



НАСТАНОВА

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСІВ**

СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 29.07.2016 р. № 802



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСІВ

СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ПЕРЕДМОВА

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від _____ № _____)

3

Настанова відповідає документу Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency) EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014 (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Настанова щодо валідації процесів для готових препаратів – інформація та дані, що слід представляти в реєстраційному досьє, 27 лютого 2014)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4

НА ЗАМІНУ:

Настанова 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів, затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637

ЗМІСТ

	с.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	2
Позначки та скорочення	4
Резюме	4
1. Вступ	5
2. Пояснення щодо сфери застосування	6
3. Правова основа	6
4. Загальні положення	6
5. Валідація процесу	7
5.1 Традиційна валідація процесу	7
5.2 Постійна верифікація процесу	8
5.3 Комбінований підхід	10
5.4 Верифікація простору проектних параметрів	10
6. Масштабування	11
7. Контроль змін після реєстрації	11
8. Стандартні/нестандартні способи виробництва	12
Додаток 1 Схема валідації процесу	13
Додаток 2 Стандартні/нестандартні процеси	15
Національний додаток Перелік редакційних змін та доповнень	17
Національний додаток Бібліографія	22

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency) EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Настанова щодо валідації процесів для готових препаратів – інформація та дані, що слід представляти в реєстраційному досьє»), прийнятим 27 лютого 2014 р. [1].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Ця настанова замінює Настанову 42-3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів» [2], що була гармонізована з документами CPMP/QWP/848/96 (EMEA/CVMP/598/99) «Note for Guidance on Process Validation» [3] та CPMP/QWP/2054/03 (EMEA/CVMP/395/03) «Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99. Non Standard Processes» [4]. Нормативний документ EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 [1] введено на заміну зазначених настанов CPMP, що й обумовило відповідну актуалізацію Настанови 42-3.5:2004 [2].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [6];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін, доповнень та технічних відхилень» і «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [7]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– документи, на які є посилання в тексті цієї настанови та які частково увійшли до розділу «References» нормативного документа EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], включено до розділу «Нормативні посилання» цієї настанови; інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» та виносках наведено в національному додатку «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що увійшли до розділу «Definitions» документа EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], наведено у розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови за абеткою; при посиланні на нормативні документи, що встановлюють указані терміни та визначення понять, замість зазначення категорії та номеру документа дано його порядковий номер у національному додатку «Бібліографія»;

– оскільки ця настанова поширюється на валідацію процесів виробництва лікарських препаратів для людини, до неї не включені положення документа EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], що стосуються валідації процесів виробництва лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також посилання на відповідні директиви та настанови;

– у цій настанові замість посилань на деякі документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

– інші редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень» цієї настанови.

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно інформації з валідації процесів та даних, що слід включати в реєстраційні досьє на лікарські препарати для людини, які містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу. Загальні принципи, викладені у цій настанові, можуть бути застосовні також до валідації процесів виробництва діючих речовин та біологічних лікарських препаратів.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в нормативний документ Європейського агентства з ліків EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1].

НАСТАНОВА**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ****Валідація процесів****MEDICINAL PRODUCTS****Process validation**

Чинна від 2016-__-01

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно інформації з валідації процесів та даних, що слід включати в реєстраційні досьє на лікарські препарати для людини, які містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу. Загальні принципи, викладені у цій настанові, застосовні також до валідації процесів виробництва діючих речовин та біологічних лікарських препаратів¹.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі – організаціям), які займаються розробкою, переносом (трансфером) технології і виробництвом лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, науково-експертним організаціям і регуляторним органам, а також експертам та інспекторам, які відповідно здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів та інспектування їх виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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

Настанова 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

¹ Стосовно застосування цієї настанови до валідації процесів виробництва діючих речовин та біологічних лікарських препаратів див. також розділ 2 «Пояснення щодо сфери застосування».

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

CPMP/QWP/604/96 Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A. Oral Dosage Forms. B. Transdermal Dosage Forms. *Section I (Quality)*, London, 29 July 1999

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

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

Commission Regulation (EC) № 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку «Бібліографія».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Валідація процесу (*process validation*, [1])

Документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і показникам якості.

Вдосконалений (поглиблений) підхід (*enhanced approach*, [1])

Підхід до розробки із застосуванням управління ризиками і використанням наукових даних для виявлення і розуміння характеристик матеріалів і параметрів процесу, що впливають на критичні показники якості препарату.

Життєвий цикл (*lifecycle*, [9, 10])

Всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування^N продукції.

Контроль at-line (*at-line*, [1])

Випробування, коли пробу відбирають, видаляють з технологічного потоку та аналізують в безпосередній близькості від здійснюваного процесу.

Контроль in-line (*in-line*, [1])

Випробування, коли пробу аналізують у технологічному потоці і не видаляють з нього.

Контроль on-line (*on-line*, [1])

Випробування, коли пробу відбирають у ході виробничого процесу і не повертають у технологічний потік.

Критичний параметр процесу (*critical process parameter* – CPP, [9, 10])

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

Критичний показник якості (*critical quality attribute* – CQA, [9, 10])

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

Підхід із застосуванням брекетингу (*bracketing approach*, [1])

Схема валідації/протокол, що передбачає при валідації процесу випробування тільки тих серій, що характеризуються граничними значеннями певних заздалегідь визначених та обґрунтованих характеристик, наприклад, сила дії (дозування), розмір серії, розмір упаковки. Такий план передбачає, що валідація для будь-яких граничних значень є репрезентативною для проміжних значень. У разі препарату із кількома дозуваннями при валідації застосування брекетингу можливе тільки за умови, що склад препарату із різними дозуваннями ідентичний або дуже схожий (наприклад, таблетки з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом пресування різної маси однакового базового грануляту, або капсули з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом наповнення капсул різного розміру препаратом однакового базового складу але з різною масою). Брекетинг може бути застосований у разі контейнерів різних розмірів або у випадку різної повноти наповнення для тієї самої системи контейнер/закупорювальний засіб.

Постійна верифікація процесу (постійне підтвердження процесу) (*continuous process verification*, [9, 10])

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

Поточна верифікація процесу (*ongoing process verification*, [1])

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

Простір проектних параметрів (*design space*, [9, 10])

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

Стратегія контролю (*control strategy*, [13, 14])

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

Традиційний підхід (*traditional approach*, [1])

Підхід до розробки препарату, коли для забезпечення відтворюваності визначають задані значення і робочі діапазони для параметрів процесу.

Фармацевтична система якості (*pharmaceutical quality system – PQS*, [13, 14])

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

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	– національний стандарт України
ЄС	– Європейський Союз
ЕМА (ЕМЕА)	– European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
CHMP (CPMP)	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)
CVMP	– Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комітет із лікарських засобів для застосування в ветеринарії)
СТ МОЗУ	– стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	– настанова Міністерства охорони здоров'я України
GMP	– good manufacturing practice (належна виробнича практика)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
PQS	– pharmaceutical quality system (фармацевтична система якості)
CQA	– critical quality attribute (критичний показник якості)
PAT	– process analytical technology (процесно-аналітична технологія)
MSPC	– Multivariate Statistical Process Control (багатоваріантне статистичне управління процесами)
NOR	– normal operating range (нормальний робочий діапазон)
CPP	– critical process parameter (критичний параметр процесу)
MDI	– metered dose inhaler (дозовані інгалятори)
DPI	– dry powder inhaler (інгалятор із сухим порошком)

Резюме

Ця настанова замінює попередній нормативний документ стосовно валідації процесу – Настанову 42-3.5:2004^N. Цю настанову приведено у відповідність з документами СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)», СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» і СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)»^N, а також надано можливість застосовувати постійну верифікацію процесу на додаток до традиційної валідації процесу, що описана в попередній Настанові 42-3.5:2004^N, або замість традиційної валідації процесу, що заохочується. В цій настанові не введено нових вимог стосовно вже зареєстрованих та присутніх на ринку лікарських препаратів, але роз'яснюється, яким чином компанії можуть використати нові можливості, обумовлені кращим розумінням процесу, разом із застосуванням інструментів управління ризиками в рамках ефективної системи якості, як описано у документах СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)», СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» і СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)»^N.

1. Вступ

Валідацію процесу можна визначити як документоване підтвердження того, що здійснюваний в межах установлених параметрів процес може відбуватися з належною ефективністю і відтворюваністю для виробництва лікарського препарату у відповідності з заздалегідь установленими специфікаціями і показниками якості (див. частину 2 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N). Щоб охопити альтернативний підхід до валідації процесу, заснований на постійному моніторингу робочих параметрів, було введено постійну верифікацію процесу. Цей підхід заснований на інформації, отриманій на етапі розробки препарату і процесу, або з попереднього досвіду виробництва. Постійну верифікацію процесу можна застосовувати як у разі традиційного підходу до фармацевтичної розробки, так і у разі вдосконаленого підходу. Для оцінювання робочих параметрів процесу можна застосовувати всебічний моніторинг або контроль in-line, on-line або at-line. Передбачено, що спільне застосування рекомендацій, наведених у настановах 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)»^N, а також у цій настанові, має охоплювати всі критичні елементи виробничого процесу, що необхідно включати в реєстраційне досьє на лікарський препарат для людини при поданні заяви про державну реєстрацію до регуляторного органу.

Валідацію процесу не слід розглядати як одноразову подію. Валідацію процесу включено до «життєвого циклу», що пов'язує розробку препарату і процесу, валідацію промислового виробничого процесу і підтримування процесу в контрольованому стані під час рутинного промислового виробництва.

2. Пояснення щодо сфери застосування

Цей документ призначений для надання рекомендацій стосовно інформації з валідації процесу і даних, що мають бути включені в реєстраційне досьє на лікарські препарати для людини, що є готовими лікарськими формами і містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу. Загальні принципи застосовні також до діючих речовин. Однак у разі нестерильних діючих речовин у досьє не потрібна інформація стосовно валідації. Крім того, рекомендації щодо діючих речовин містяться у документі ICH Q11¹, тому у цій настанові ця інформація не повторюється.

Наведені принципи також застосовні до біологічних лікарських препаратів. Однак їх слід розглядати окремо в кожному конкретному випадку з урахуванням складної природи біологічної субстанції та властивості її варіабельності.

Очікується, що необхідні відповідно до цієї настанови інформація/дані мають бути присутніми в досьє на час подання заяви про державну реєстрацію до регуляторного органу.

Цей документ містить настанову з валідації виробничого процесу, що можна розглядати як другий етап життєвого циклу препарату. На перший етап (розробка процесу) поширюється Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)»^N, а на третій етап (поточна верифікація процесу) – додаток 15 до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N.

3. Правова основа

Положення цієї настанови є рекомендаціями, але згідно з чинним законодавством України стосовно Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів при формуванні реєстраційних досьє заявники повинні брати до уваги наукові настанови з питань якості, безпеки та ефективності лікарських засобів для людини, а також інші настанови з фармації, прийняті Міністерством охорони здоров'я України, зокрема, цю настанову^{N. 2}

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

² Аналогічне положення викладено в Директиві 2001/83/EC (Annex I, розділ «Introduction and general principles», п. 4) (див. [8] в національному додатку «Бібліографія»).

4. Загальні положення

Незалежно від того, розроблено лікарський препарат із застосуванням традиційного підходу або вдосконаленого (поглибленого) підходу, виробничий процес має пройти валідацію перед тим, як препарат буде розміщено на ринку. У виняткових випадках може бути прийнятою супутня валідація. Для отримання подальших вказівок слід звертатися до додатка 15 до Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N.

Валідація процесу має підтвердити, що стратегія контролю є відповідною з огляду на процес та якість продукції. Валідація має поширюватися на всі вироблювані дозування (сили дії) і всі виробничі дільниці, задіяні у виробництві розміщуваного на ринку препарату. У разі різних дозувань (сил дії), розмірів серії та розмірів упаковки може бути прийнятним підхід із використанням брекетингу. Однак валідація має охоплювати всі пропоновані дільниці. Щоб довести відповідність виробничого процесу на кожній дільниці виробництва встановленим вимогам, слід отримати дані з валідації процесу для всіх препаратів. Валідацію необхідно проводити відповідно до GMP, а дані слід зберігати на місці виробництва; ці дані мають бути доступними для перевірки, якщо їх не потрібно включати в реєстраційне досьє (див. розділ 8 цієї настанови).

Валідацію процесу можна здійснювати описаним нижче традиційним способом незалежно від підходу, використаного для розробки. Однак, якщо був застосований вдосконалений (поглиблений) підхід до розробки, або якщо з історії виробництва та з виробничого досвіду отримана значна кількість даних та є розуміння препарату і процесу, також є можливість впровадити постійну верифікацію процесу. Можна застосувати комбінацію традиційної валідації процесу і постійної верифікації процесу. Контроль in-line, on-line або at-line, що часто використовують для постійної верифікації процесу (див. підрозділ 5.2 цієї настанови) надає значно більше інформації і знань про процес і може сприяти поліпшенню процесу.

5. Валідація процесу

5.1 Традиційна валідація процесу

Традиційну валідацію процесу, як правило, здійснюють, коли фармацевтичну розробку та/або розробку процесу вже завершено, після масштабування до промислового виробництва і перед розміщенням на ринку готового препарату. В рамках життєвого циклу валідації процесу, деякі дослідження з валідації процесу можуть бути проведені при виробництві дослідно-промислових серій, якщо процес ще не масштабований до промислового виробництва. Слід зазначити, що розмір дослідно-промислової серії має становити, як мінімум, 10 % від розміру серії при промисловому виробництві (тобто, щоб коефіцієнт множення при масштабуванні не перевищував 10). У разі твердих лікарських форм для орального

застосування така серія, як правило, має бути не менше 10 % від максимального розміру серії при промисловому виробництві або 100 000 одиниць залежно від того, що більше. Якщо передбачуваний розмір серії становить менше 100 000 одиниць, прогностична цінність дослідних серій може бути обмеженою; у такому разі слід застосовувати обґрунтований підхід. Для інших лікарських форм розмір дослідно-промислової серії слід обґрунтувати з урахуванням ризику для пацієнта у разі невідповідної якості лікарської форми. Оскільки проводити весь комплекс валідаційних досліджень при виробництві дослідно-промислових серій, як правило, не вважають корисним, для подальшого здійснення досліджень у масштабах промислового виробництва для кожного препарату слід розробити схему валідації процесу, як описано у додатку 1 до цієї настанови; може бути прийнятним підхід із застосуванням брекетингу. Схему валідації процесу, що підлягає виконанню, слід включити в реєстраційне досьє. Схема має містити опис виробничого процесу, здійснювані випробування і критерії прийнятності, опис додаткових точок контролю, а також дані, що необхідно отримати. В модулі 3 «Якість» і в модулі 2.3 «Загальне резюме з якості» реєстраційного досьє у разі лікарських препаратів для людини слід надати обґрунтування обраної схеми валідації процесу.

Однак у деяких випадках при поданні до регуляторного органу вважається за необхідне надання в реєстраційному досьє даних щодо валідації при виробництві серій промислового масштабу, наприклад, у разі біологічних/біотехнологічних препаратів, або якщо заявник пропонує нестандартний спосіб виробництва (див. розділ 8 цієї настанови і додаток 2 до цієї настанови). У таких випадках до реєстрації у досьє слід надати дані стосовно ряду послідовних серій промислового масштабу. Кількість серій слід обґрунтувати з урахуванням варіабельності процесу, складності процесу/препарату, інформації про процес, отриманої в ході розробки, підтверджувальних даних з виробництва у промисловому масштабі при трансфері технології, а також загального досвіду виробника. Необхідно надати дані, як мінімум, для 3 промислових серій, якщо не обґрунтована інша кількість. Можуть бути достатніми дані для 1 або 2 промислових серій, якщо вони підтверджені даними для дослідно-промислових серій і за умови обґрунтування, як зазначено вище.

У разі необхідності за допомогою проведення додаткових випробувань слід дослідити критичні етапи виробництва.

5.2 Постійна верифікація процесу

Відносно традиційної валідації процесів постійна верифікація процесу є альтернативним підходом, при якому показники виробничого процесу постійно контролюють та оцінюють (див. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)»^N). Постійну верифікацію процесу можна застосовувати на додаток до традиційної валідації процесу або замість неї.

Це науковий підхід з урахуванням ризиків в режимі реального часу для перевірки і доказу того, що здійснюваний в межах заздалегідь визначених заданих параметрів процес приводить до отримання продукції, що відповідає вимогам стосовно всіх критичних показників якості (*critical quality attributes* – CQAs) і вимогам стратегії контролю.

Щоб зробити можливою постійну верифікацію процесу виробники мають здійснювати, у міру необхідності, всебічний контроль in-line, on-line або at-line, а також моніторинг показників процесу та контроль якості продукції для кожної серії. Мають бути отримані відповідні дані стосовно показників якості вхідної сировини або компонентів, проміжної продукції і готового препарату. Постійна верифікація процесу має включати в себе перевірку показників, параметрів і контрольних точок, а також оцінювання тенденцій стосовно критичних показників якості та критичних параметрів процесу. Для забезпечення постійної верифікації процесу можна застосовувати засоби процесно-аналітичної технології (*process analytical technology* – PAT), такі як спектроскопія в ближній інфрачервоній області із системою зворотного зв'язку або без неї (наприклад, визначення кінцевої точки однорідності змішування, визначення площі поверхні гранул, визначення однорідності вмісту за умови проби великого розміру), а також багатоваріантне статистичне управління процесами (*Multivariate Statistical Process Control* – MSPC).

Щоб підтримувати постійну верифікацію процесу необхідні достатні знання і розуміння процесу. Однак галузь проведення та обсяг постійної верифікації процесу залежатимуть від ряду факторів, що включають:

- попередні знання стосовно розробки і виробництва аналогічних препаратів і/або процесів;
- ступінь розуміння процесу, досягнутий в результаті досліджень на етапі розробки та отриманий з досвіду промислового виробництва;
- складність препарату та/або виробничого процесу;
- рівень автоматизації процесу і використовуваних аналітичних технологій;
- у разі існуючих препаратів, надійність процесу та історія виготовлення від початку серійного виробництва з огляду на життєвий цикл препарату, залежно від обставин.

В розділ реєстраційного досьє стосовно розробки слід включити обговорення доцільності і можливості здійснення стратегії постійної верифікації процесу, що має бути підтверджено даними, отриманими, як мінімум, для лабораторних або дослідно-промислових серій. Слід надати опис стратегії постійної верифікації процесу, включаючи параметри процесу і показники якості матеріалів, що підлягатимуть контролю, а також використовувані аналітичні методики з перехресним посиланням на розділ реєстраційного досьє стосовно валідації (як описано у додатку 1 до цієї настанови). На дільниці мають бути доступні для перевірки фактичні дані, отримані в ході постійної верифікації процесу в промисловому масштабі.

Заявник має визначити стадію, на якій процес вважають під контролем, а також дії з валідації, що мають бути завершені до видачі дозволу на випуск препарату для реалізації, а також підставу для прийняття такого рішення. До обговорення слід включити обґрунтування кількості використовуваних серій залежно від складності та очікуваної варіабельності процесу, а також наявного досвіду виробництва на дільниці. Постійну верифікацію процесу можна розглядати як найбільш доцільний метод для валідації безперервних процесів.

Постійну верифікацію процесу можна впровадити в будь-який час протягом життєвого циклу продукції. Цей підхід може бути використаний для нового промислового виробництва, для повторної валідації в рамках внесення змін до процесів виробництва вже існуючих препаратів або для сприяння постійному поліпшенню.

Постійна верифікація процесу залежить від дотримання принципів і вимог GMP. Фармацевтичні системи якості (*pharmaceutical quality systems – PQS*), як описано в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)»^N, можуть доповнити вимоги GMP. Проте, питання стосовно GMP і фармацевтичних систем якості не слід включати до реєстраційного досьє, оскільки їх оцінювання і робота з ними входять до сфери діяльності інспекторів з GMP (залежно від обставин).

5.3 Комбінований підхід

Може виникнути необхідність на різних стадіях виробничого процесу застосовувати різні підходи: або традиційну валідацію процесу, або постійну верифікацію процесу. В реєстраційному досьє слід чітко зазначити, який підхід до валідації застосовували на кожному етапі виробничого процесу. Вимоги до валідації стосовно розміру серії і кількості серій залежатимуть від обсягу використання постійної верифікації процесу. У разі нестандартних процесів (як визначено у розділі 8 цієї настанови), якщо постійна верифікація процесу не поширюється на критичну(і) операцію(і), до валідації процесу слід застосовувати вимоги, зазначені у п. 5.1 цієї настанови, якщо не обґрунтовано інше.

5.4 Верифікація простору проектних параметрів

Простір проектних параметрів, як правило, розробляють в лабораторному або дослідно-промисловому масштабі. Під час масштабування, як правило, здійснюють процес в промисловому масштабі та проводять його валідацію в конкретній області простору проектних параметрів, визначену як цільовий діапазон або нормальний робочий діапазон (*normal operating range – NOR*). Перехід з однієї області в іншу в межах простору проектних параметрів (тобто зміна нормального робочого діапазону) протягом життєвого циклу препарату може викликати більш високий або невідомий раніше ризик, що не був виявлений в ході

початкового розроблення простору проектних параметрів. З цієї причини і залежно від того, яким чином був встановлений спочатку простір проектних параметрів, а також яким чином був валідований процес, виникатимуть ситуації, коли буде необхідно підтвердити прийнятність простору проектних параметрів і дотримання вимог стосовно всіх показників якості продукції при роботі в новій області простору проектних параметрів. Таку діяльність називають «верифікацією простору проектних параметрів».

Якщо в ході розробки простору проектних параметрів не було доказано, що він не залежить від масштабу виробництва, а процес був валідований із використанням традиційного підходу, то необхідно провести верифікацію простору проектних параметрів, а протокол верифікації слід навести в реєстраційному досьє. Якщо застосовували постійну верифікацію процесу, це може сприяти обґрунтуванню придатності простору проектних параметрів протягом усього життєвого циклу продукції. В такому випадку до реєстраційного досьє слід включити стратегію верифікації простору проектних параметрів як частину стратегії постійної верифікації процесу.

Залежно від зміни та ступеня зміщення в межах простору проектних параметрів (тобто, відхилення від цільового валідованого діапазону / нормального робочого діапазону або нова область в межах простору проектних параметрів з більш високим чи невідомим ризиком) протоколи верифікації можуть містити контроль показників якості та параметрів процесу, що не включені до системи рутинного контролю (наприклад, моніторинг або випробування показників якості чи параметрів процесу, стосовно яких очікується, що вони залежатимуть від масштабу або, в деяких випадках, від обладнання). Немає необхідності проводити верифікацію суцільних областей в межах проектних параметрів або критичних зон. Як правило, слід провести верифікацію більш ніж однієї області в межах простору проектних параметрів, але є прийнятним поетапний підхід з урахуванням необхідності коригування нормального робочого діапазону в межах затвердженого простору проектних параметрів протягом життєвого циклу препарату.

6. Масштабування

Уникаючи повторення тривалих і дорогих випробувань необхідно зібрати інформацію в ході ретельно спланованих досліджень із розробки та оптимізації процесу при його масштабуванні від лабораторного до дослідно-промислового та промислового. Така інформація надає підстави для обґрунтування того, що масштабування може бути досягнуте без втрати якості. Ті частини процесу, що можуть бути критичними при масштабуванні, мають бути зазначені у п. 3.2.P.2.2 та п. 3.2.P.2.3 реєстраційного досьє.

Якщо розміри серій пропонують в певних діапазонах, то слід підтвердити, що зміна розміру серії не матиме негативного впливу на критичні показники якості готової продукції. Якщо не доведено, що процес не залежить від масштабу, або якщо не застосовують постійну верифікацію

процесу, то ті параметри, що зазначені в схемі валідації процесу (див. додаток 1 до цієї настанови), необхідно піддати повторній валідації одразу після подальшого масштабування після реєстрації.

7. Контроль змін після реєстрації

Необхідно мати чітко визначені методики контролю змін, пропорованих для технологічних процесів. Ці методики належать до сфери GMP; як правило, їх не потрібно зазначати в реєстраційному досьє. Дотримання таких методик має дозволяти контролювати плановані зміни та забезпечувати отримання достатніх підтверджувальних даних для доказу того, що переглянутий процес приводить до отримання лікарського препарату бажаної якості і відповідає затвердженій стратегії контролю, а також гарантувати, що всі аспекти ретельно документують і затверджують, у тому числі ті, що потребують дозволу з боку регуляторного уповноваженого органу шляхом внесення змін у реєстраційне досьє.

Слід користуватися документами про внесення змін і доповнень до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, що відносяться до чинного законодавства України стосовно Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів^N.

Примітка. Додатково рекомендується користуватися документом Комісії ЄС щодо внесення змін типу I та типу II (Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures) і документом Commission Regulation (EC) 712/2012/EC стосовно докладної інформації про зміни, у разі яких необхідно внесення змін до реєстраційного досьє.

8. Стандартні/нестандартні способи виробництва

Цей розділ стосується лише процесів, валідацію яких проведено із використанням традиційного підходу. Він не поширюється на процеси, для яких застосовують постійну верифікацію процесу (див. підрозділи 5.1 і 5.2 цієї настанови). Відповідно до підрозділу 5.1 цієї настанови у разі нестандартних препаратів або процесів у реєстраційному досьє слід надати дані з валідації процесу у промисловому масштабі, отримані із застосуванням традиційного підходу до валідації процесу. Цілком можливо, що заявник може надати обґрунтування того, що препарат/процес можна вважати стандартним для конкретного виробника/дільниці з урахуванням ризику для пацієнта у разі невідповідності препарату або процесу. Такі обґрунтування оцінюють на індивідуальній основі, але надана заявником інформація (для кожної виробничої дільниці) має включати:

- досвід роботи із таким самим або дуже подібним препаратом або процесом (кількість зареєстрованих / розміщених на ринку України)^N

препаратів і кількість вироблених серій (в тому числі інформація про масштаб виробництва);

- слід надати назви/номери реєстраційних посвідчень в Україні^N;

- обсяг знань, отриманих на етапі розробки препарату (кількість серій, виготовлених на кожній задіяній виробничій дільниці, та їх масштаб);

- історія дотримання на виробничих дільницях вимог GMP стосовно такого типу процесу. При поданні реєстраційного досьє заявник має чітко вказати (у п. 3.2.Р.3.5 реєстраційного досьє на лікарський препарат для людини), вважає він виробничий процес стандартним або нестандартним, а також надати обґрунтування цього рішення.

Для отримання додаткової інформації про препарати/процеси, що вважаються нестандартними, слід дивитися додаток 2 до цієї настанови.

Додаток 1 (обов'язковий)

СХЕМА ВАЛІДАЦІЇ ПРОЦЕСУ

Традиційна валідація процесу

Якщо в реєстраційному досьє не надані дані з валідації для промислових серій, а також пропонується традиційна валідація процесу відповідно до підрозділу 5.1 цієї настанови, заявник має надати схему валідації процесу, описану нижче. У ній мають бути намічені офіційні дослідження з валідації процесу, що необхідно провести на промислових серіях (кількість серій залежатиме від варіабельності процесу, складності процесу/препарату та досвіду виробника, але необхідними є, як мінімум, 3 послідовні серії). Інформація, отримана при цих дослідженнях, після реєстрації лікарського препарату має бути доступна для перевірки контролюючим уповноваженим органом. Схема валідації процесу має бути надана в реєстраційному досьє; у ній має міститися, як мінімум, така інформація:

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

Після завершення валідації процесу за даною схемою має бути складений доступний для перевірки звіт, що підписаний відповідною уповноваженою на це особою і містить таку інформацію:

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

Якщо отримані результати свідчать про значні відхилення від очікуваних, слід негайно проінформувати регуляторний уповноважений орган.

У таких випадках мають бути запропоновані необхідні коригувальні дії, а на будь-які запропоновані зміни у виробничому процесі слід отримати попереднє схвалення регуляторного органу шляхом внесення змін в реєстраційне досьє.

Постійна верифікація процесу

Якщо передбачають постійну верифікацію процесу (як описано в підрозділі 5.2 цієї настанови), заявник має надати схему постійної верифікації процесу.

В ній має бути описаний моніторинг, що здійснюватиметься стосовно промислових серій. Отримана інформація має бути доступною для перевірки контролюючим компетентним уповноваженим органом. Схема постійної верифікації процесу має бути надана в реєстраційному досьє; вона має містити, по мірі необхідності, таку інформацію стосовно пропонованого моніторингу:

- докладні відомості про контроль on-line, in-line або at-line, включаючи випробовувані параметри, кількість проб, розмір проб і частоту контролю;
- докладні відомості про аналітичні методи (посилання на відповідну частину реєстраційного досьє);
- критерії прийнятності;
- інформація/дані (у тому числі інформація про статистичні моделі та інструменти, за необхідності), використовувані для визначення того, чи підтверджують результати постійної верифікації спроможність процесу і контролю приводити до відтворюваного отримання препарату в промисловому масштабі;
- якщо був розроблений простір проектних параметрів, інформація стосовно того, яким чином пропонований моніторинг вноситиме вклад у верифікацію простору проектних параметрів.

Додаток 2 (обов'язковий)

СТАНДАРТНІ / НЕСТАНДАРТНІ ПРОЦЕСИ

У контексті цієї настанови віднесення процесу до нестандартних визначається природою діючої речовини, природою готового лікарського препарату, самим реальним процесом як таким і досвідом виробника щодо ведення технологічного процесу. Всі біологічні лікарські препарати слід вважати нестандартними.

Препарати або процеси, що можна розглядати як нестандартні, і для яких в реєстраційному досьє слід надавати дані з валідації процесу в промисловому масштабі (якщо не обґрунтовано інше), можна, наприклад, поділити на такі категорії:

- 1) виробництво специфічних лікарських форм;
- 2) впровадження нової технології в традиційний процес;
- 3) (дуже) спеціалізовані процеси з використанням нових технологій або сталий процес, що є складним (як відомо чи передбачається) і, таким чином, потребує особливої уваги;
- 4) нестандартні методи стерилізації.

Крім того, виробничий процес такого типу, що раніше не застосовувався в Україні^N для виробництва лікарських препаратів, також звичайно слід розглядати як нестандартний процес.

1. Специфічні лікарські форми

Наведений нижче перелік тих видів продукції, які можна вважати «специфічними» не є вичерпним та наданий для прикладу:

- дозовані лікарські засоби для інгаляції в легені, наприклад, дозовані інгалятори (*metered dose inhalers – MDI's*), що знаходяться під тиском, та інгалятори із сухими порошками (*dry powder inhalers – DPI's*);
- суспензії, емульсії або інші рідкі стерильні препарати, що є дисперсними системами;
- лікарські препарати з модифікованим вивільненням;
- дозовані лікарські препарати з низьким вмістом діючої речовини ($\leq 2\%$ у складі);
- інші специфічні лікарські форми, наприклад, парентеральні депо-препарати на основі полімерів, що біорозкладаються; ліпосомальні лікарські препарати; міцелярні лікарські препарати; препарати, що містять наночастки.

2. Традиційні процеси виробництва лікарських препаратів із застосуванням нових технологій

Традиційний процес, як правило, ретельно розроблений та затверджений; до традиційних процесів, наприклад, відносять такі операції, як таблетування з використанням вологої грануляції. Однак уведення в такий традиційний процес нової технології, наприклад, нової технології висушування, що зазвичай не використовується у фармацевтичній

промисловості, може привести до необхідності надання даних із валідації в промисловому масштабі, що визначатиметься в кожному конкретному випадку на підставі досліджень на етапі розробки лікарського препарату і процесу.

3. Спеціалізовані процеси або сталий процес, що є складним

- процеси, що включають критичні стадії, такі як ліофілізація або мікрокапсулювання;

- процеси, в яких фізико-хімічні властивості діючої речовини або ключової допоміжної речовини (наприклад, речовини, що ковзає, засобу для нанесення покриття) можуть викликати труднощі при веденні процесу або при масштабуванні, чи створювати проблеми, пов'язані зі стабільністю при виробництві серій більшого розміру;

- процеси в асептичних умовах.

4. Нестандартні методи стерилізації

- стерилізація вологим жаром (парою) в остаточній первинній упаковці з використанням умов, що відрізняються від стандартних фармакопейних умов;

- стерилізація за допомогою випромінювання в остаточній первинній упаковці з використанням поглиненої дози випромінювання менше 25 кГр.

Національний додаток (довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ¹

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5], а позначення – відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [6];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін та доповнень» і «Бібліографія», що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [7]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа ЕМА/СНМР/СVМР/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– документи, на які є посилання в тексті цієї настанови та які частково увійшли до розділу «References» нормативного документа ЕМА/СНМР/СVМР/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], включено до розділу «Нормативні посилання» цієї настанови; інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» і виносках наведено в національному додатку «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що увійшли до розділу «Definitions» документа ЕМА/СНМР/СVМР/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], наведено у розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови за абеткою; при посиланні на інші нормативні документи, що встановлюють терміни та визначення понять, замість

¹ Див. також розділ «Національний вступ».

зазначення категорії та номеру документа дано його порядковий номер у національному додатку «Бібліографія»;

– оскільки ця настанова поширюється на валідацію процесів виробництва лікарських препаратів для людини, до неї не включені положення документа ЕМА/СНМР/СVМР/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» [1], що стосуються валідації процесів виробництва лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також посилання на відповідні директиви та настанови;

– у цій настанові згідно з чинним законодавством України слова «marketing authorisation dossier» («досьє торгової ліцензії»), «dossier» («досьє») та «application» («заява») замінили на слова «реєстраційне досьє» та «заява про державну реєстрацію» відповідно;

– у цій настанові замість посилань на деякі документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

– при посиланні у тексті на будь-який структурний елемент цієї настанови, наприклад, «see section 8» («див. розділ 8») додавали слова «... цієї настанови», тобто «див. розділ 8 цієї настанови»;

– у п. «Резюме» замість посилання на документи (СРМР/QWP/848/96, ЕМЕА/СVМР/598/99) зазначено «Настанова 42-3.5:2004», оскільки ця настанова замінює саме Настанову 42-3.5:2004, що була гармонізована з зазначеними документами СРМР/QWP/848/96 та ЕМЕА/СVМР/598/99. Зазначену настанову включили до розділу «Нормативні посилання» у зв'язку з посиланням на неї в тексті цієї настанови;

– у п. «Резюме» замість посилання на документи ІСН Q8, Q9 і Q10 послалися на гармонізовані з ними настанови МОЗ України: СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)», СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» і СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)» відповідно. Зазначені настанови включили до розділу «Нормативні посилання» у зв'язку з посиланням на них в тексті цієї настанови;

– у розділі 1 «Вступ» замість посилання на документ ІСН Q7 «Note for guidance on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients» послалися на гармонізовану з ним частину 2 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Зазначену настанову включили до розділу «Нормативні посилання» в зв'язку з посиланням на неї в тексті цієї настанови;

– у розділі 1 «Вступ» замість посилання на настанову з фармацевтичної розробки (СРМР/QWP/155/96) і настанову з фармацевтичної розробки (ІСН Q8R2) послалися на гармонізовані з ними настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)»

відповідно. Зазначені настанови включили до розділу «Нормативні посилання» в зв'язку з посиланням на них в тексті цієї настанови;

– у розділі 1 «Вступ» виключено наступний текст: «У разі лікарських засобів для застосування у ветеринарії можна користуватися рекомендаціями, передбаченими у настанові з фармацевтичної розробки лікарських засобів для застосування у ветеринарії (ЕМЕА/CVMP/315/98), разом з цією настановою. Хоча документ ІСН Q8 не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії, викладені у ньому принципи можуть бути застосовані до лікарських засобів для застосування у ветеринарії; заявник має вибрати, чи застосувати вдосконалений підхід до фармацевтичної розробки та валідації процесів», оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– розділ 2 «Score» («Сфера застосування») названо «Пояснення щодо сфери застосування», оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 включено розділ з назвою «Сфера застосування», що не може дублювати повністю розділ 2;

– в першому абзаці розділу 2 «Пояснення щодо сфери застосування» виключено слова «... та для застосування у ветеринарії», оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– в першому абзаці розділу 2 «Пояснення щодо сфери застосування» при посиланні на документ ІСН Q11 додатково зроблено виноску: «Рекомендується додатково користуватися настановою ІСН Q11 (див. розділ «Нормативні посилання») до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа»;

– в останньому абзаці розділу 2 «Пояснення щодо сфери застосування» вилучено посилання на документ ЕМЕА/CVMP/315/98 «Note for guidance on development for veterinary medicinal products», оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії, а замість посилання на документ ІСН Q8R2 та настанову з GMP (Annex 15) послалися на гармонізовані з ними документи: Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» та додаток 15 до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» відповідно. Зазначені настанови включили до розділу «Нормативні посилання» у зв'язку з посиланням на них в тексті цієї настанови;

– в розділі 3 «Правова основа» вилучено посилання на Директиву 2001/82/ЕС, що стосується лікарських препаратів для ветеринарії, а також посилання на п. 4 розділу «Вступ та загальні принципи» додатка І до Директиви 2001/83/ЕС з поправками. Замість цього додатково зазначили, що положення цієї настанови є рекомендаціями, але згідно з чинним законодавством України стосовно Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів при формуванні реєстраційних досьє заявники повинні брати до уваги наукові настанови з питань якості, безпеки

та ефективності лікарських засобів для людини, а також інші настанови з фармації, прийняті Міністерством охорони здоров'я України, зокрема, цю настанову; у виносці зазначили: «Аналогічне положення викладено в Директиві 2001/83/ЕС (Annex I, розділ «Introduction and general principles», п. 4) (див. [8] в національному додатку «Бібліографія»);»;

– в першому абзаці розділу 4 «Загальні принципи» замість посилання на Настанову з GMP зазначили Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»;

– у першому абзаці п. 5.1 вилучено виноску: «У разі ветеринарних лікарських засобів може бути обґрунтований мінімальний розмір серії менший, ніж 100 000 одиниць», оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– у першому абзаці п. 5.1 частину речення «... in Module 3 and the Quality Overall Summary ...» перекладено українською мовою таким чином: «В модулі 3 «Якість» і в модулі 2.3 «Загальне резюме з якості» реєстраційного досьє ...», тобто додатково зазначено назву модуля 3, категорію та номер структурного елемента «Загальне резюме з якості», а також указано, що це – структурні елементи реєстраційного досьє;

– у першому абзаці п. 5.1 у реченні «В модулі 3 «Якість» і в модулі 2.3 «Загальне резюме з якості» реєстраційного досьє у разі лікарських препаратів для людини або в частині 2.B і в пунктах «Фармацевтичні характеристики» і «Критичне резюме» у разі лікарських засобів для застосування у ветеринарії слід надати обґрунтування обраної схеми валідації процесу» вилучено частину речення «...або в частині 2.B і в пунктах «Фармацевтичні характеристики» і «Критичне резюме» у разі лікарських засобів для застосування у ветеринарії ...», оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– у першому абзаці п. 5.2 замість посилання на документ ІСН Q8 послалися на гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)»;

– в останньому абзаці п. 5.2 замість посилання на документ ІСН Q10 послалися на гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)»;

– у першому абзаці розділу 6 «Масштабування» виключено зазначення частин реєстраційного досьє лікарських засобів для застосування у ветеринарії: (Veterinary Part 2.A.4) та (Veterinary Part 2.B), оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– в останньому абзаці розділу 7 додатково зазначено: «Слід користуватися документами про внесення змін і доповнень до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, що відносяться до чинного законодавства України стосовно Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів^N», що відповідає чинному

законодавству України, а положення документів про внесення змін і доповнень аналогічні вимогам відповідних документів ЄС. Посилання на документи ЄС стосовно змін у реєстраційному досьє винесено у примітку, де зазначено, що додатково рекомендується користуватися цими документами;

– у розділі 8 скорочення «EU/EEA» («Європейський Союз/Європейська економічна зона») замінено на «Україна», слова «marketing authorisation numbers» («номери торгових ліцензій») – на «номери реєстраційних посвідчень», слова «in the relevant EU/EEA member state» («у відповідній державі EU/EEA») – на «в Україні»;

– у розділі 8 виключено вказівку «in section 2.B of the dossier for veterinary medicines» («в розділі 2.B досьє для ветеринарної медицини»), оскільки ця настанова не розповсюджується на лікарські засоби для застосування у ветеринарії;

– у додатку 2 скорочення «EU» («Європейський Союз») замінено на «Україна».

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. – Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.
2. Настанова 42-3.5:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – VI + 12 с.
3. CPMP/QWP/848/96 and EMEA/CVMP/598/99. – Note for Guidance on Process Validation. – London, 1 March 2001.
4. CPMP/QWP/2054/03 and EMEA/CVMP/395/03. – Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Non-Standard Processes. – London, 10 August 2004.
5. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 91 с.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005. – 14 с.
7. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 32 с.
8. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
9. EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8). – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development, June 2009.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпрудников та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 28 с.
11. EMA/INS/GMP/79766/2011. – Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 22 с.
13. EMA/INS/GMP/79818/2011. – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.

14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 18 с.

Ключові слова: валідація процесу, життєвий цикл, контроль змін, критичний параметр процесу, критичний показник якості, постійна верифікація процесу, поточна верифікація процесу.