

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Технологічний процес

Документація

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2003

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО Державним підприємством «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ»)

ВНЕСЕНО Державним департаментом з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України

2 ЗАТВЕРДЖЕНО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13 березня 2003 р. № 107

3 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

4 РОЗРОБНИКИ: М.О. Ляпунов, доктор фарм. наук, проф.; В.П. Георгієвський, доктор фарм. наук, проф. (керівники розробки); О.П. Безугла, канд. фарм. наук; О.Я. Кричевська; Ю.В. Підпружников, доктор фарм. наук; В.Г. Нікітюк, канд. фарм. наук; А.Г. Піотровська; А.І. Коваленко

Зміст

	с.
Вступ	IV
1 Сфера застосування	1
2 Нормативні посилання	1
3 Визначення	2
4 Позначення і скорочення	2
5 Рекомендації щодо складання документації	2
5.1 Інформація про технологічний процес у реєстраційному досьє	2
5.1.1 Загальні положення	2
5.1.2 Виробнича рецептура	3
5.1.3 Опис технологічного процесу	4
5.1.4 Опис виробничого ланцюга	5
5.1.5 Дані про валідацію технологічного процесу	5
5.1.6 Спеціальні положення	6
5.2 Документи системи якості	8
5.3 Виробничі документи	10
5.3.1 Методики (стандартні робочі методики)	10
5.3.2 Виробнича рецептура, технологічні інструкції та інструкції з пакування	11
5.3.3 Протоколи виробництва серії та пакування серії	14
5.3.4 Технологічна документація для виробництва лабораторних і дослідно-промислових серій	16
5.4 Зміни в технологічній документації	16
5.4.1 Контроль змін	16
5.4.2 Класифікація змін	17
Додаток А Форма і зміст стандартної робочої методики (SOP)	20
Додаток В Форма бланка	22
Додаток С Приклади складання виробничої рецептури і технологічних інструкцій (технологічного регламенту)	23
Додаток D Приклади технологічних схем	39
Додаток E Бібліографія	41

ВСТУП

Постановою Кабінету Міністрів України від 26 вересня 2002 р. № 1419 «Деякі питання підвищення якості лікарських засобів» на Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України покладено сертифікацію виробництва лікарських засобів, а також створення національної системи стандартизації лікарських засобів, гармонізованої з вимогами міжнародної системи стандартизації.

Основним нормативним документом для сертифікації виробництва лікарських засобів є Постанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», яка затверджена та введена в дію наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2001 р. № 506. Важливою частиною системи забезпечення якості лікарських засобів і належної виробничої практики є документація. Постанова 42-01-2001 встановлює системний підхід до документації, а також вимагає відповідності виробничої документації тій інформації, що викладена в реєстраційному досьє. Документація, що описує технологічний процес, є складовою частиною системи документації, а Постанова 42-01-2001 передбачає спеціальні вимоги до її структури та змісту.

Вимоги до технологічної нормативної документації, встановлені галузевими нормативними документами ГНД 09-001-98 «Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження» і ОСТ 42У-2-92 «Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения», не враховують принципи та правила належної виробничої практики (GMP), а також міжнародні вимоги та рекомендації щодо складання реєстраційної документації в частині опису технологічного процесу. У зв'язку з вищенаведеним наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14.10.2002 р. № 369 передбачені заходи щодо виконання постанови Кабінету Міністрів України від 26 вересня 2002 р. № 1419. Зокрема, одним із таких заходів є створення нормативних документів, що регламентують вимоги до технологічної нормативної документації відповідно до вимог GMP та інформації про технологію виробництва, що надається для державної реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу. Крім того, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 2002 р. № 431 встановлено порядок проведення експертизи та структури технологічної нормативної документації при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також розроблено цю настанову.

Ця настанова містить рекомендації щодо складання документації, яка стосується технологічного процесу, а саме: до інформації, що викладається в реєстраційному досьє, до відповідних документів системи якості та до виробничої документації, згідно з якою здійснюють та протоколюють технологічний процес.

Цю настанову розроблено з урахуванням вимог Настанови 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та Настанови 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів», а також відповідних настанов з якості Європейського Союзу. При викладенні рекомендацій щодо оформлення документів був взятий до уваги документ ВООЗ «A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1: Standard operating procedures and master formulae. – Geneva: World Health Organization, 1997. – 181 p.», а також інші міжнародні нормативні документи, наведені у додатку Е.

У цій настанові враховано практику зарубіжних виробників лікарських засобів із розробки та оформлення нормативної документації, що стосується технологічного процесу, з оформлення протоколів виробництва та пакування серій, а також зі складання відповідних розділів реєстраційного досьє, в яких описують технологічний процес. Ця практика відрізняється від тієї, що була раніше прийнята в Україні.

Цю настанову розроблено для допомоги виробникам лікарських засобів, щоб вони могли оцінити існуючу технологічну нормативну документацію, запланувати та розробити документацію, яка відповідає вимогам GMP та іншим міжнародним нормам при переході до виробництва лікарських засобів згідно з принципами та правилами належної виробничої практики. До введення сертифікації на відповідність GMP у законодавчо регульованій сфері підприємства самі визначають терміни розробки та введення технологічної нормативної документації, що рекомендується, на заміну відповідних частин технологічних регламентів, складених за ГНД 09-001-98 та ОСТ 42У-2-92.

Заходи щодо безпечного ведення технологічних процесів, які раніше викладалися у відповідних розділах регламентів, складених за ГНД 09-001-98 і ОСТ 42У-2-92, згідно із законом України «Про охорону праці» повинні бути викладені в нормативних актах з охорони праці підприємства. Ці документи повинні бути обов'язковими додатками до виробничої технологічної нормативної документації. Перелік нормативних актів підприємства з охорони праці визначається системою управління охороною праці. Що стосується заходів з охорони навколишнього середовища, то вони повинні бути викладені в документах системи управління охороною навколишнього середовища відповідно до положень ДСТУ ISO серії 14000.

Положення цієї настанови мають форму рекомендацій або повідомлень. Підприємство-виробник може вибрати для себе інший вид оформлення відповідних документів, зокрема, їх структуру та форму. Однак у цьому випадку виробник повинен бути готовим переконливо довести, що документи підприємства не суперечать правилам GMP і вимогам відповідних настанов із якості, а їх використання не створює ризику для відтворюваності технологічного процесу, а також якості, ефективності й безпеки лікарських засобів, що виробляються.

Ця настанова не встановлює процедури експертизи, погодження та затвердження технологічної нормативної документації відповідними уповноваженими органами.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС
Документація

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС
Документация

MEDICINAL PRODUCTS
MANUFACTURING PROCESS
Documentation

Чинна від 2003-04-01

1 СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова поширюється на документацію, що стосується технологічного процесу виробництва лікарських засобів для людини.

Ця настанова містить рекомендації щодо складання виробничої технологічної нормативної документації, документів системи якості, що регламентують порядок її складання, а також відомості про види й обсяг інформації щодо технологічного процесу, яку необхідно наводити в реєстраційному досьє.

Ця настанова рекомендується для підприємств, організацій і установ, що серійно виробляють лікарські засоби на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності.

Відповідні положення цієї настанови можуть бути враховані при складанні технологічної нормативної документації для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів.

Ця настанова в частині вимог до реєстраційного досьє та внесення змін не поширюється на такі імунобіологічні лікарські засоби, як вакцини, сироватки, токсини та препарати-алергени, на лікарські препарати, що виготовляють з донорської крові та її компонентів, а також на лікарські засоби, що виробляють за допомогою біотехнології.

Цю настанову рекомендується застосовувати для розробки відповідних документів системи якості, технологічної нормативної документації та розділів реєстраційного досьє, що містять інформацію про технологічний процес.

2 НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові наведені посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

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

Настанова 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 2002 р. № 431 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 19.09.2000 № 220».

Документ CPMP/QWP/2845/00. Limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products.

Документ CPMP/QWP/848/96 – EMEA/CVMP/598/99. Note for Guidance on Process Validation.

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — 3AQ10a. — The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products.

Настанова 42-01-2003

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — 3AQ11a. — Specifications and control tests on the finished product.

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2B. — Presentation and content of the dossier Common Technical Document (CTD). — May 2002.

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — A Guideline on Dossier Requirements for Type I Variations. — European Commission. — November 1999.

Довідкові джерела інформації наведені у додатку Е.

3 ВИЗНАЧЕННЯ

У цій настанові застосовані терміни та відповідні визначення, наведені в Настанові 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та в Настанові 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів», а також наступні терміни:

Технологічний процес/виготовлення (manufacturing process/production) — усі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Виробнича технологічна нормативна документація — документи, що регламентують вимоги до технологічного процесу, у тому числі до допоміжних робіт і виробничого контролю. Вони включають виробничу рецептуру і технологічні інструкції (допускається їх об'єднувати в один документ — технологічний регламент або основну виробничу інструкцію), інструкції з пакування та відповідні методики (стандартні робочі методики).

Реєстраційна технологічна нормативна документація — документи, що є частиною реєстраційного досьє та описують технологічний процес, включаючи виробничий контроль і за необхідності (на вимоги відповідних уповноважених органів) допоміжні роботи.

Наведені в даному розділі визначення застосовуються до термінів, що використовуються в цій настанові. Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших документах або терміни можуть мати інші значення.

4 ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

GMP	—	good manufacturing practice (належна виробнича практика)
SOP	—	standard operational procedure (стандартна робоча методика)
KYO	—	колонієутворювальна одиниця (мікроорганізмів)
SAL	—	sterility assurance level (ступінь надійності стерилізації)
CPMP	—	Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет із патентованих лікарських засобів)
EMA	—	European Medicines Evaluation Agency (Європейське агентство з оцінки лікарських засобів)
WHO	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
АФІ	—	активний фармацевтичний інгредієнт

5 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СКЛАДАННЯ ДОКУМЕНТАЦІЇ

5.1 Інформація про технологічний процес у реєстраційному досьє

5.1.1 Загальні положення

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 2002 р. № 431 при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні реєстраційне досьє повинно містити інформацію про технологічний процес або проект технологічного регламенту. Перелік інформації, яка вимагається, викладено в пункті 9 (пп. 1–9) Змін до Порядку проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджених вищезазначеним наказом.

Інформація про технологічний процес має бути викладена таким чином, щоб дати адекватний стислий огляд характеру виконуваних робіт.

З цієї метою опис щонайменше повинен містити:

- інформацію про різні стадії технологічного процесу, що дозволяє оцінити, чи можуть процеси, які здійснюються при виробництві лікарського засобу, негативно впливати на його компоненти;
- у разі безперервного технологічного процесу — всі запобіжні заходи для забезпечення однорідності готової продукції;
- дійсну виробничу рецептуру з докладними даними про кількість всіх речовин, що використовуються; проте кількості деяких допоміжних речовин (наприклад, буферних речовин та ін.) можуть бути дані в настільки приблизних значеннях, наскільки це необхідне для даного лікарського засобу; мають бути наведені будь-які речовини, що можуть зникнути в ході технологічного процесу; має бути зазначений і обґрунтований будь-який надлишок;
- зазначення стадій технологічного процесу, 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 лікарського засобу;
- експериментальні дослідження з валідації технологічного процесу, якщо використовується нестандартний спосіб виробництва або якщо він критичний для продукції;
- для стерильних лікарських препаратів докладний опис процесів стерилізації і/або процедур асептики, що виконуються.

Лікарські засоби слід виготовляти відповідно до правил належної виробничої практики (див. Настанову 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»). Багато загальних елементів GMP і забезпечення якості немає необхідності описувати в реєстраційному досьє (наприклад, методики очищення виробничого обладнання та виробничих зон, рутинні процедури остаточного пакування та маркування, що безпосередньо не впливають на якість лікарського препарату, тощо).

Як правило, реєстраційне досьє повинне містити інформацію лише про ті елементи забезпечення якості, які специфічні для даного лікарського засобу. Елементи забезпечення якості, які є загальними для різних лікарських препаратів, належать до сфери GMP, отже, вони є об'єктами інспектування, а їх опис не вимагається у реєстраційному досьє.

Положення цього розділу стосуються тієї інформації про технологічний процес, яка має бути подана в реєстраційному досьє. Щодо тих аспектів виробництва, які не розглядаються в реєстраційному досьє, слід дотримуватися принципів і правил належної виробничої практики.

5.1.2 Виробнича рецептура

У реєстраційному досьє має бути зазначений передбачуваний розмір серії і надана виробнича рецептура, яка повинна повністю відповідати виробничій рецептурі, що застосовується при серійному виробництві лікарського засобу.

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

Мають бути зазначені назви та кількості всіх речовин, що використовуються в ході виробництва, включаючи інгредієнти, які видаляють із продукції під час технологічного процесу, наприклад, розчинники. Мають бути також зазначені речовини, що можуть використовуватися не завжди, такі, як кислоти й луки для регулювання рН. Надлишки повинні бути зазначені в кількісному вираженні й обґрунтовані у відповідному розділі реєстраційного досьє, в якому описано розробку лікарського засобу (див. пп. 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» у документі «Notice to Applicants. — V. 2B. — Presentation and content of the dossier Common Technical Document (CTD)»^{*}).

Для кожного інгредієнта мають бути зазначені верхня й нижня межі прийнятності для дійсної кількості кожної речовини відносно до номінальної кількості у виробничій рецептурі на серію.

Межі прийнятності від 95 до 105% від номінальної кількості для діючих речовин і межі від 90 до 110% від номінальної кількості для допоміжних речовин не вимагають додаткового обґрунтування.

^{*} Рекомендації щодо фармацевтичної розробки наведено у відповідних настановах з якості ЄС, зокрема, в настанові CPMP/QWP/155/96. *Note for Guidance on Development Pharmaceuticals*. Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набере чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.

Настанова 42-01-2003

Можуть допускатися більш широкі межі прийнятності, які повинні бути обґрунтовані доказом, що серії зі складом, близьким до значень пропонованих нижніх і верхніх меж прийнятності, продовжують відповідати специфікаціям на лікарський засіб.

Якщо кількість діючої речовини, що повинна використовуватися, розраховують із дійсного кількісного вмісту в даній 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.

5.1.3 Опис технологічного процесу

Повинен бути наданий опис технологічного процесу.

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

Слід зазначити принаймні вид обладнання, що використовується (наприклад, барабанний змішувач, реактор-гомогенізатор і т. ін.), а у відповідних випадках і робочі параметри. Для всіх етапів процесу необхідно зазначити відповідні параметри, такі, як час, температура, тиск, рН та ін. Числові значення мають бути наведені як очікуваний діапазон. Числові діапазони для критичних стадій слід обґрунтувати у відповідному розділі реєстраційного досьє, в якому описано розробку лікарського засобу. У деяких випадках необхідно зазначити умови навколишнього середовища (наприклад, верхня межа відносної вологості повітря при виробництві шипучого препарату або температурні умови при виробництві м'яких лікарських засобів). Також слід описати контроль у процесі виробництва та відповідні межі прийнятності.

Різні стадії технологічного процесу й точки проведення відповідного контролю в процесі виробництва (у тому числі випробування проміжної продукції та контроль лікарського засобу) мають бути показані на технологічній схемі. На схемі має бути зазначено, на яких етапах вихідну сировину, проміжну продукцію та матеріали вводять у процес. Мають бути позначені критичні стадії. За необхідності зазначають також критичне обладнання (див. додаток D). Операції, пов'язані з підготовкою виробництва (санітарна підготовка, контроль навколишнього середовища і т.п.), немає необхідності зазначати на схемі, оскільки вони не специфічні для конкретного лікарського препарату і належать до сфери GMP.

Наведені дані про технологічний процес, обладнання та точки контролю у процесі виробництва звичайно стосуються майбутнього виробництва лікарського препарату, за винятком випадків подання до компетентного уповноваженого органу заявки на зміну чи перереєстрацію. Як заявники, так і регуляторні уповноважені органи не повинні бути зацікавлені у великій кількості заявок на внесення незначних змін, що не впливають на відтворюваність процесу, а також якість, ефективність і безпеку лікарського засобу. Тому слід уникати дуже докладних описів технологічного процесу (зокрема, допоміжних робіт), некритичного обладнання та параметрів, що контролюються в процесі виробництва, які вимагають уточнення при випуску перших промислових серій.

При виборі ступеня деталізації особливу увагу необхідно звернути на наступне:

- випробування при видачі дозволу на випуск готової продукції;
- опис технологічного процесу та обладнання;
- точки контролю у процесі виробництва та валідовані межі прийнятності.

Надана інформація повинна свідчити про те, що з високою ймовірністю забезпечується відповідність специфікаціям кожної одиниці кожної серії продукції.

Таким чином, якщо постійна якість лікарського препарату може бути повністю гарантована його виробництвом відповідно до GMP і випробуванням готової продукції при видачі дозволу на випуск, то немає необхідності в дуже детальному описі технологічного процесу. Зокрема, може не вимагатися опис некритичного обладнання та некритичних параметрів, що контролюються в процесі виробництва.

Проте багато які показники якості, що аналізуються при видачі дозволу на випуск, не дають достатньої впевненості в якості всієї серії з погляду статистики, тому що параметр якості не обов'язково може бути однаковим для всіх одиниць серії. Прикладом може бути розподіл діючої речовини в твердих

і м'яких лікарських засобах, тобто однорідність його вмісту. Одні тільки випробування при видачі дозволу на випуск не можуть дати достатньої впевненості в однорідності вмісту в усій серії з погляду статистики.

Отже, в реєстраційному досьє мають бути подані відомості про те обладнання, яке буде застосовуватися, і про відповідні точки контролю в процесі виробництва (тобто час змішування, швидкість змішування й т.ін.), 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).

Інноваційні процеси або технології та операції з пакування, що безпосередньо впливають на якість лікарського препарату, мають бути описані більш детально.

5.1.4 Опис виробничого ланцюга

Мають бути зазначені всі дільниці, де здійснюються кожна стадія технологічного процесу та операції з комплектації. Різні виробничі дільниці, що належать одній і тій самій компанії, мають бути зазначені як окремі одиниці. Слід зазначити компанію, відповідальну за видачу остаточного дозволу на випуск.

5.1.5 Дані про валідацію технологічного процесу

Валідаційні дослідження зі встановлення критичних стадій нестандартних технологічних процесів є етапом розробки лікарського засобу та мають бути описані у відповідній частині реєстраційного досьє.

Незалежно від валідації процесів на етапі розробки лікарського засобу мають бути описані результати валідації дійсного технологічного процесу, якщо відповідність готової продукції специфікаціям не може бути гарантована з прийнятним ступенем статистичної достовірності шляхом випробування готової продукції при видачі дозволу на випуск. Це стосується й стандартних технологічних процесів. Прикладами є процеси змішування, гранулювання та емульгування при виробництві відповідно твердих і м'яких лікарських засобів, а також нефармакопейні процедури стерилізації (див. нижче). Можуть бути прийнятні дані валідації процесу, отримані для дуже схожих лікарських препаратів.

Вважається, що на момент подання реєстраційного досьє виробники можуть не мати завершених офіційних валідаційних досліджень на серіях промислового масштабу. У таких випадках крім відомостей про дослідження з розробки й оцінки процесу, проведені на лабораторних або дослідно-промислових серіях, повинна бути наведена відповідна схема валідації процесу, яка буде застосована до серій лікарського засобу промислового масштабу.

Ця схема повинна становити частину реєстраційного досьє; у ній мають бути описані офіційні дослідження, заплановані для серій промислового масштабу (як правило, не менше трьох), які проводяться до того, як препарат буде розміщений на ринку. Результати таких досліджень мають бути наявні для перевірки уповноваженим контролюючим органом відповідно до встановленого порядку.

Слід звернути увагу на те, що незважаючи на успішну валідацію процесу, параметри якості, які залежать від технологічного процесу, мають бути зазначені в специфікаціях на момент випуску та в специфікаціях на момент закінчення терміну зберігання. Наприклад, стерильність завжди повинна бути визначена при випуску та в кінці терміну зберігання, незважаючи на успішну валідацію процесу стерилізації. Однорідність вмісту для твердих і за необхідності для м'яких лікарських засобів також має бути зазначена в специфікаціях на момент випуску та в специфікаціях на момент закінчення терміну зберігання, незважаючи на успішну валідацію процесу щодо однорідності. Рутинні випробування цього показника за специфікацією можна не проводити в разі видачі дозволу на випуск за параметрами (див. документ 3AQ11a «Specifications and control tests on the finished product»^{*}). Що стосується випуску за параметрами щодо стерильної продукції, то слід дотримуватися вимог загальної статті Державної Фармакопеї України 5.1.1 «Методи приготування стерильних продуктів».

Для докладної інформації про види й обсяг відомостей про валідацію, які необхідно подавати в реєстраційному досьє, див. документ CPMP/QWP/848/96 – EMEA/CVMP/598/99 «Note for Guidance on Process Validation»^{*}.

^{*} Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набере чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку.

5.1.6 Спеціальні положення

5.1.6.1 Спосіб стерилізації

Вибір способу стерилізації має бути обґрунтований у відповідному розділі реєстраційного досьє, в якому описано розробку лікарського засобу.

Відповідно до загальної статті Державної Фармакопеї України 5.1.1 «Методи приготування стерильних продуктів» кінцева стерилізація в остаточному пакованні є переважною. Відмова від кінцевої стерилізації в остаточному пакованні має бути обґрунтована в реєстраційному досьє.

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

Усі процеси стерилізації повинні проводитися відповідно до вимог Державної Фармакопеї України. У реєстраційному досьє має бути зроблена чітка заява про дотримання вимог Державної Фармакопеї України.

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України 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 кінцевої термічної стерилізації в остаточному первинному пакованні з використанням умов, що рекомендуються Державною Фармакопеею України, у реєстраційному досьє слід зазначити лише час і температуру циклу, а також межі прийнятності для відповідних параметрів, які контролюються в процесі виробництва. Тобто це стосується стерилізації насиченою паром при температурі мінімум 121 °С протягом 15 хв або сухим жаром при температурі мінімум 160 °С протягом не менше 2 год.

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

Якщо тривалість і/або температура для циклів кінцевої термічної стерилізації в остаточному пакованні менше значень, що рекомендуються Державною Фармакопеею України, то в реєстраційному досьє мають бути зазначені не тільки межі прийнятності для часу й температури при контролі в процесі виробництва, але також прийнятний рівень максимального біозабруднення перед стерилізацією.

У реєстраційному досьє повинні бути надані отримані результати валідаційних досліджень циклу стерилізації з урахуванням ефективності, вираженої у вигляді ступеня надійності стерилізації (Sterility Assurance Level — SAL).

У разі стерилізації шляхом фільтрації у реєстраційному досьє має бути зазначений прийнятний максимальний рівень біозабруднення перед фільтрацією. У більшості випадків прийнятно не більше 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 через фільтр, що затримує бактерії.

Тип фільтра, здатного затримувати бактерії, та розмір його пор також слід описати в реєстраційному досьє. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України розмір пор 0,22 мкм або менше є прийнятним без додаткового обґрунтування. Використання фільтра з більшим розміром пор у комбінації зі стадією додаткової стерилізації має бути обґрунтоване в реєстраційному досьє на підставі результатів валідаційних досліджень.

Звичайно немає необхідності наводити в реєстраційному досьє результати досліджень при наповненні поживним середовищем відповідно до правил GMP, але вони можуть вимагатися компетентними уповноваженими органами за відповідних обставин.

Стосовно стерилізації за допомогою гамма-випромінювання та електронного випромінювання див. документ 3AQ10a «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»*.

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

При стерилізації оксидом етилену рекомендується дотримуватися положень, викладених у документі CPMP/QWP/2845/00 «Limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products»*. Використання цього способу стерилізації прийнятне лише тоді, коли немає іншого методу стерилізації. У реєстраційному досьє повинні бути: опис апаратів, кількісні дані про суміші газів, що використовуються, дані про біозабруднення перед стерилізацією, час експозиції газу, температура та вологість до і під час циклу стерилізації та умови видалення оксиду етилену. Усі ці умови слід перевіряти за допомогою відповідних контролей у процесі виробництва, які мають бути описані разом із межами прийнятності для контрольованих параметрів. Для обґрунтування меж прийнятності для параметрів, що контролюються в процесі виробництва, мають бути подані результати валідації процесу. Результати повинні демонструвати достатню гарантію як стерильності, так і видалення оксиду етилену до прийняттого рівня.

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

Незважаючи на успішну валідацію процесу, межа для залишку оксиду етилену та відповідна валідована аналітична методика мають бути включені до специфікації препарату на момент випуску та на момент закінчення терміну зберігання.

5.1.6.2 Повторна обробка залишків продукції

Необхідно обґрунтувати пропозиції щодо повторної обробки. Будь-які дані, що підтверджують таке обґрунтування, необхідно або повністю навести разом із описом процедур повторної обробки, або навести в відповідному розділі реєстраційного досьє, в якому описано розробку лікарського засобу, а при описі процесу повторної обробки зробити відповідні посилання на цю інформацію.

5.1.6.3 Видалення розчинників або газів

Якщо при виробництві готової продукції використовуються токсичні гази або розчинники, то мають бути запропоновані специфікації на препарат на момент випуску та на момент закінчення терміну зберігання із зазначенням максимально допустимого вмісту залишків цих розчинників або газів. Має бути надане обґрунтування запропонованих меж вмісту у відповідних розділах реєстраційного досьє. У цьому обґрунтуванні мають бути обговорені як токсикологічні, так і технологічні аспекти.

Стадії технологічного процесу, що впливають на рівні таких речовин у продукції, слід перевіряти за допомогою контролю в процесі виробництва; рівні прийнятності для параметрів, що при цьому контролюються, мають бути валідовані. Результати валідації цього процесу необхідно навести в реєстраційному досьє (див. підпункт 5.1.6.1 про стерилізацію оксидом етилену).

5.1.6.4 Очищення первинного пакувального матеріалу

Процедури миття первинних пакувань і закупорювальних засобів, як правило, знаходяться у сфері дії GMP, та їх звичайно не описують у реєстраційному досьє. Однак за певних обставин їх опис може вимагатися компетентним уповноваженим органом.

5.1.6.5 Стерилізація первинного пакувального матеріалу

За необхідності процедура стерилізації первинних пакувань і закупорювальних засобів має бути описана в реєстраційному досьє і, за потреби, валідована відповідно до вимог до стерилізації, викладених у підпункті 5.1.6.1.

5.1.6.6 Виробничі зони

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

5.1.6.7 Розробка технологічного процесу

Вибір технологічного процесу повинен бути пояснений і обґрунтований у відповідному розділі реєстраційного досьє, в якому описано розробку лікарського засобу. Необхідно довести, що вибраний

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

Настанова 42-01-2003

процес придатний для виготовлення лікарського засобу при використанні вихідної сировини відповідної якості. Процес повинен надавати можливість встановити відповідні специфікації таким чином, щоб можна було забезпечити якість готової продукції.

Необхідно обговорити ті відмінності між технологічним процесом, за допомогою якого вироблені дослідні серії для клінічних випробувань, і остаточно вибраним процесом, які можуть вплинути на функціональні характеристики лікарського засобу.

Опис «вибір складу → склад → лабораторне виробництво → дослідно-промислове виробництво → повномасштабне промислове виробництво», наданий у реєстраційному досьє, має бути логічним, обґрунтованим і безперервним.

5.2 Документи системи якості

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості.

Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», як і інші національні та міжнародні настанови з GMP, вимагає наявності повного комплексу документів. Різні підприємства можуть використовувати різні підходи до ведення документації, але необхідними умовами є її відповідність ліцензії на виробництво та реєстраційним досьє на лікарські засоби, а також дотримання вимог регуляторних уповноважених органів, викладених у нормативних документах.

Враховуючи вимоги GMP, фармацевтичні підприємства повинні встановити власний порядок складання, перегляду, затвердження та обігу документації, а також внесення до неї змін. Важливо, щоб при інспектуванні/експертизі ця документація була визнана як така, що відповідає цим вимогам.

Усю документацію підприємства, що стосується технологічного процесу, можна розділити на:

- розділи реєстраційних досьє на конкретні лікарські засоби, в яких описано технологічні процеси їх виробництва;
- відповідні документи системи якості;
- документацію, за якою здійснюють виробництво та контроль конкретної продукції.

Методики системи якості повинні становити основну частину документації, що використовується для загального планування й управління видами діяльності, що впливають на якість. Однією з найважливіших методик забезпечення якості є методика, що описує порядок складання, перегляду, затвердження та обігу всіх інших письмових методик. Крім того, важливими документами системи якості є методики (стандартні робочі методики [standard operational procedures – SOP's]), що регламентують вимоги до змісту, форми, порядку погодження, затвердження та обігу (розповсюдження, застосування, вилучення, актуалізації та ін.) певних видів документів (специфікацій, інструкцій, виробничої рецептури і т. ін.). Такі методики мають бути написані чіткою, зрозумілою мовою, оформлені з дотриманням правил, прийнятих на підприємстві та в свою чергу викладених у відповідній методиці.

Слід зазначити, що технологічна документація, яка відповідає вимогам належної виробничої практики, може існувати лише в рамках усієї системи документації на підприємстві.

Тому першим кроком при переході до технологічної документації, що відповідає вимогам GMP, має бути створення системи документації, у тому числі документів, які встановлюють порядок складання, перегляду, затвердження та обігу всієї необхідної документації, включаючи стандартні робочі методики, виробничі рецептури, технологічні інструкції, інструкції з пакування, а також порядок формування протоколу серії.

Методики, що описують порядок складання, перегляду, затвердження й обігу кожного виду документів, повинні включати, як правило, наступні розділи:

1. Призначення, сфера застосування.
2. Відповідальність персоналу.
3. Матеріали та обладнання.
4. Процедура:
 - 4.1. Розробка документа.
 - 4.2. Оформлення документа.

- 4.3. Зміст документа.
- 4.4. Погодження та затвердження.
- 4.5. Поширення та вилучення.
- 4.6. Перегляд і внесення змін (актуалізація).
- 5. Додатки.
- 6. Література.

У розділі 1 «Призначення, сфера застосування» слід чітко і ясно навести мету складання методики, а також вид документів, до якого висуваються вимоги цієї методики. Необхідно зазначити, для яких структурних підрозділів призначена ця методика.

У розділі 2 «Відповідальність персоналу» необхідно навести перелік осіб, відповідальних за виконання вимог, викладених у методиці.

У розділі 3 «Матеріали та обладнання» слід навести перелік необхідних матеріалів та обладнання, за допомогою яких здійснюється описана в даній методиці процедура оформлення документів.

У розділі 4 «Процедура» викладають саму процедуру оформлення конкретного виду документів за пунктами:

У пункті 4.1 «Розробка документа» слід зазначити порядок розробки конкретного виду документів, якщо він відрізняється від загального порядку, прийнятого на підприємстві та викладеного у відповідній методиці. Якщо ж порядок розробки даного виду документів точно відповідає цій методиці, то достатньо лише навести посилання на неї.

У пункті 4.2 «Оформлення документа» необхідно навести правила оформлення даного виду документів, у тому числі першої, другої та подальших сторінок, а також за необхідності останньої сторінки.

Пункт 4.3 «Зміст документа» повинен містити послідовний і детальний опис вимог до змісту документа. Тобто має бути наведений перелік розділів, наявність яких у документі є обов'язковою, а також за необхідності вимоги до змісту кожного з цих розділів.

У пункті 4.4 «Погодження та затвердження» необхідно зазначити порядок і осіб, які здійснюють погодження і затвердження документа.

У пункті 4.5 слід описати процедури поширення та вилучення документів із зазначенням відповідальних осіб.

У пункті 4.6 необхідно описати порядок планового перегляду даного виду документів і порядок внесення змін.

У пунктах 4.4–4.6 слід відображати лише ті етапи, що відрізняються від загальноприйнятих процедур. Якщо ж порядок точно відповідає загальноприйнятим процедурам, викладеним у методиці з управління документацією, то достатньо лише навести посилання на цю методику.

Приклади, таблиці, рисунки, графіки і т. ін., які для зручності слід оформляти у вигляді додатків, після тексту.

У кінці документа, як правило, слід наводити посилання на нормативну документацію чи іншу літературу, що була використана при його розробленні.

Крім перерахованих розділів у методиці мають бути зазначені:

- найменування підприємства;
- номер (код) і назва методики;
- номер версії та за необхідності номер документа, замість якого вводиться дана методика;
- ким документ розроблений, виданий і затверджений;
- дати затвердження і надання чинності.

Як правило, повністю цю інформацію наводять на першій сторінці, а на наступних зазначають лише найменування підприємства, номер (код) і скорочену назву методики, а також номер версії. Сторінки методики послідовно нумерують із зазначенням загальної їх кількості.

Наведені в даному розділі правила можуть бути модифіковані, доповнені та більш конкретизовані залежно від політики підприємства в сфері документації. Важливо, що при складанні методики, яка регламентує вимоги до документації, підприємство має можливість врахувати всі особливості свого виробництва та номенклатури лікарських засобів, що випускаються, із метою максимальної оптимізації технологічної документації.

5.3 Виробничі документи

Уся документація, що стосується виробництва лікарського засобу, повинна бути наявна в письмовому вигляді. Це наступні види документів:

- специфікації,
- виробничі рецептури та технологічні інструкції (у разі виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів — основні виробничі інструкції),
- інструкції з пакування,
- методики,
- протоколи.

Кожний виробник відповідно до прийнятих ним правил і з урахуванням номенклатури лікарських засобів, що випускаються, може по-своєму оформляти технологічну документацію. При цьому лише необхідно, щоб були враховані всі вимоги до змісту цих документів, викладені в Настанові 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» або в Настанові 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів».

5.3.1 Методики (стандартні робочі методики)

У стандартних робочих методиках викладають детальні письмові інструкції, що точно вказують, як слід виконувати будь-яку операцію, наприклад, очищення, переодягання, контроль навколишнього середовища, відбір проб, випробування та ін. Методики необхідно регулярно (як правило, один раз на рік) переглядати в установленому порядку або при внесенні в них змін. Оригінал поточної версії методики слід зберігати відповідно до встановленого порядку, а копії передавати до структурних підрозділів, у яких застосовують дану методику. Методиками повинні керуватися фахівці, відповідальні за виконання описаних у них операцій; методики також слід використовувати для навчання нового персоналу, який буде здійснювати цю роботу. На підприємстві повинні здійснюватися заходи, які дозволяють гарантувати, що методики введені в дію і виконуються належним чином.

Методика має бути складена з урахуванням того, що її будуть читати фахівці, підготовлені для виконання даної процедури, тобто ті, які мають необхідні теоретичні знання. Інструкції з виконання кожного етапу слід викладати в хронологічній послідовності, включаючи підготовчий етап до початку основної операції, а також етапи протоколювання даних і складання звітів. Немає необхідності в багатослівних теоретичних обґрунтуваннях або поясненнях; потрібна чітка інструкція з виконання затвердженої процедури.

Як правило, перший проект методики повинен складати фахівець, який виконує процедуру, або той, хто добре її знає. Проект має включати детальну інформацію та часові рамки виконання різних етапів. Особи, уповноважені контролювати складання методики, повинні перевіряти її зміст і завершеність, а фахівці з відділів контролю якості та забезпечення якості підтверджувати відповідність усім вимогам регуляторних уповноважених органів, викладених у нормативних документах.

Методики, як правило, повинні включати таку інформацію:

- мета і сфера застосування;
- що має бути зроблене і ким;
- коли, де та як це має бути зроблене;
- які матеріали, документи й обладнання мають бути використані;
- яким чином протоколюють і реєструють виконання.

Крім того, у методиці мають бути зазначені найменування підприємства та за необхідності його структурного підрозділу (відділу), номер (код) і назва методики, номер версії та за необхідності номер документа, замість якого вводиться ця методика, ким документ розроблений, виданий і затверджений, дати затвердження та надання чинності. Як правило, повністю цю інформацію наводять на першій сторінці, а на подальших зазначають лише найменування підприємства, номер (код) і скорочену назву методики, а також номер версії. Сторінки методики послідовно нумерують із зазначенням загальної кількості сторінок.

У додатку А до цієї настанови наведена приблизна форма стандартної робочої методики. Ця форма може бути модифікована, а інформація доповнена відповідно до специфіки конкретної діяльності,

що буде регламентуватися цією методикою, а також з урахуванням політики та правил підприємства щодо складання документації.

Якщо необхідно, то як додаток до методики складається бланк для внесення даних. Такий бланк повинен містити переліки (контрольні списки), графи та форми для всіх даних, які необхідно зареєструвати під час виконання процедури. На бланку також слід залишити місце для підписів оператора та інших фахівців, які перевіряють (контролюють) виконання критичних (особливо важливих) операцій і ставлять другий підпис на бланку, а також місце для підпису керівника структурного підрозділу, який повинен перевірити заповнений бланк. Такі бланки та наведені в них контрольні списки повинні гарантувати, що всі необхідні дані зібрані та нічого не упущено; вони також є свідченням, що процедура була виконана відповідно до методики.

Бланки для внесення даних за необхідності повинні містити інструкції з проведення обчислень (формули). Бланки слід складати таким чином, щоб можна було порівняти отримані результати з нормами, наведеними в специфікаціях. Вони повинні містити вказівку про необхідність робити записи в разі відхилень від методики. Слід зазначити критерії для повторного проведення процедур у разі відхилення від встановлених норм. Схематичний приклад оформлення бланка наведений у додатку В.

Мінімальний перелік методик і вимоги до їх змісту наведені в Настанові 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та в Настанові 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів». Враховуючи специфіку продукції, що виробляється, характер виробничої діяльності та вимоги регуляторних уповноважених органів, які викладено в нормативних документах, виробники повинні мати в наявності комплект методик, що охоплюють усі види допоміжних робіт, пов'язаних із веденням технологічного процесу та здійсненням виробничого контролю.

5.3.2 Виробнича рецептура, технологічні інструкції та інструкції з пакування

На кожний препарат, що виробляється, кожне дозування і кожний об'єм серії необхідно мати виробничу рецептуру та технологічні інструкції, які повинні бути офіційно затверджені у встановленому на підприємстві порядку. Загальноприйнятою практикою є об'єднання виробничої рецептури й технологічних інструкцій в один документ (технологічний регламент). У разі виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) згідно з Настановою 42-02-2002 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів» такий документ називається основною виробничою інструкцією.

Виробнича рецептура повинна включати:

- а) найменування продукції з посиланням на код продукції відповідно до її специфікації;
- б) опис лікарської форми, сили дії препарату (активності, концентрації або маси лікарської речовини) та об'єму серії;
- в) перелік усієї вихідної сировини, що використовується, із зазначенням кількості кожної, позначеної присвоєним їй найменуванням, і код, унікальний для цієї сировини; також повинна бути наведена будь-яка речовина, що може зникнути в ході технологічного процесу;
- г) дані про очікуваний вихід готової продукції із зазначенням припустимих меж і виходи відповідної проміжної продукції, де це можливо.

Технологічні інструкції повинні включати:

- а) дані про місце проведення процесу і основне обладнання, що застосовується;
- б) методики або посилання на методики, що використовуються для підготовки найбільш необхідного обладнання (наприклад: очищення, монтаж, калібрування, стерилізація);
- в) інструкції, що докладно описують кожну дію (наприклад, перевірку сировини, попередню обробку, порядок завантаження сировини, час змішування, температурні режими тощо);
- г) інструкції з будь-якого контролю в процесі виробництва із зазначенням граничних значень;
- д) за необхідності вимоги до зберігання нерозфасованої продукції, включаючи тару, маркування та спеціальні умови зберігання, де це потрібно;
- е) усі обов'язкові особливі застережні заходи.

Основні виробничі інструкції у разі виробництва АФІ повинні включати:

- а) назву проміжної продукції або АФІ, що випускається, а також за необхідності ідентифікаційний код документа;

Настанова 42-01-2003

б) повний перелік сировини та проміжної продукції із зазначенням назв або кодів, досить специфічних для того, щоб можна було визначити будь-які спеціальні характеристики якості;

в) точне зазначення кількості або відносної кількості кожного найменування сировини або проміжної продукції, що використовуються, із зазначенням одиниць вимірювання. Якщо така кількість не є фіксованою, то необхідно навести формулу розрахунку для кожного розміру серії або режиму технологічного процесу. Слід наводити відхилення від зазначених кількостей, якщо вони обґрунтовані;

г) місце проведення технологічного процесу й основне технологічне обладнання, що при цьому використовується;

д) докладні виробничі інструкції, в тому числі:

- послідовність, якої необхідно дотримуватися;

- діапазони параметрів процесу, що використовуються;

- інструкції з відбору проб і контролю в процесі виробництва із зазначенням критеріїв прийнятності, коли це необхідно;

- граничні терміни завершення окремих стадій технологічного процесу і/або всього процесу в цілому, коли це необхідно;

- очікуваний вихід продукції (з припустимими межами) на відповідних стадіях процесу або в певний час;

е) особливі зазначення та застережні заходи, яких слід дотримуватися, або відповідні перехресні посилання на них, коли це необхідно;

ж) інструкції щодо зберігання проміжної продукції чи АФІ для забезпечення їх придатності до використання, включаючи матеріали для маркування та пакування, а також особливі умови зберігання із зазначенням термінів, коли це доцільно.

Інструкції з пакування слід складати для кожного лікарського препарату, розміру і типу пакування. Вони мають бути офіційно затверджені в установленому на підприємстві порядку. Як правило, інструкції з пакування повинні включати наступні відомості або містити посилання на них:

а) найменування лікарського препарату;

б) опис його лікарської форми та сили дії (активності, концентрації або маси лікарської речовини), де це необхідно;

в) кількість препарату в остаточному пакуванні в штуках, масі або об'ємі;

г) повний перелік усіх пакувальних матеріалів, необхідних для серії стандартного розміру, включаючи кількості, розміри і типи із зазначенням коду або номера, що відносяться до специфікацій на кожний пакувальний матеріал;

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

е) особливі застережні заходи, які підлягають дотриманню, включаючи ретельну перевірку зони й обладнання для того, щоб засвідчитися в очищенні лінії до початку роботи;

ж) опис процесу пакування з усіма основними допоміжними операціями та обладнанням, що використовується;

з) докладний опис контролю в процесі виробництва з інструкціями щодо відбору проб і припустимих граничних значень.

Виробнича рецептура, технологічні інструкції (основні виробничі інструкції) та інструкції з пакування повинні бути оформлені як офіційні документи із зазначенням найменування підприємства та його структурного підрозділу (цеху), назви препарату та його коду, розміру серії і теоретичного виходу, номера документа і номера версії, ким розроблений і погоджений документ. Кожна сторінка має бути пронумерована із зазначенням загальної кількості сторінок, необхідно залишити місце для зазначення дати проведення процесу, номера серії та для підписів. Кожний документ повинен бути датований і завірений підписами фахівців, які відповідають за виробництво та контроль якості. Оригінал документа зберігають у призначеному місці відповідно до встановленого порядку, а завірених копій оформляють для кожного виробничого циклу.

У додатку С наведена схематична форма виробничої рецептури і технологічних інструкцій, об'єднаних в один документ — технологічний регламент, як приклад оформлення цього виду документації.

Розділи виробничої рецептури і технологічних інструкцій повинні відповідати порядку виконання основних виробничих операцій.

Перший розділ повинен включати інформацію про підготовку виробництва, а саме: очищення, підготовку обладнання, сировину і т. ін. Замість повного опису всіх процедур і контролей, що виконуються в процесі підготовки виробництва, можна наводити посилання на методики, в яких усе це детально викладене. Слід навести перелік усього обладнання, що використовується, причому кожна одиниця обладнання повинна мати ідентифікаційний номер, щоб забезпечити простежуваність.

Обов'язково необхідно зазначити усі речовини, що використовуються в технологічному процесі, код, унікальний для кожної з цих речовин, а також необхідну кількість для виробництва серії. Крім того, рекомендується зазначити номери серій, посилання на специфікації та методики випробувань, дати видачі дозволу на використання і/або номер сертифіката якості (аналітичного паспорта). Необхідно навести також відомості про очікуваний вихід готової продукції із зазначенням допустимих меж.

Якщо доцільно, можна навести схему технологічного процесу.

Далі слід навести технологічні інструкції для кожної стадії та операції технологічного процесу.

Інструкції для кожної стадії технологічного процесу рекомендується починати з окремої сторінки.

У технологічних інструкціях необхідно описати кожну дію на даній стадії, послідовність дій і технологічні параметри процесу (наприклад: перевірку вихідної сировини, порядок завантаження вихідної сировини, час змішування, температурні режими та ін.). Слід навести всі точки контролю в процесі виробництва з посиланнями на методики, відповідно до яких здійснюють цей контроль.

У технологічних інструкціях необхідно також зазначити дії персоналу при виникненні відхилень від заданих параметрів або порушенні стандартного ходу виконання операцій.

Інформація про кожну технологічну стадію повинна закінчуватися відомостями про очікуваний вихід продукції із зазначенням допустимих меж; за необхідності включають вимогу складання балансу на даній стадії технологічного процесу.

На завершення необхідно навести посилання на методики видалення відходів і очищення приміщень та обладнання, а також зразки етикеток, якими маркують вироблену продукцію на період очікування результатів аналізу. Слід зазначити статус продукції «у карантині», а також умови її зберігання (включаючи тару, маркування та спеціальні умови).

За стадіями технологічного процесу у вигляді окремих пунктів повинні бути описані заходи щодо охорони праці та пожежної безпеки, що безпосередньо стосуються виробництва даної продукції. За необхідності повинні бути надані посилання на нормативні акти з охорони праці, вимог яких також необхідно дотримуватися при веденні описуваного технологічного процесу.

Аналогічно складають інструкції з пакування серії, в яких необхідно навести такі дані:

- теоретичний вихід — кількість готової продукції;
- дати (час) початку й закінчення всього процесу пакування, що регламентується даним документом;
- кількість отриманої нерозфасованої продукції та необхідні для її пакування матеріали із зазначенням номера серії і/або сертифіката якості (аналітичного паспорта).

Повинні бути наведені дані про приміщення (код) і найважливіше використане обладнання (назва, тип і номер). В інструкції повинна міститися вказівка про необхідність ідентифікації пакувальної лінії відповідною ідентифікаційною етикеткою.

Інструкції з пакування, як правило, слід починати і закінчувати інформацією про очищення приміщення й обладнання з посиланням на відповідні методики з очищення.

В інструкціях з пакування має бути наданий опис пакувального матеріалу та наведені зразки друкованого матеріалу.

Мають бути наведені або повний опис процесу пакування, або посилання на методики, які регламентують виконання конкретних операцій.

Необхідно навести всі параметри процесу та точки контролю в процесі виробництва з посиланням на методики, відповідно до яких слід здійснювати контроль. Контроль процесу пакування може включати перевірку: загального вигляду пакування, фасування відповідної продукції у відповідний пакувальний матеріал, правильності нанесення друкарських написів на пакування, правильності

Настанова 42-01-2003

роботи пристроїв контролю на лінії і т. ін. Необхідно зазначити, що пробні зразки продукції, взяті з пакувальної лінії, не слід повертати назад.

У документі має бути відображена організація порядку отримання, передачі та здачі продукції та супровідної документації.

В інструкціях з пакування має бути зазначено, що марковані пакувальні матеріали, які залишилися, підлягають знищенню згідно з відповідною методикою зі складанням протоколу знищення, а повернення на склад пакувальних матеріалів, на яких не був проставлений номер серії, здійснюють згідно з відповідною методикою та супроводять протоколом повернення.

Інструкції з пакування повинні завершуватися вказівкою про підведення балансу між кількістю нерозфасованої продукції, пакувальних матеріалів і отриманої готової продукції. Має бути передбачене підтвердження виконання кожної операції підписом виконавця та контролюючої особи.

У вигляді окремих пунктів за необхідності мають бути передбачені заходи щодо охорони праці та пожежної безпеки. За необхідності повинні бути надані посилання на нормативні акти з охорони праці, вимог яких також необхідно дотримуватися при проведенні описуваного процесу пакування.

При розробленні документа необхідно передбачити місце для внесення фактичних параметрів процесу, результатів контролю і підписів виконавця та контролюючої особи.

Як правило, документи слід складати у вигляді бланків, щоб під час технологічного процесу можна було занести всі дані, що стосуються як виконання конкретних операцій, так і контролю параметрів технологічного процесу. Такі заповнені, підписані та затверджені документи складають частину протоколу серії (див. п. 5.3.3), огляд якого необхідно проводити після завершення виготовлення серії, а дані враховувати нарівні з результатами випробувань готової продукції при видачі дозволу на випуск.

5.3.3 Протоколи виробництва серії та пакування серії

Протокол виробництва серії слід складати та зберігати для кожної серії. Він повинен ґрунтуватися на відповідних частинах затверджених документів: виробничої рецептури та технологічних інструкцій. Спосіб підготування цих протоколів повинен бути таким, щоб можна було уникнути помилок при копіюванні. Протокол повинен містити номер виготовленої серії.

Перед початком будь-якого технологічного процесу має бути перевірено й запротокольовано, що обладнання та робоча зона звільнені від попередньої продукції, документів і матеріалів, які не потрібні для планованого процесу, і що обладнання є чистим і готовим до експлуатації.

У ході технологічного процесу під час кожної вжитої дії інформація про неї повинна бути запротокольована; після завершення операцій протокол має бути погоджений, датований і підписаний особою, відповідальною за технологічний процес; протокол виробництва серії готового лікарського засобу повинен містити наступну інформацію:

- а) найменування продукції;
- б) дати і час початку та завершення технологічного процесу, а також основних проміжних стадій (операцій);
- в) прізвище особи, відповідальної за кожну стадію технологічного процесу;
- г) прізвище оператора різних важливих етапів технологічного процесу та за необхідності особи, яка перевірила кожну з цих операцій (наприклад, зважування);
- д) номер серії і/або номер сертифіката якості (аналітичного паспорта), а також фактично відважена кількість кожної вихідної сировини (включаючи номер серії та кількість всякої доданої регенерованої чи переробленої сировини);
- е) відомості про будь-яку технологічну операцію чи випадок, що стосуються справи, а також про найважливіше використане обладнання;
- ж) протокол контролей у процесі виробництва та прізвище особи (осіб), яка виконала(и) їх, а також отримані результати;
- з) вихід продукції на різних стадіях виробництва;
- и) докладні відомості про особливі проблеми; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури та технологічних інструкцій.

Протокол виробництва серії активного фармацевтичного інгредієнта стосовно кожної стадії процесу повинен містити наступну інформацію:

- а) дату і, якщо необхідно, час;

б) зазначення основного обладнання, що використовують (наприклад, реакторів, сушарок, млинів і т.ін.);

в) специфічну ідентифікацію кожної серії, включаючи масу, одиниці вимірювання, номери серій сировини, проміжної продукції або будь-яких матеріалів, що пройшли повторну обробку в ході виробництва;

г) зареєстровані фактичні результати щодо критичних параметрів процесу;

д) дані про будь-які проведені відбори проб;

е) підписи осіб, що виконували кожну критичну стадію під час роботи, а також здійснювали безпосередній нагляд або перевірку;

ж) результати випробувань у процесі виробництва та лабораторних випробувань;

з) фактичний вихід на відповідних стадіях або в певний час;

и) опис пакування та маркування для проміжної продукції чи АФІ;

к) зразок етикетки для АФІ чи проміжної продукції, якщо остання виготовлена для продажу;

л) будь-яке помічене відхилення, його оцінку, інформацію про проведене дослідження (за необхідності) або посилання на таке дослідження, якщо відповідні документи зберігаються окремо;

м) результати контролю при видачі дозволу на випуск.

Протокол пакування серії слід складати та зберігати на кожну серію або частину серії. Він повинен бути заснований на відповідних частинах інструкцій з пакування, а спосіб підготування цих протоколів повинен бути таким, щоб можна було уникнути помилок при копіюванні. Протокол повинен містити номер серії та кількість нерозфасованої продукції, що має бути упакована, а також номер серії та плановану кількість готової продукції, що буде отримана.

Перед початком будь-якої операції з пакування має бути перевірено та запротокольовано, що обладнання і робоча зона звільнені від попередньої продукції, документів і матеріалів, що не потрібні для планованих операцій із пакування, і що обладнання є чистим і готовим до експлуатації.

Під час кожної вжитої дії інформація про неї має бути запротокольована; після завершення операцій протокол повинен бути погоджений, датований і підписаний особою, відповідальною за операції з пакування, і містити наступну інформацію:

а) найменування продукції;

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

в) прізвище відповідальної особи, яка здійснювала операцію з пакування;

г) прізвища операторів різних важливих етапів;

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

е) докладні відомості про здійснені операції з пакування, включаючи посилання на використане обладнання та пакувальні лінії;

ж) зразки використаного друкованого пакувального матеріалу, включаючи зразки, що демонструють нумерацію серії, нанесення терміну придатності та будь-яких додаткових друкарських написів;

з) докладні відомості про особливі проблеми або незвичайні події; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури й інструкцій з пакування;

и) кількість і посилання на номер або найменування всіх друкованих пакувальних матеріалів і нерозфасованої продукції, виданих, використаних, знищених або повернутих на склад, а також кількість отриманої продукції для того, щоб скласти відповідний баланс.

Як правило, виробничі рецептури, технологічні інструкції, інструкції з пакування складають, як бланки та копіюють для виробництва кожної серії. Внесення інформації (даних) у ці документи, а також в інші бланки, що є додатком до різних методик, може здійснюватися рукописним способом, шляхом вклеювання автоматично надрукованих результатів або іншим способом, що не допускає втрати даних.

Такі заповнені та підписані документи складають відповідні частини протоколів виробництва та пакування серії.

Заповнені та підписані протоколи виробництва та пакування серії підлягають перевірці та затвердженню відповідно до встановленого на підприємстві порядку. Затверджуючі підписи розташовують на першій або останній сторінці протоколу чи на кожній сторінці. Залежно від політики

Настанова 42-01-2003

підприємства у затвердженні протоколів можуть брати участь керівники виробничого відділу, відділу контролю якості, відділу забезпечення якості та обов'язково Уповноважена(ні) особа(и).

5.3.4 Технологічна документація для виробництва лабораторних і дослідно-промислових серій

Виробництво лабораторних і дослідно-промислових серій здійснюють, як правило, на різних етапах розробки лікарського препарату для його доклінічних і клінічних досліджень, розробки аналітичної нормативної документації, вивчення стабільності тощо. Вимоги до документації, необхідної при виробництві досліджуваних лікарських засобів, призначених для клінічних випробувань, наведені в додатку L «Виробництво досліджуваних лікарських засобів» до Настанови 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Для виготовлення розроблюваних лікарських засобів, що призначені для вивчення термінів придатності, експериментальних досліджень на тваринах і клінічних випробувань рекомендується складати технологічну нормативну документацію, як і для повномасштабного серійного виробництва зареєстрованих лікарських засобів. Рекомендується мати методики, виробничі рецептури, технологічні інструкції, інструкції з пакування, а також за необхідності інструкції з маркування.

На етапі розробки лікарського засобу може не бути всеохоплюючого комплексу методик, що описують необхідні допоміжні роботи. У такому випадку в технологічних інструкціях та інструкціях з пакування замість посилань на методики має бути наведений стислий опис стадій і операцій допоміжних робіт.

Іноді нема потреби розробляти виробничу рецептуру й технологічні інструкції, але для кожної виробничої операції або постачання мають бути складені зрозумілі й адекватні письмові інструкції та протоколи. Ці протоколи обов'язково слід враховувати при підготовці остаточних версій документів, які будуть використовуватися в серійному виробництві.

Протоколи виробництва та пакування серії повинні містити досить докладну інформацію для точного простеження послідовності операцій. Ці протоколи повинні містити всі зауваження, що стосуються справи, які дозволяють розширити існуючі знання про препарат, удосконалити виробничі операції та обґрунтувати використовувані методики.

У власника реєстраційного посвідчення і/або в підприємства-виробника повинен бути комплект технологічних нормативних документів, що забезпечує простеження технологічних процесів, використаних на різних етапах розробки лікарського препарату (документи технологічних переходів або масштабування процесу). Цей комплект може бути потрібним при організації повномасштабного серійного виробництва лікарських засобів, при інспектуванні підприємства на відповідність GMP, а також у разі запиту компетентних уповноважених органів на етапі реєстрації (перереєстрації).

Документи, що регламентують технологічний процес виробництва розроблюваних лікарських засобів, можуть бути змінені в ході розробки лікарського засобу. У кожній новій версії мають бути враховані останні дані, технологія, що використовується в даний час, нормативні та фармакопейні вимоги; нова версія повинна також містити посилання на попередню редакцію, щоб забезпечити простежуваність. Слід протоколювати обґрунтування змін.

Внесення будь-яких змін у технологічну документацію слід здійснювати відповідно до письмової методики. У цій методиці повинна бути вимога щодо внесення зміни тільки після того, як всебічно буде оцінений і досліджений її вплив на фізико-хімічні властивості лікарського засобу, а за необхідності на стабільність, біоеквівалентність, специфічну активність і токсичність. Зміни мають бути санкціоновані відповідальною особою; їх необхідно чітко протоколювати.

5.4 Зміни в технологічній документації

5.4.1 Контроль змін

Контроль змін — це офіційна система, згідно з якою персонал, який має відповідну кваліфікацію, вивчає запропоновані або фактично внесені зміни, що можуть вплинути на статус валідації технічних засобів, систем, обладнання або процесів. Мета такого контролю — визначити необхідність заходу, який би гарантував і документально засвідчував, що система підтримується в статусі валідованої.

Необхідно мати письмові методики з описом дій, яких слід здійснити, якщо передбачається зміна сировини, компонентів препарату, технологічного обладнання, навколишнього середовища (або дільниці), способу виробництва або методу випробування чи будь-яка інша зміна, що може вплинути на якість продукції або відтворюваність процесу. Процедури контролю змін повинні забезпечити отримання достатньої кількості даних на підтвердження того, що змінений процес дозволяє отримувати продукцію бажаної якості, яка відповідає затвердженим специфікаціям.

Усі зміни, що можуть вплинути на якість продукції або відтворюваність процесу, повинні офіційно вимагатися, бути задокументованими та затвердженими. Необхідно оцінити можливий вплив зміни технічних засобів, систем, обладнання і параметрів процесу на продукцію, у тому числі провести аналіз ризиків. Слід визначити необхідність і об'єм ревалідації та ревалідації.

Продукція, вироблена в результаті змінених процесів, не повинна бути випущена для продажу без повної обізнаності про цю зміну та її розгляду відповідальним персоналом, включаючи (за необхідності) Уповноважену особу.

Зміни, після яких звичайно потрібна ревалідація:

- а) зміни вихідної сировини (зокрема, фізичних властивостей, що можуть вплинути на процес або препарат, таких, як щільність, в'язкість, розподіл часток за розмірами тощо);
- б) зміна виробника вихідної сировини;
- в) зміни первинного пакувального матеріалу (наприклад, заміна скла на пластик);
- г) зміни в технологічному процесі (наприклад, часу змішування, температури сушки);
- д) зміни в обладнанні (наприклад, додання автоматичних систем виявлення). Зміни обладнання, пов'язані із заміною обладнання на таке саме, як правило, не вимагають ревалідації;
- е) зміни у виробничій зоні та системах постачання (наприклад, перевлаштування зон, новий метод обробки води);
- ж) перенесення процесів на іншу дільницю;
- з) непередбачені зміни (наприклад, виявлені під час самоінспекції або під час поточного аналізу тенденцій процесу).

5.4.2 Класифікація змін

Класифікацію змін у технологічній документації, що викликані змінами в технологічному процесі чи іншими змінами, необхідно розглядати в рамках системного підходу до змін, прийнятого у відповідних документах ЄС, зокрема, у нормативному документі «A Guideline on Dossier Requirements for Type I Variations»*.

Якщо зміна у виробничій технологічній нормативній документації не спричиняє змін у реєстраційній технологічній нормативній документації, тобто не порушує відповідності між виробничою документацією та реєстраційним досьє, то процедура внесення зміни регламентується відповідною методикою системи якості підприємства-виробника. Така зміна є об'єктом інспектування на відповідність вимогам GMP.

Якщо зміна у виробничій технологічній нормативній документації спричиняє зміни в реєстраційному досьє, то процедура внесення змін регламентується не тільки відповідною методикою системи якості підприємства-виробника, але й процедурою, встановленою у відповідних нормативних документах компетентним уповноваженим органом. Такі зміни є об'єктом не лише інспектування на відповідність вимогам GMP, але й об'єктом експертизи.

Зміни класифікуються на зміни типу I, які подають для експертизи та вносять у реєстраційні документи в період дії реєстраційного посвідчення, і зміни типу II, що вимагають нової реєстрації лікарського засобу.

Повний перелік змін типу I із зазначенням умов, які мають бути виконані при таких змінах, наведений у нормативному документі «A Guideline on Dossier Requirements for Type I Variations». Якщо умови, передбачені для даного виду зміни не виконані, то вона може бути віднесена компетентним уповноваженим органом до зміни типу II, що вимагатиме перереєстрації лікарського засобу.

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

Настанова 42-01-2003

Можна виділити ті види змін технологічного процесу, що належать до типу І, при яких внесення змін у технологічну документацію є первинним по відношенню до інших документів, наприклад, специфікацій або інструкцій із застосування. Це такі зміни:

- незначні зміни у виробництві лікарського препарату;
- зміни контролю в процесі виробництва продукції;
- зміна розміру серії готової продукції.

Нижче в таблиці наведені умови, які необхідно виконати при таких змінах, і документація, яку необхідно подати до відповідного уповноваженого органу для експертизи.

При інших видах змін типу І внесення змін у технологічну документацію є вторинним по відношенню до інших категорій нормативних документів. Прикладом може служити зміна виробничої дільниці, де первинним є внесення зміни в ліцензію на виробництво, або зміна складу допоміжних речовин, при якій первинним є внесення змін в аналітичну нормативну документацію.

Таблиця

Зміна 1	Умови 2	Документація, що подається 3
Незначна зміна у виробництві лікарського препарату*	<p>Специфікації на лікарський препарат не зазнали небажаних змін</p> <p>Новий процес забезпечує отримання ідентичної продукції щодо всіх аспектів якості, безпеки й ефективності</p>	<p>– Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, що містять: <i>для м'яких і рідких лікарських засобів, у яких діюча речовина знаходиться в нерозчиненій формі:</i> відповідні валідаційні дослідження, пов'язані зі зміною, включаючи мікроскопію частинок для контролю видимих змін у морфології; порівняльне дослідження розподілу за розмірами за допомогою відповідного методу;</p> <p><i>для твердих лікарських форм:</i> дані щодо профілів розчинення для однієї репрезентативної промислової серії та порівняльні дані для останніх трьох серій, вироблених за допомогою попереднього технологічного процесу; дані для наступних двох повних промислових серій повинні надаватися за запитом або ці дані слід подати в тому випадку, якщо показники виходять за межі, встановлені у специфікації (із зазначенням пропонуванних заходів);</p> <p>– заява про відсутність змін у специфікації на момент випуску лікарського препарату та в специфікації на момент закінчення терміну придатності або тексти діючої та пропонованої специфікацій (за можливості подані так, щоб їх можна було порівняти), якщо наявна якась зміна в специфікаціях (наприклад, введення більш жорстких вимог);</p> <p>– обґрунтування того, чому не подані дані нових досліджень біоеквівалентності;</p> <p>– копії затверджених специфікацій на момент випуску та на момент закінчення терміну придатності;</p> <p>– у разі внесення змін у процес стерилізації слід надати обґрунтування та дані з валідації.</p>
Зміна контролю в процесі виробництва продукції	У специфікацію введені більш жорсткі вимоги або новий тест і межі	<p>– Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє;</p> <p>– для всіх нових аналітичних методів слід надати опис аналітичної методології та резюме даних з валідації (у відповідних випадках).</p>
Зміна розміру серії готової продукції*	Зміна не вплинула на надійність технологічного процесу	<p>– Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє;</p> <p>– дані аналізу серій (у формі порівняльних таблиць) щонайменше для однієї промислової серії вже затвердженого розміру та для серії пропонованого розміру. Дані аналізу для наступних двох повних промислових серій слід надавати за запитом або ці дані слід надавати в тому випадку, якщо показники виходять за межі, встановлені в специфікації (із зазначенням пропонуванних заходів);</p> <p>– у разі лікарських препаратів, для яких обов'язкове випробування на однорідність вмісту, також необхідно подати дані про однорідність розподілу діючої речовини в об'ємі серії;</p> <p>– заява про відсутність змін у специфікації на момент випуску лікарського препарату та в специфікації на момент закінчення терміну придатності;</p> <p>– копії затверджених специфікацій на момент випуску та на момент закінчення терміну придатності.</p>

Примітка. * Для лікарських препаратів, що являють собою вакцини, токсини, сироватки та препарати-алергени або отримані з донорської крові чи плазми, і лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнології, ця зміна є зміною типу II.

ДОДАТОК А
(рекомендований)

Форма і зміст стандартної робочої методики (SOP)

Назва підприємства _____	1 стор. з _____
Відділ	
Методика № _____	Назва _____
Версія № _____	
Розроблена _____	Видана _____
Затверджена (затверджуючий підпис) _____	Дата _____
Дата надання чинності _____	На заміну _____
Мета Для чого: Чому ця методика написана. Для чого її необхідно виконувати.	
Галузь застосування КОЛИ: Зазначити, коли необхідно виконувати процедуру, описану в методиці. ДЕ: Зазначити, де виконується процедура.	
Відповідальність ХТО: Хто виконує процедуру, хто зобов'язаний спостерігати за її правильним виконанням.	
Матеріали та обладнання ЩО: Що необхідно для виконання процедури. Перелік має бути повним і визначеним.	

Методика № _____ Версія № _____ Назва підприємства _____ 2 стор. з _____
Скорочена назва методики
Методика ЯК Ясні, чіткі, послідовні інструкції про те, як виконувати процедуру. Вони повинні бути написані без теоретичних міркувань як інструкції, яких повинен дотримуватися оператор. За необхідності можуть бути викладені тільки фундаментальні принципи. Необхідно описати: а). Попередні операції, які необхідно виконати перед початком процедури. б). Заходи з охорони праці: запобіжні засоби при роботі з фізичними, хімічними або біологічно небезпечними факторами (одяг, маски, рукавички і т.д.). в). Інструкції в хронологічному порядку. Доцільно нумерувати етапи, щоб при повторенні етапів можна було посилатися на раніше описані та не робити методики надто довгою. г). Обчислення: пояснення і приклад, як виконувати будь-які необхідні обчислення.
Порядок звітності а). Зазначити, куди заносити результати. б). Пояснити, що робити, якщо виникають проблеми при виконанні процедури. в). Зазначити, що відхилення від методики повинні бути дозволені та запротокольовані. г). Зазначити особу, якій повинні бути повідомлені остаточні результати.
Посилання Перелік інших методик, які безпосередньо пов'язані з даною методикою або мають до неї відношення. Наприклад, методики з приготування буфера, що використовується при цій роботі, або методики щодо роботи на обладнанні, яке використовується при виконанні процедури.

ДОДАТОК В
(рекомендований)

Форма бланка
(додаток до методики)

Назва підприємства _____ Бланк # _____ Версія № _____ Методика № _____	1 стор. з _____
Назва методики _____	
Підготовка Перелік матеріалів (буферів, посуду, реактивів і т. ін.; за потреби дати їх дозволу для використання відділом контролю якості) Перелік обладнання (включаючи ідентифікаційні номери, якщо є вибір) Буфери, середовища, миючі розчини та ін. за необхідності. Посилання на методики	
<p>Послідовні інструкції (надають у тому порядку, в якому звичайно виконують роботу) <u>Як правило, надають:</u> Стилі інструкції відносно місць, в які необхідно вносити всі дані. Інструкції з передачі проб проміжної продукції для випробувань за необхідності. Інструкції зі зберігання під час будь-якого періоду очікування. Критерії для повторного проведення випробування або процедури. Інструкції з повідомлення про будь-які відхилення або проблеми. Інструкції з виправлення помилок (заборонити стирання; слід перекреслювати помилки, додавати правильну інформацію і підтверджувати виправлення підписом). Дати і час для всіх операцій, особливо для процедур, які виконуються протягом декількох днів, або якщо повинні бути дотримані встановлені терміни. За необхідності залишають місця для: – внесення даних; – обчислень у порядку їх виконання; – затверджуючого підпису.</p>	
<p>Підписи Оператор (технік) _____ Дата _____ Контролер (спостерігач) _____ Дата _____</p>	
<p>Інструкції із заповнення та затвердження Зазначити, куди направляється заповнений бланк, де копіюється і куди підшивається. Наприклад: подати у відділ контролю якості (або відділ забезпечення якості) для перевірки даних і затвердження.</p>	

ДОДАТОК С
(рекомендований)

Приклади складання
виробничої рецептури і технологічних інструкцій
(технологічного регламенту)

Наведені далі технологічні документи є схематичними прикладами, в яких зазначені види інформації, необхідної для проведення технологічного процесу. Вони одночасно є бланками, що містять як нормативи, які регламентуються, так і позиції для внесення даних у ході технологічного процесу. Зазначені бланки забезпечують форму для протоколювання процесу та контролю його здійснення.

Наведені форми і приклади не можуть розглядатися як такі, що враховують усі аспекти технологічного процесу та виробничого контролю і що надають всеохоплюючу інформацію. Вони є умовними; кожне підприємство повинне скласти і затвердити власну форму цих технологічних документів, з урахуванням якої ці документи розробляються для виробництва конкретних лікарських препаратів.

Враховуючи специфіку виробництва та особливості конкретної технології, у цей документ необхідно внести всю інформацію, яка має значення для безпечного і правильного ведення технологічного процесу та отримання готової продукції необхідної якості. Для дотримання регуляторних вимог щодо специфічних препаратів або технологій слід консультуватися з уповноваженими органами.

Приклад 1

Технологічний документ на виробництво крему

Наведений документ (технологічний регламент), що об'єднує виробничу рецептуру і технологічні інструкції, не відображає дійсний технологічний процес. При описанні процесу виробництва реального препарату для кожної стадії повинні бути наведені технологічні інструкції настільки докладні, наскільки це необхідно для правильного ведення і відтворюваності технологічного процесу.

Настанова 42-01-2003

Фармацевтичне підприємство ***		С. 1 з 6	
Цех м'яких лікарських засобів			
Технологічний регламент № ***		Версія _____	
Назва препарату:	_____	Розмір серії:	_____
Лік. форма і сила дії	_____	Теоретичний вихід:	_____
Код препарату:	_____		
Підготовлена:	_____	Перевірена:	_____
Санкція відділу		Санкція відділу контролю	(дата) _____
виробництва:	_____	якості:	(дата) _____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

1. Підготовка технічних засобів	Посилання на методику	Дата і час	Підпис
Санітарна підготовка			
Контроль навколишнього середовища			
Перевірка витяжної системи			
Перевірка системи подачі повітря			
Перевірка пари на лінії			
Перевірка води на лінії			
Перевірка вакууму на лінії			
Перевірка подачі стислого повітря			

2. Перевірка обладнання	№ коду	Дата підготовки	Посилання на методику	Підпис
Реактор-гомогенізатор				
Реактор для суспендування				
Диспергатор				
Ваги 1				
Ваги 2				
Бочка Мюллера				

3. Перевірка допоміжних засобів	Дата підготовки	№ коду	Посилання на методику	Потрібна кількість	Підпис
Лоток для зважування					
Ємність для зважування					
Пробовідбірник					
Фільтрувальна тканина					

Підпис _____ Дата _____
 Час _____
 Підготовка перевірена _____ Дата _____

Фармацевтичне підприємство ***		С. 2 з 6	
Технологічний регламент № ***			
Назва препарату: _____	_____	Розмір серії: _____	_____
Код препарату: _____	_____	Теоретичний вихід: _____	_____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Сировина на серію:	Код	Потрібна кількість	№ серії	№ аналітичного паспорта/дата дозволу ВКЯ	Брутто	Маса тари	Нетто	Підпис
Лікарська речовина А		***						
Розчинник В		***						
Емульгатор Х		***						
Емульгатор У		***						
Консервант Z		***						
Парафін рідкий		***						
Вода очищена		***						

Відважування сипучих речовин відповідно до SOP # _____
 Відважування рідин відповідно до SOP # _____

Відважування перевірене _____ Дата _____

Увага: усі відхилення повинні бути зазначені в цьому протоколі серії та підписані.

Усі бланки повинні бути заповнені та всі дати повинні бути проставлені оператором, а також підтверджені та підписані контролером.

Настанова 42-01-2003

Фармацевтичне підприємство ***	С. 3 з 6
Технологічний регламент № ***	
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Стадія 1 Приготування основи крему	Підпис	Перевірено
У реактор-гомогенізатор #_____ завантажити воду очищену, консервант Z, емульгатор X, емульгатор Y, парафін рідкий	_____	_____
Завантаження сипких речовин через люк відповідно до SOP#_____ Завантаження рідин за допомогою вакууму відповідно до SOP#_____		
Нагріти масу в реакторі до температури (70±5) °C при перемішуванні рамною мішалкою з частотою обертання 24 об/хв час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв початкова температура _____ °C кінцева температура _____ °C частота обертання _____ об/хв Витримати під вакуумом глибиною -0,5 МПа протягом 60 хв для руйнування газової емульсії глибина вакууму _____ МПа час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв	_____ _____ _____	_____ _____ _____
Емульгувати за допомогою турбінної мішалки з частотою обертання 2400 об/хв протягом 10 хв частота обертання _____ об/хв час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв	_____ _____	_____ _____
Охолодити до температури (35±5) °C при перемішуванні рамною мішалкою з частотою обертання 24 об/хв початкова температура _____ °C кінцева температура _____ °C частота обертання _____ об/хв час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв	_____ _____ _____	_____ _____ _____

Контролер: _____

Дата _____

Настанова 42-01-2003

Фармацевтичне підприємство ***	С. 5 з 6
Технологічний регламент № ***	
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Стадія 3 Введення суспензії в основу і гомогенізація	Підпис	Перевірено
У реактор-гомогенізатор #___ завантажити суспензію з реактора для суспендування #___	_____	_____
Завантаження за допомогою вакууму відповідно до SOP #___	_____	_____
Глибина вакууму _____ МПа	_____	_____
Проконтролювати повноту вивантаження суспензії візуально	_____	_____
Перемішати масу в реакторі-гомогенізаторі протягом 10-15 хв за допомогою турбінної мішалки з частотою обертання 2400 об/хв при (35±5) °С до отримання однорідної маси	_____	_____
частота обертання _____ об/хв	_____	_____
початкова температура _____ °С кінцева температура _____ °С	_____	_____
час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв	_____	_____
Проконтролювати однорідність маси візуально	_____	_____

Стадія 4 Охолодження крему	Підпис	Перевірено
Охолодити масу в реакторі-гомогенізаторі до температури 20-25 °С при перемішуванні рамною мішалкою з частотою обертання 24 об/хв	_____	_____
початкова температура _____ °С кінцева температура _____ °С	_____	_____
частота обертання _____ об/хв	_____	_____
Час з _____ по _____; час, що минув, _____ хв	_____	_____

Стадія 5 Вивантаження крему з реактора-гомогенізатора	Підпис	Перевірено
Вивантажити в бочку Мюллера #___ при тиску стиснутого повітря 0,5-0,7 МПа	_____	_____
тиск _____ МПа	_____	_____
Проконтролювати повноту вивантаження	_____	_____
Маса бочки Мюллера до вивантаження крему <u>А</u> кг	_____	_____
Маса бочки Мюллера з кремом <u>В</u> кг	_____	_____
Маса вивантаженого крему В-А = _____ кг	_____	_____

Завантажена кількість _____ кг
 Теоретичний вихід _____ кг
 Фактичний вихід _____ кг
 Відхилення _____ % Допустиме [] Недопустиме []

Контролер: _____ Дата _____

Фармацевтичне підприємство ***		С. 6 з 6
Технологічний регламент № ***		
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____	
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____	

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Очищення відповідно до SOP # _____	дата _____ час _____	Підпис контролера _____
	оператор _____	
Відбір проб відповідно до SOP # _____	дата _____ час _____	
	оператор _____	

Етикетка на ємності з нерозфасованим кремом:

НАЗВА ПРЕПАРАТУ
НОМЕР СЕРІЇ
КАРАНТИН: НА ВИПРОБУВАННІ

Зберігати в карантинній зоні при температурі від 15 до 25 °С.
 Передати заповнений протокол виробництва серії у ВКЯ.
 Інформувати ВКЯ, що зразки були відібрані для випробувань.
 Чекати дозволу ВКЯ перед передачею для фасування в туби.

Контролер: _____ Дата _____

ЗАПОВНЮЄТЬСЯ ВІДДІЛОМ ВИРОБНИЦТВА

Приготування крему []

Затверджено керівником відділу виробництва _____
 Дата _____

ЗАПОВНЮЄТЬСЯ ВКЯ

Дата одержання ВКЯ _____
 Відхилення: Є []; Немає []
 Серія: Відповідає []; Не відповідає []
 Затверджено керівником відділу контролю якості _____
 Дата _____

Настанова 42-01-2003

Приклад 2

Технологічний документ на виробництво біологічного препарату*

Наведений зразок документа, який названий ВООЗ «Master Formula», включає виробничу рецептуру і технологічні інструкції та не відображає будь-який конкретний технологічний процес. Як приклад використаний умовний урожай, який повинен пройти декілька технологічних стадій перш, ніж стане нерозфасованою продукцією. Мається на увазі, що процес виробництва цієї нерозфасованої продукції повністю здійснюється протягом одного дня. При складанні аналогічного документа на реальний лікарський препарат, виробництво якого здійснюється протягом декількох днів, бажано, щоб його розділи були складені окремо на кожний день і надавали докладну інформацію про підготовку і технологічний процес на кожний день.

*Цей приклад взятий із рекомендацій ВООЗ, наведених у книзі «A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1: Standard operating procedures and master formulae» (див. додаток E).

Компанія з виробництва вакцин ABC		С. 1 з 8	
Master Formula: XYZ		Версія 2	
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____		
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____		
Підготовлена: _____	Перевірена: _____	(дата)	
Санкція відділу виробництва: _____	Санкція відділу контролю якості: _____	(дата)	

Дата проведення технологічного процесу _____ **Номер серії** _____ **Видача дозволу ВКЯ** _____

ІНСТРУКЦІЇ

Усі бланки повинні бути заповнені та всі дати повинні бути проставлені оператором, а також підтверджені та підписані відповідно до вказівок.

На всі реактиви та компоненти препарату слід отримати схвалення ВКЯ, усі добавки повинні бути правильно приготовані, усе обладнання повинне бути валідоване, прокаліброване за шкалою і очищене відповідно до письмової методики перед початком технологічного циклу.

1. Підготовка технічних засобів	Посилання на методику	Дата і час	Підпис
Санітарна підготовка			
Контроль навколишнього середовища			
Чиста кімната			
Стерильна зона			
Очищення витяжної системи			
Перевірка системи повітря			

2. Перевірка обладнання	№ коду	Дата калібрування	Посилання на методику	Підпис
Змішувач				
Інкубатор				
Ваги				
Центрифуга				
Ємність для азоту				
Фільтрувальний апарат				
Стерилізувальний фільтр				
Хронометр (годинник)				
Витяжна система ламінарного потоку				
pH-метр				
Манометр				
Водяна баня 1				
Водяна баня 2				

Перевірів _____ Дата _____

Настанова 42-01-2003

Компанія з виробництва вакцин ABC	С. 2 з 8
Master Formula: XYZ	
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

3. Перевірка реактивів	№ серії/ Дата закінчення терміну придатності	Посилання на методику	Дата видачі дозволу ВКЯ	Потрібна кількість	Підпис
Буфер А-1					
Буфер А-2					
Буфер А-3					
zzz кислота					
Хімікат vvv					
Стабілізатор S					
Консервант P					

4. Перевірка допоміжних засобів	Дата підготовки	№ коду	Посилання на методику	Потрібна кількість	Підпис
Піпетки					
Центрифужні колби					
Магнітні мішалки					
Дезінфектант етанол					
Бутлі 2 л					
Бутлі 5 л					
Стерильна ємність					
Градуйовані колби					
Склянки для відходів					

Підпис _____ Дата _____
 Час _____

Підготовка перевірена _____ Дата _____

Компанія з виробництва вакцин ABC		С. 3 з 8	
Master Formula: XYZ			
Назва препарату:	_____	Розмір серії:	_____
Код препарату:	_____	Теоретичний вихід:	_____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

ІНСТРУКЦІЇ

Для всіх виробничих циклів повинні бути заповнені протоколи виробництва для приготування та очищення.
 Усі бланки повинні бути заповнені та всі дати повинні бути проставлені оператором, а також підтверджені та підписані відповідно до вказівок.
Увага: усі відхилення повинні бути зазначені в цьому протоколі серії та підписані.

А: Складання пула	Підпис	Перевірено
Серія *** урожаю _____		
Кількість бутлів _____		
Розморозити: час з _____ по _____		
час, що минув, _____	_____	_____
Продезінфікувати етанолом поверхні бутлів []		
Виміряти об'єм урожаю (л) _____	_____	
Перенести в бутель на 5 л []		
Додати zzz кислоти x,x мл на 1 л урожаю		
x,x мл · л = _____ мл	_____	_____
Солюбілізувати при (37±2) °C протягом (30±5) хв		
водяна баня # _____	Контроль часу []	
з _____ по _____	по _____	
час, що минув, _____	_____	_____
Охолодити на водяній бані з температурою 20 °C		
водяна баня# _____	Контроль часу [] _____	
з _____ температура _____ °C	_____	
по _____ температура _____ °C	_____	
час, що минув, _____	_____	_____

Контролер: _____ Дата _____

Настанова 42-01-2003

Компанія з виробництва вакцин ABC		С. 4 з 8	
Master Formula: XYZ			
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____		
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____		

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

В: Осадження	Підпис	Пере-вірено
Під навісом із ламінарним потоком повітря Додати хімікат vvv: x, x г · V урожаю (л) = _____ г Додати стерильні магнітні мішалки [] Змішувати повільно, щоб уникнути нагрівання понад 45 °C Змішувач # _____ з _____ по _____ час, що минув, _____ максимальна досягнута температура _____ °C Закрити і продовжувати змішування протягом (60±10) хв з _____ по _____ час, що минув, _____	_____	_____
В асептичних умовах у ламінарному потоці перенести в конічні центрифужні колби місткістю 50 мл кількість колб _____ Зважити [] Ваги # _____		
Центрифугувати при 3500 об/хв протягом (60±10) хв при кімнатній температурі Центрифуга # _____ задати об/хв [] задати час [] включити мішалку [] з _____ по _____ (час)	_____	_____
Під навісом із ламінарним потоком відкрити колби, відкинути верхній шар (супернатант) у склянку для відходів	_____	_____

С: Відмивання	Підпис	Пере-вірено
Під навісом із ламінарним потоком в асептичних умовах додати 40 мл буфера А-2 у кожну центрифужну колбу Закрити та ресуспендувати гранулят шляхом перевертання колб декілька разів Центрифугувати при 3500 об/хв протягом (20±5) хв при кімнатній температурі Центрифуга # _____ задати об/хв [] задати час [] включити мішалку []	_____	_____
Під навісом із ламінарним потоком відкрити колби, відкинути верхній шар (супернатант) у склянку для відходів	_____	_____

Контролер: _____ Дата _____

Компанія з виробництва вакцин ABC		С. 5 з 8	
Master Formula: XYZ			
Назва препарату: _____	_____	Розмір серії: _____	_____
Код препарату: _____	_____	Теоретичний вихід: _____	_____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

D: Солюбілізація	Підпис	Пере-вірено
Під навісом із ламінарним потоком повітря	_____	_____
солюбілізувати в буфері А-2: додати 10 мл у кожную колбу	_____	_____
Закрити та ресуспендувати частки шляхом перевертання колб декілька разів	_____	_____
Інкубувати при (37±1) °C протягом (30±5) хв Інкубатор # _____	_____	_____
Контроль температури в інкубаторі [] <div style="margin-left: 40px;"> вихідна температура _____ °C кінцева температура _____ °C час, що минув, _____ хв </div>	_____	_____
Перемішати, перевертаючи кожную ємність декілька разів []	_____	_____
Зібрати солюбілізований осад у бутель на 2 л []	_____	_____
Виміряти рН: _____ рН-метр # _____ <div style="margin-left: 40px;"> 6,8-7,5 [] нічого не робити > 7,5 [] довести до (7,0±0,1) буфером А-1 < 6,8 [] довести до (7,0±0,1) буфером А-2 </div>	_____	_____
доданий об'єм _____ доведений рН _____	_____	_____
Відібрати пробу на білок відповідно до методики # _____	_____	_____
Концентрація білка по OD280 = _____ мг/мл Результат за методикою # _____ (прикласти таблицю даних результатів визначення) Розбавити білковий концентрат буфером А-2 до концентрації 15 мг/мл	_____	_____
(Конц. білка мг/мл · # л розчину білка) – # л розчину білка ----- = необхідний V буфера А-2 <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">15</div>		
Доданий об'єм буфера А-2 до 15 мг/мл = _____ л	_____	_____
Остаточний об'єм очищеного препарату «ангро» _____ л	_____	_____

Контролер: _____ Дата _____

Компанія з виробництва вакцин ABC	С. 7 з 8
Master Formula: XYZ	
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Н: Фільтрація	Підпис	Перевірено
Фільтрація ламінарного потоку повітря почата в _____ Фільтр # _____	_____	_____
Увімкнути фільтруючий апарат відповідно до методики # _____ (прикласти протокол)	_____	_____
Встановити тиск азоту XX []; швидкість потоку YY []	_____	_____
Фільтрувати в градуйовані колби початок _____ закінчення _____ час, що минув, _____ хв	_____	_____
Прибрати тиск, видалити ємності та закрити колби	_____	_____
Записати об'єм профільтрованого розчину білка _____ л	_____	_____
Включити тиск, щоб відібрати 5 мл проби для визначення білка	_____	_____
Концентрація білка в готовому препараті «ангро» _____ мг/мл (г/л) визначена за методикою # _____ (прикласти таблицю даних)	_____	_____
Загальний білок у готовому препараті «ангро» (г/л · л) = _____ г	_____	_____
Перевірка цілості фільтра відповідно до методики # _____:	_____	_____
Витримав [] Не витримав [] (прикласти дані)	_____	_____

Контролер: _____

Дата _____

Компанія з виробництва вакцин ABC		С. 8 з 8
Master Formula: XYZ		
Назва препарату: _____	Розмір серії: _____	
Код препарату: _____	Теоретичний вихід: _____	

Дата проведення технологічного процесу _____ Номер серії _____ Видача дозволу ВКЯ _____

Видалення відходів відповідно до методики # _____ дата _____ час _____ Підпис контролера _____
 оператор _____

Очищення відповідно до методики # _____ дата _____ час _____ _____
 оператор _____

Етикетка на колбах: «КАРАНТИН: НА ВИПРОБУВАННІ»

Зберігати в карантинній зоні при температурі 2–8 °С.
 Передати заповнений протокол серії у ВКЯ.
 Інформувати ВКЯ, що зразки були відібрані для випробувань.
 Чекати дозволу ВКЯ перед передачею для наповнення.

Контролер: _____ Дата _____

ЗАПОВНЮЄТЬСЯ ВІДДІЛОМ ВИРОБНИЦТВА

Приготування []
 Остаточне очищення препарату «ангро» []

Затверджено керівником відділу виробництва або призначеною особою _____

Дата _____

ЗАПОВНЮЄТЬСЯ ВКЯ

Дата отримання ВКЯ _____

Відхилення: Є []; Немає [] Прийнято: Так []; Ні []

Серія: Відповідає []; Не відповідає []

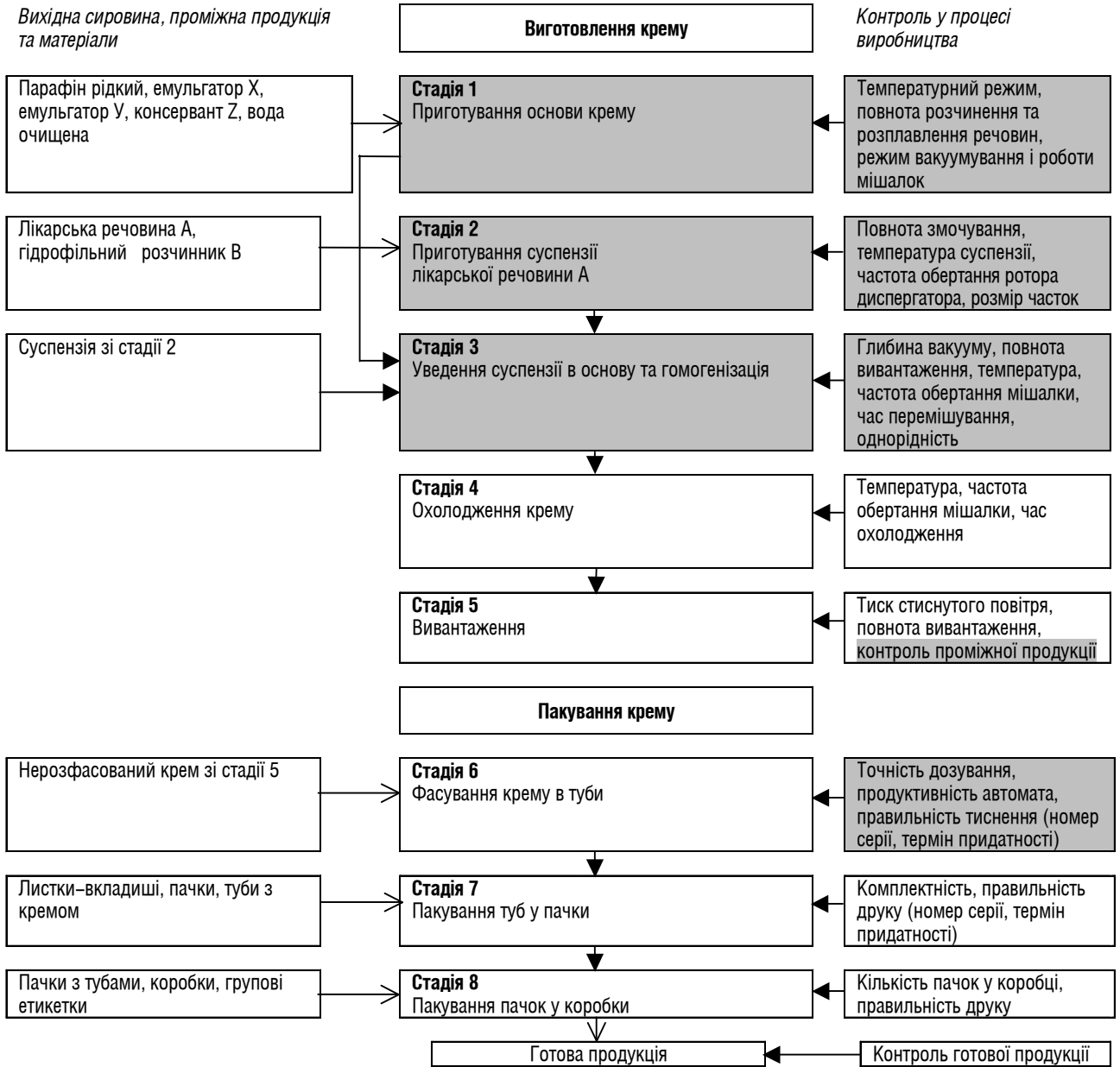
Затверджено керівником відділу контролю якості або призначеною особою _____

Дата _____

ДОДАТОК D
(рекомендований)
Приклади технологічних схем

Приклад 1

Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали

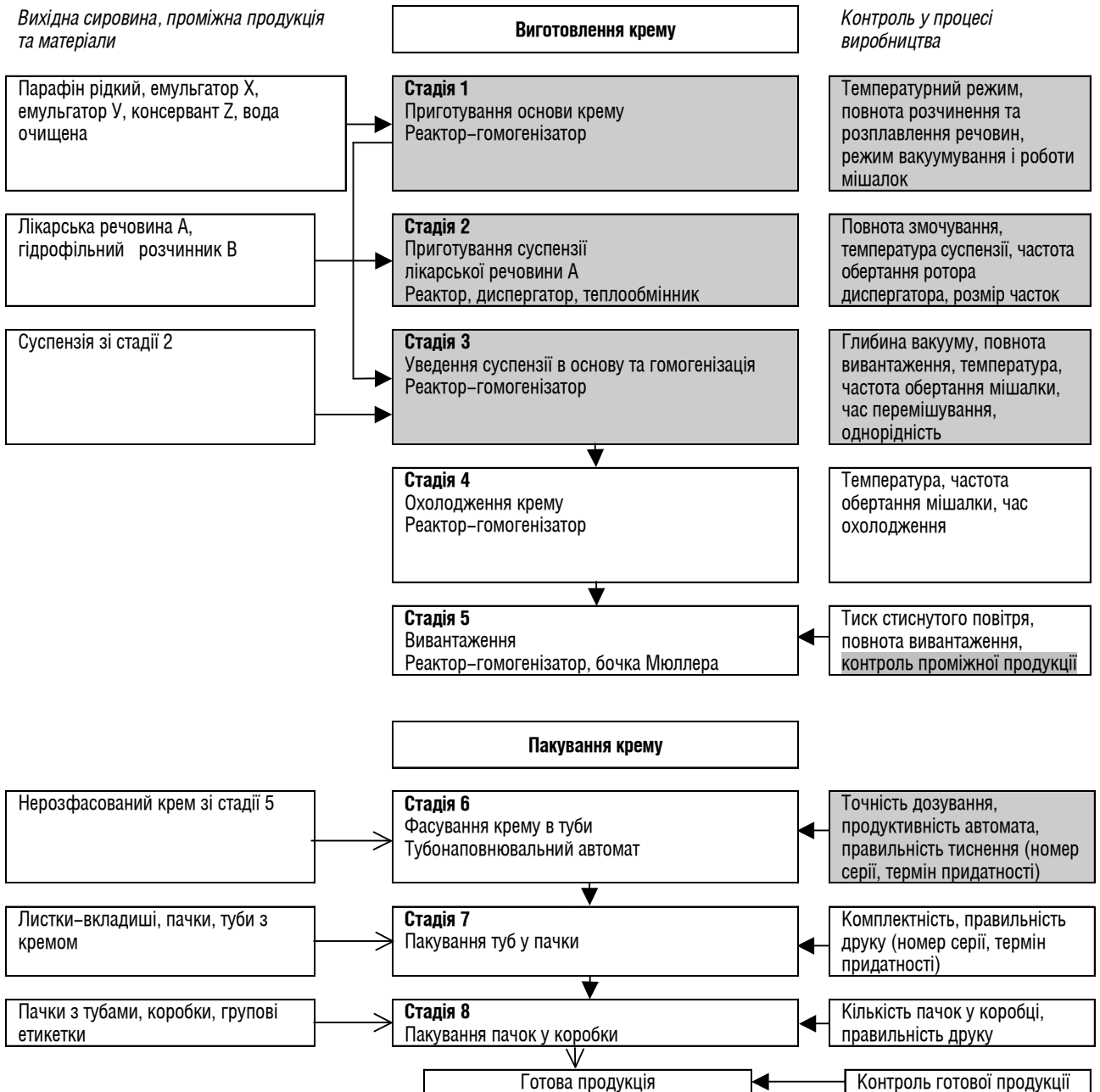


Примітка. Сірим кольором позначені критичні стадії та критичні точки контролю в процесі виробництва.

Настанова 42-01-2003

Приклад 2

Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали



Примітки. 1. Сірим кольором позначені критичні стадії та критичні контролю в процесі виробництва.

2. Зазначене основне обладнання, що застосовується на стадіях технологічного процесу.

ДОДАТОК Е
(довідковий)

Бібліографія

1. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А.В. Стефанова (пред. редкол.) и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. — К.: МОРИОН, 2002. — 256 с.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
3. Нормативні документи щодо державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні. — Вип. 1. — К.: МОЗ України, Державний Фармакологічний центр, 2000. — 121 с.
4. Документ CPMP/QWP/486/95. Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form.
5. Документ CPMP/QWP/072/96 — EMEA/CVMP/453/01. Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form.
6. Документ CPMP/QWP/155/96. Note for Guidance on Development Pharmaceuticals.
7. Документ CPMP/QWP/054/98. Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96).
8. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1: Standard operating procedures and master formulae. — Geneva: World Health Organization, 1997. — 181 p.
9. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: Validation. — Geneva: World Health Organization, 1997. — 147 p.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 2. — Notice to applicants. Medicinal products for human use.

