/ЄЕС стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії [24].

³ В ЄС правовою основою для перегляду і публікації додатка 16 є стаття 47 Директиви 2001/83/ЄС [124] та стаття 51 Директиви 2001/82/ЄС [25]. Цей документ містить настанову щодо інтерпретації принципів і правил належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів, як це передбачено Директивою 2003/94/ЄС стосовно лікарських засобів для людини [136] та Директивою 91/412/ЄЕС стосовно лікарських засобів для застосування у ветеринарії [24].

урахуванням глобалізації у сфері фармацевтичних ланцюгів постачання і впровадження нових стратегій контролю якості. Перегляд проведений з огляду на Директиву 2011/62/EU [138], що доповнює директиву 2001/83/EC [124] стосовно запобігання внесенню фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюга постачання. Ця версія додатка 16 також призначена для впровадження настанов ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10 та інтерпретації таких документів як ліцензія на виробництво і ліцензія на імпорт, залежно від обставин. Крім того, в переглянutoму додатку 16 Настанови з GMP ЄС надані пояснення щодо деяких положень, інтерпретація яких державами ЄС не була однозначною;

– у частину III Настанови з GMP ЄС введено ще три нормативних документа:

- документ 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» (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/EC»),

- документ 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» (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»),

- 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) («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)), –

в зв'язку з чим необхідно було розробити гармонізовані з цими нормативними документами настанови МОЗ України і ввести їх до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

У порівнянні з попередньою версією до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 було внесено такі зміни:

- додаток 15 «Кваліфікація і валідація» до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 було гармонізовано з актуалізованим додатком 15 «Qualification and Validation» Настанови з GMP ЄС [27], який в ЄС було введено в дію з 01 жовтня 2015 р.; внесені в текст додатка 15 цієї настанови редакційні зміни і доповнення викладено у національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень»;

– додаток 16 «Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії» до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 було гармонізовано з актуалізованим додатком 16 «Certification by a Qualified Person and Batch Release» Настанови з GMP ЄС [27], який в ЄС було введено в дію з 15 квітня 2016 р. 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/ЄС, оскільки ця настанова поширюється на лікарські препарати для людини та затверджується МОЗ України. Інші редакційні зміни та доповнення, внесені в текст додатка 16 до цієї настанови, викладено у національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень». Оскільки в попередній версії цієї настанови додаток 16 був довідковим, а в чинній версії додаток 16 є обов'язковим, у тексті цієї настанови було внесено відповідні зміни у посиланнях на додаток 16;

– розроблено три настанови МОЗ України, які гармонізовані з відповідними нормативними документами Європейської Комісії та Європейського агентства з ліків, що включено до частини III Настанови з GMP ЄС, зокрема:

- 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.

Зазначені три настанови МОЗ України включено до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

В зв'язку з актуалізацією додатків 15 і 16 до цієї настанови і введенням в дію нових документів Європейської Комісії та ЕМА, а також гармонізованих настанов: СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016, СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 та СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016, – у цій настанові було внесено деякі зміни відносно попередньої версії. Зокрема, замість посилань на проекти документів ЄС наведені посилання на прийняті документи ЄС, додатки до цієї настанови та настанови МОЗ України, гармонізовані з відповідними документами ЄС (див., наприклад, п. 5.29, підрозділ «Принцип» розділу 8 частини 1, п. 1.2 частини 2 цієї настанови тощо).

У розділі «Сфера застосування» додатково зазначено, що «ця настанова не поширюється на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії». У цій настанові актуалізовано також деякі нормативні посилання, зокрема, на Державну Фармакопею України 2.0. Крім того, у п. 113 додатка 1 виправлено помилку. У реченні: «Цілість критичних газових і повітряних вентиляційних фільтрів потрібно підтверджувати після використання» слова «вентиляційних фільтрів» замінено на «вихідних фільтрів» («vent filters»), тобто «Цілість критичних газових і повітряних вихідних фільтрів потрібно підтверджувати після використання».

Всі редакційні зміни та доповнення, що зроблені при актуалізації цієї настанови, а також попередні редакційні зміни і доповнення відносно Настанови з GMP ЄС, що стосуються інших розділів, частин та додатків, наведені та пояснені у національному додатку «Перелік редакційних змін та 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 у Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами (далі – Ліцензійні умови), затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2011 р. № 723, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 07 грудня 2011 р. за № 1420/20158. Підприємства-виробники мають здійснювати свою виробничу діяльність згідно з принципами і правилами, наведеними в цій настанові.

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