



Republica Moldova

AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE

ORDIN Nr. OAMDM24/2013
din 04.04.2013

cu privire la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman

Publicat : 19.04.2013 în MONITORUL OFICIAL Nr. 83-90 art. 432 Data intrării în vigoare

În temeiul art. 18 al Legii nr. 1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1998, nr. 52-53, art. 368), cu modificările și completările ulterioare, Hotărârii Parlamentului Republicii Moldova nr. 1352-XV din 3 octombrie 2002 cu privire la aprobarea Politicii de stat în domeniul medicamentului (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2002, nr. 149-150), Foii de parcurs a Agenției Medicamentului pentru anii 2012-2014: Reformarea sistemului de reglementate în domeniile medicamentului și dispozitivelor medicale aprobate prin Dispoziția Guvernului nr. 28-d din 11 aprilie 2012, Hotărârea Guvernului nr. 71 din 23 ianuarie 2013 cu privire la aprobarea Regulamentului, structurii și efectivului-limită ale Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Ordinului Ministerului Sănătății Republicii Moldova nr. 309 din 26 martie 2013 cu privire la aprobarea Regulilor de bună practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman, precum și în scopul asigurării calității, eficacității și inofensivității medicamentelor fabricate în Republica Moldova,

ORDON:

1. A aproba Ghidul privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman (anexa).
2. Producătorii de medicamente din Republica Moldova vor utiliza prezentul Ghid în scopul implementării Regulilor de bună practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman.
3. Prezentul ordin intră în vigoare din data publicării în Monitorul Oficial al Republicii Moldova.
4. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Inspectoratului farmaceutic și dispozitivelor medicale.

DIRECTORUL GENERAL

AL AGENȚIEI MEDICAMENTULUI

ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE Alexandru COMAN

Nr. 24. Chișinău, 4 aprilie 2013.

Anexă

la Ordinul Agenției Medicamentului și

GHID

privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP)

de uz uman

Prezentul Ghid privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman creează cadrul necesar aplicării Regulilor care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană, Volumul 4 „Buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman și veterinar, orientări”, expuse în Directiva Comisiei Europene 2003/94/CE din 08 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind Buna practică de fabricație (în continuare BPF) cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene (JO) nr. L 262, 14/10/2003 p. 22 - 26.

PARTEA I. CERINȚE DE BAZĂ PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE

Capitolul I. Dispoziții generale

Secțiunea 1. Domeniu de aplicare

1. Prezentul Ghid privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman (în continuare - Ghid) stabilește cerințele către fabricarea și controlul calității medicamentelor pentru uz uman.
2. Ghidul se aplică de către întreprinderile farmaceutice producătoare de medicamente, la fabricarea produselor medicamentoase și stabilesc cerințe unice către fabricarea și controlul calității, totodată se descriu cerințe speciale către condițiile de producție ale formelor medicamentoase (anexele 1-17).

Secțiunea 2. Noțiuni generale

3. În sensul prezentului Ghid se utilizează următoarele noțiuni:

1) Agenți biologici (biological agent): microorganisme, inclusiv cele obținute prin inginerie genetică, culturi celulare și endoparaziți, patogene sau nepatogene.

2) Ambalare (packaging): toate operațiile, incluzând umplerea și etichetarea, pe care le suportă un produs vrac pentru a deveni un produs finit.

Umplerea sterilă nu trebuie privită ca parte a ambalării, produsul vrac fiind umplut în recipiente primare, dar nu în ambalaj final.

3) Bancă de celule (cell bank).

a) Sistem de bancă de celule: Un sistem prin care loturi succesive dintr-un produs sunt fabricate prin cultivare în celule derivate din aceeași bancă de celule „mamă”. Pentru obținerea unei bănci de celule „de lucru” se folosește un număr de flacoane cu celule din banca de celule „mamă”. Sistemul de bancă de celule este validat pentru un nivel de trecere sau ca număr de dublări de populație superior celui obținut în timpul producției curente.

- b) Banca de celule „mamă”: O cultură de celule (caracterizată complet) divizată în flacoane în cursul unei singure operații, procesată împreună astfel încât să se asigure omogenitatea și păstrată în condiții care să garanteze stabilitatea. De obicei, o bancă de celule „mamă” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.
- c) Banca de celule „de lucru”: O cultură de celule obținută din banca de celule „mamă” și destinată pregătirii producției de culturi de celule. De obicei, băncile de celule „de lucru” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.
- 4) Bilanț comparativ (reconciliation): O comparație făcută, ținând cont de variațiile normale, între cantitatea de produs sau materiale teoretică și cea produsă sau utilizată în mod real.
- 5) Biogenerator (biogenerator): un sistem închis, cum ar fi un fermentator, în care se introduc agenți biologici împreună cu alte materiale pentru a permite multiplicarea sau producerea de alte substanțe, prin reacție cu alte materiale. Biogeneratoarele au în general sisteme de reglare, control, conectare, adăugare și îndepărtare de materiale.
- 6) Butelie (cylinder): recipient destinat păstrării gazelor sub presiune ridicată, transportabil, cu o capacitate pentru apă care să nu depășească 150 litri. În acest document atunci când se folosește cuvântul butelie, se înțelege, atunci când este cazul, grup de butelii.
- 7) Calibrare (calibration): set de operații care stabilește, în condiții specifice, relația dintre valorile indicate de către un instrument sau un sistem de măsură sau valorile reprezentate printr-o măsură materială și valorile corespunzătoare cunoscute ale unui standard de referință.
- 8) Calificare (qualification): acțiunea prin care se demonstrează că echipamentul sau sistemele auxiliare sunt instalate corect, funcționează corect și conduce, în mod real la rezultatele așteptate. Calificarea face parte din validare, dar numai etapele de calificare individuale nu constituie validarea procesului.
- 9) Carantină (quarantine): statutul materiilor prime sau materialelor de ambalare, produselor intermediare, vrac sau finite, separate fizic sau prin alte mijloace eficiente, în așteptarea unei decizii asupra eliberării sau respingerii lor.
- 10) Contaminare încrucișată (cross contamination): contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau produs.
- 11) Control în proces sau controlul procesului (in-process control or process control): controlul efectuat în cursul fabricației în vederea monitorizării și, dacă este necesar, a ajustării procesului, pentru a se asigura că produsul intermediar sau Ingredientele Farmaceutice Active (în continuare IFA) este conform specificațiilor de calitate. Controlul mediului înconjurător sau echipamentului poate fi considerat, de asemenea, un element al controlului în proces.
- 12) Cultură de celule (cell culture): rezultă din creșterea „in vitro” a celulelor izolate din organisme pluricelulare.
- 13) Dispozitiv de umplere simultană (manifold): echipament sau aparat proiectat pentru a permite umplerea simultană de la aceeași sursă a unuia sau mai multor recipiente pentru gaz.
- 14) Dosar de autorizare (înregistrare) (registration dossier): set de documente și materiale cu structură prestabilită, prezentat spre aprobare împreună cu cererea de înregistrare pentru produsul medicamentos și aprobat în procesul înregistrării.

15) Fabricant (manufacturer): posesorul unei autorizații de fabricație (de producție industrială) a medicamentelor.

Întreprinderea ce înfăptuiește măcar una dintre etapele procesului tehnologic, se va considera fabricant de produse medicamentoase.

16) Fabricație (manufacture): toate operațiile privind achiziționarea și recepția de materiale și produse, producerea, ambalarea, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberarea, depozitarea, distribuția produselor medicamentoase sau IFA, precum și controalele asociate.

17) Infectat (infected): contaminat cu agenți biologici externi și deci, capabil să răspândească o infecție.

18) Izolare (containment): acțiunea de izolare a unui agent biologic sau a altei entități într-un spațiu bine definit.

a) Izolare primară (primary containment): sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul imediat învecinat lucrului. Aceasta presupune folosirea unor recipiente închise sau camere biologice sigure împreună cu proceduri de operare sigure.

b) Izolare secundară (secondary containment): Sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul extern sau în alte zone de lucru. Aceasta presupune folosirea unor încăperi cu sisteme de tratare a aerului proiectate special, existența de sas-uri și/ sau sterilizatoare pentru scoaterea materialelor și proceduri de operare sigure. În multe situații acest sistem poate contribui la creșterea eficienței izolării primare.

19) Înregistrări (record): documente ce trebuie să refacă istoricul fiecărei serii de produs, incluzând și distribuția acestuia, precum și toate celelalte circumstanțe relevante care influențează calitatea produsului finit.

20) Limită de acțiune (action limits): criteriu stabilit care, dacă este depășit, necesită acțiuni de urmărire și corectare imediate.

21) Limită de alertă: criteriu stabilit care alertează în ceea ce privește potențiala deviere de la condițiile normale, care nu necesită acțiuni corective, dar care necesită investigații de urmărire.

22) Lot de sămânță (seed lot)

a) Sistem de lot de sămânță (seed lot system): Un sistem prin care serii succesive de produs derivă din același lot de sămânță „mamă”, aflat la un anumit nivel de pasaj. În producția curentă, lotul de sămânță „de lucru” se prepară din lotul de sămânță „mamă”. Produsul final este provenit din lotul de sămânță „de lucru” și nu a trecut printr-un număr mai mare de pasaje din lotul de sămânță „mamă” decât vaccinul care, în studiile clinice, s-a dovedit satisfăcător din punct de vedere al eficacității și al siguranței. Originea și istoricul pasajului lotului de sămânță „mamă” și al lotului de sămânță „de lucru” sunt înregistrate.

b) Lot de sămânță „mamă” (master seed lot): O cultură de microorganisme distribuită dintr-un singur vrac în recipient, în cadrul unei singure operațiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea, să se prevină contaminarea și să se asigure stabilitatea. Un lot de sămânță „mamă” în formă lichidă este păstrat de obicei la temperaturi de minus 70°C sau mai scăzute. Lotul de sămânță „mamă” liofilizat se păstrează la temperatura cunoscută care să-i asigure stabilitatea.

c) Lot de sămânță „de lucru” (working seed lot): O cultură de microorganisme obținută din lotul de

sămînță „mamă” destinată utilizării în producție. Loturile de sămînță „de lucru” sunt divizate în recipiente și păstrate în condiții identice cu loturile de sămînță „mamă”.

23) Material de ambalare (packaging material): Orice material utilizat în ambalarea unui medicament sau IFA, excluzînd ambalajul exterior destinat transportului sau expediției. Materialele de ambalare sunt primare și secundare după cum intră sau nu în contact direct cu medicamentul.

24) Materie primă (starting material): orice substanță utilizată în fabricația unui medicament; produs intermediar al IFA sau al unui IFA, excluzînd materialele de ambalare.

25) Materie primă vegetală (crude plant, vegetable drug): plantă medicinală proaspătă sau uscată sau părți din aceasta.

26) Medicament de origine vegetală (herbal medicinal product): produse medicamentoase care conțin ca substanțe active material exclusiv vegetal și/ sau preparate vegetale.

27) Medicament radiofarmaceutic (radiopharmaceutical): Orice medicament care, atunci cînd este gata de folosire, conține incorporați, în scopuri medicale unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi).

28) Număr de serie (sau Număr de lot) (batch number or lot number): o combinație caracteristică de cifre și/sau litere care identifică în mod specific o serie (lot).

29) Organism exotic (exotic organism): un agent biologic generator al unei boli inexistente într-o țară sau zonă geografică sau al unei boli pentru care s-au inițiat măsuri profilactice sau un program de eradicare în acea țară sau zonă geografică.

30) Plantă medicinală (medicinal plant): plantă întregă sau părți ale acesteia care sunt utilizate în scopuri farmaceutice.

31) Proceduri (procedures): descrierea operațiilor care trebuie efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care trebuie aplicate și care sunt direct sau indirect legate de fabricația unui produs intermediar al IFA, a unui IFA sau medicament.

32) Proces tehnologic (production): Toate operațiile implicate în prepararea unui medicament de la recepția materialelor trecînd prin procesare și ambalare pînă la obținerea produsului finit.

33) Produs finit (finished product): Un medicament care a trecut prin toate etapele de producție incluzînd ambalarea în recipientul său final.

34) Produs intermediar (intermediate product): Un material parțial procesat care trebuie să treacă prin alte etape de fabricație înainte de a deveni un produs vrac.

35) Produs vrac (bulk product): Orice produs care a trecut prin toate etapele de fabricație cu excepția ambalării finale.

36) Recipient cryogenic (cryogenic vessel): un recipient destinat să conțină gaz lichefiat la temperatură extrem de scăzută.

37) Reconciliere (reconciliation): O comparație făcută, ținînd cont de variațiile normale, între cantitatea de produs sau materiale teoretică și cea produsă sau utilizată în mod real.

38) Recuperare (recovery): Introducerea, într-o altă serie și la un stadiu definit al fabricației, a unei

serii precedente, în totalitate sau în parte, de calitatea cerută.

39) Reprocesare (reprocessing): Prelucrarea repetată a unei serii de produs întreagă sau parțială, de o calitate necorespunzătoare de la o anumită etapă de producție, prin una sau mai multe operații suplimentare, astfel încât calitatea sa să poată fi considerată corespunzătoare.

40) Returnare (return): restituirea la producător sau distribuitor a unui medicament, care poate prezenta sau nu o neconformitate de calitate.

41) Sas (air-lock): Un spațiu închis, cu două sau mai multe uși, care este interpus între două sau mai multe camere, de exemplu de diferite clase de curățenie, cu scopul de a controla fluxul de aer între acele camere când trebuie să se intre. Un sas este proiectat și utilizat fie pentru personal, fie pentru produse.

42) Serie sau lot (batch or lot): Cantitate definită dintr-o materie primă, material de ambalare sau produs procesat într-un singur proces sau serie de procese, astfel încât să poată fi considerată omogenă.

Pentru realizarea anumitor etape de fabricație, poate fi necesară divizarea unei serii într-un număr de subserii, care ulterior sunt reunite, pentru a forma o serie finală omogenă. În cazul unei fabricații continue, seria trebuie să corespundă unei fracțiuni definite de producție, caracterizată prin omogenitatea ei scontată.

Serie în contextul controlului medicamentului finit: o entitate care cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice, care sunt fabricate din aceeași cantitate inițială de material și care au suferit aceleași serii de operații de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de fabricație continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată.

43) Sistem (system): Un model reglementat de activități și tehnici care interacționează și care sunt unite pentru a forma un întreg organizat.

44) Sistem computerizat (computerized system): Un proces sau o operație integrată într-un sistem de calculatoare.

45) Sistem de calculatoare (computer system): Un grup de componente de hardware și software-ul asociat, proiectat și asamblat pentru a executa o funcțiune sau un grup de funcțiuni specifice, care includ: introducerea de date, prelucrarea electronică și furnizarea informației destinată a fi utilizată fie pentru raportare, fie pentru control automat.

46) Specificație (specification): O listă de teste, referințe la proceduri analitice, precum și criteriile de acceptare adecvate, care prezintă limite numerice, intervale, sau alte criterii pentru testele descrise. Specificația descrie criteriile, care trebuie să le satisfacă o substanță medicamentoasă sau un produs medicamentos, pentru ca acesta să fie considerat acceptabil scopului prevăzut. "Conformitatea cu specificația" semnifică, că substanța medicamentoasă și/sau produsul medicamentos se va încadra în criteriile de acceptare menționate în cazul, când este supus testelor în conformitate cu procedurile analitice listate.

47) Sterilitate (sterility): Stare caracterizată prin absența organismelor vii. Condițiile testelor de sterilitate sunt prevăzute în Farmacopeea Europeană.

48) Umplere cu mediu (media fill): metodă de evaluare a unui proces aseptice utilizând un mediu de creștere microbiană. (Umplerile cu mediu sunt sinonime cu: umplerile de produs simulate(simulated products fills), umplerile cu bulion (broth fills), etc.).

49) Validare (validation): Acțiunea prin care se dovedește, în concordanță cu principiile de Bună practică de fabricație, că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem vor produce în mod constant un rezultat care să îndeplinească criteriile de acceptabilitate predefinite (vezi de asemenea calificare).

50) Zonă controlată (controlled area): O zonă construită și utilizată astfel încât să permită controlul introducerii unei posibile contaminări (poate fi adecvată o alimentare cu aer din clasa D), și al consecințelor unei eliberări accidentale a unor organisme vii. Nivelul controlului exercitat trebuie să reflecte natura organismului utilizat în proces. O condiție minimă este ca o astfel de zonă să fie menținută la o presiune negativă față de cea a mediului extern imediat și să permită o îndepărtare eficientă a cantităților mici de contaminanți purtați de aer.

51) Zonă curată (clean area): O zonă cu control definit al mediului sub aspectul numărului de particule și al contaminării microbiene, construită și utilizată astfel încât să reducă introducerea, generarea și reținerea contaminanților în interiorul zonei. Gradele diferite de control al mediului sunt definite în anexa 1 la Ghid „Fabricația produselor medicamentoase sterile.

52) Zonă curată/izolată (clean/contained area): O zonă construită și utilizată astfel încât să îndeplinească, în același timp, condițiile de zonă curată și izolată.

53) Zonă izolată (contained area): O zonă construită și utilizată astfel încât (echipată cu sistem de tratare și filtrare a aerului) să prevină contaminarea mediului extern cu agenți biologici din interiorul zonei.

Capitolul II. Managementul calității

Secțiunea 1. Principiu

4. Posesorul unei autorizații de fabricație trebuie să fabrice produse medicamentoase care să corespundă scopului pentru care au fost concepute, să fie în conformitate cu Certificatul de înregistrare a medicamentului conform Legii cu privire la activitatea farmaceutică nr. 1456-XII din 25 mai 1993 (în continuare Certificat de înregistrare), și să nu expună pacienții nici unui risc datorat deficiențelor privind siguranța, calitatea și eficacitatea acestora. Realizarea acestui obiectiv al calității angajează responsabilitatea conducerii și necesită participarea și implicarea personalului din toate departamentele și de la toate nivelurile unității de producție, precum și a furnizorilor și distribuitorilor.

5. Pentru a atinge în mod sigur acest obiectiv privind calitatea, unitatea de fabricație trebuie să posede un sistem de Asigurare a calității (AC) corect conceput și pus în practică, care include conceptele referitoare la BPF, Controlul calității (CC) și Managementul riscului în domeniul calității.

6. Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă, iar eficacitatea sa trebuie monitorizată. Toate componentele sistemului de AC trebuie să aibă resurse adecvate, personal competent, localuri, echipamente și facilități corespunzătoare și suficiente.

7. Conceptele de bază referitoare la AC, BPF și CC și Managementul riscului în domeniul calității se interconstruiesc. Acestea sunt descrise pentru a evidenția relațiile dintre ele și importanța lor fundamentală în fabricația și controlul medicamentelor.

Secțiunea 2. Asigurarea Calității

8. Asigurarea calității este un concept larg care cuprinde toate subiectele care, individual sau colectiv, pot influența calitatea unui produs; reprezintă un ansamblu de măsuri care urmăresc

obținerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au fost concepute. Asigurarea calității încorporează BPF și alți factori care nu fac obiectul prezentului Ghid.

9. Sistemul de Asigurare a calității corespunzător fabricației medicamentelor trebuie să asigure următoarele:

- 1) conceperea și producerea medicamentelor în conformitate cu cerințele Ghidului;
- 2) descrierea clară a operațiilor de producție și control și respectarea Ghidului;
- 3) definirea clară a responsabilităților manageriale;
- 4) existența unor prevederi privind fabricarea, aprovizionarea și folosirea materiilor prime și materialelor de ambalare corecte;
- 5) efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor în proces și a tuturor validărilor;
- 6) fabricarea și controlul produselor finite în conformitate cu procedurile stabilite;
- 7) interdicția vânzării sau distribuirii medicamentelor înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producție a fost fabricată și controlată conform cerințelor Certificatului de înregistrare și conform oricăror alte reglementări referitoare la producția, controlul și eliberarea medicamentelor;
- 8) luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea și manipularea ulterioară a medicamentelor să se realizeze în condiții care să asigure menținerea calității acestora pe perioada de valabilitate;
- 9) existența unei proceduri de autoinspecție și/sau audit de calitate, de către persoanele licențiate, care evaluează în mod regulat aplicarea și eficacitatea sistemului de AC.

Secțiunea 3. Buna practică de fabricație pentru medicamente

10. Buna practică de fabricație, este acea parte a sistemului de AC, care garantează că produsele sunt fabricate și controlate în mod consecvent după standarde de calitate adecvate utilizării lor și conform cerințelor Certificatului de înregistrare sau ale specificației produsului.

11. BPF se aplică atât producției cât și controlului calității. Cerințele fundamentale ale BPF sunt următoarele:

- 1) definirea clară a proceselor de fabricație și revizuirea lor sistematică în acord cu experiența dobândită, astfel încât acestea să poată asigura fabricarea în mod consecvent a medicamentelor de calitate cerută și care să corespundă specificațiilor lor;
- 2) validarea etapelor critice ale procesului de fabricație și a schimbărilor semnificative ale acestuia;
- 3) asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF și anume:
 - a) personal calificat și instruit în mod corespunzător;
 - b) localuri și spații adecvate;
 - c) echipamente și întreținere corespunzătoare;

- d) materiale, recipiente și etichete corespunzătoare;
 - e) proceduri și instrucțiuni aprobate;
 - f) depozitarea și transportul corespunzătoare.
- 4) redactarea clară și fără ambiguități a instrucțiunilor și procedurilor, aplicabile în mod specific facilităților respective;
 - 5) instruirea operatorilor pentru respectarea procedurilor;
 - 6) înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricație, evidențiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a procedurilor și instrucțiunilor, astfel încât produsul obținut să corespundă calitativ și cantitativ specificațiilor; orice deviație semnificativă trebuie înregistrată și investigată;
 - 7) documentele de fabricație și de distribuție trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate într-o formă completă și ușor accesibilă;
 - 8) distribuția (angro) medicamentelor în condiții care să micșoreze riscul privind calitatea lor;
 - 9) existența unui sistem de retragere a oricărei serii de produs, de la vânzare sau distribuție;
 - 10) examinarea reclamațiilor privind medicamentele comercializate, investigarea cauzelor neconformităților de calitate și luarea măsurilor adecvate, atât în ceea ce privește produsul necorespunzător reclamat, cât și pentru prevenirea repetării neconformității.

Secțiunea 4. Controlul calității

12. Controlul calității este acea parte din BPF care se ocupă de prelevarea probelor, specificații, testare și de procedurile de organizare, documentare și eliberare care garantează că testele necesare și relevante au fost efectuate, că materialele nu sunt eliberate spre folosire și produsele finite nu sunt eliberate spre vânzare sau distribuție pînă cînd calitatea lor nu a fost declarată ca fiind corespunzătoare.

13. Cerințele fundamentale pentru controlul calității sunt:

- 1) existența facilităților adecvate, a unui personal instruit și a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, verificarea și testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și, unde este cazul, pentru monitorizarea condițiilor de mediu, conform BPF;
- 2) prelevarea de către personalul departamentului de control al calității, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite;
- 3) validarea metodelor de testare;
- 4) înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a operațiilor de prelevare, verificare și testare; orice deviație trebuie înregistrată și investigată complet;
- 5) respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative de materii prime înscrise în Certificatul de înregistrare; produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect

ambalate și etichetate;

6) păstrarea înregistrării rezultatelor testării materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie să se facă în conformitate cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului necesită parcurgerea și evaluarea documentelor de fabricație, precum și evaluarea deviațiilor de la procedurile stabilite;

7) interdicția vânzării sau distribuirii seriilor de medicamente înainte ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu Certificatul de înregistrare;

8) obligativitatea păstrării probelor de referință, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele finite, care să permită o examinare ulterioară, dacă este necesar; probele de referință din produsul finit se păstrează în ambalajul final, cu excepția situației când ambalajele sunt deosebit de mari.

Secțiunea 5. Analiza calității produsului

14. Trebuie să se efectueze, periodic, analiza calității tuturor produselor autorizate, inclusiv a produselor destinate numai exportului, în scopul verificării consistenței procesului existent, corectitudinii specificațiilor curente, atât pentru materiile prime cât și pentru produsul finit, pentru a sesiza orice tendință și pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire a produsului și procesului.

15. Astfel de analize trebuie, în mod obișnuit, să fie efectuate și documentate anual, ținând cont de evaluările anterioare și trebuie să includă:

1) o evaluare a materiilor prime și materialelor de ambalare folosite în fabricația produsului, în special în cazul celor care provin din surse noi;

2) o evaluare a rezultatelor controalelor critice, în proces și ale produsului finit;

3) o evaluare a tuturor seriilor care nu s-au încadrat în limitele specificației și a investigațiilor lor;

4) o evaluare a tuturor deviațiilor sau neconformităților semnificative, a investigațiilor lor și a eficacității rezultatelor acțiunilor corective și preventive întreprinse;

5) o evaluare a tuturor schimbărilor survenite în procese sau în metodele analitice;

6) o evaluare a variațiilor la Certificatul de înregistrare propuse/aprobate/refuzate, inclusiv a celor din dosarele pentru alte țări (numai pentru export);

7) o evaluare a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității și a oricăror tendințe negative;

8) o evaluare a tuturor produselor returnate, retrase și a reclamațiilor datorate neconformităților de calitate, precum și a investigațiilor efectuate la momentul respectiv;

9) o evaluare a justeții oricărei acțiuni corective întreprinse privind procesul sau echipamentele folosite pentru produsul anterior;

10) o evaluare a angajamentelor postautorizare, în cazul noilor Certificate de înregistrare și variații;

11) statutul calificărilor echipamentelor și utilităților relevante, de ex. încălzire, ventilație, aer condiționat (IVAC), apă, gaze comprimate, etc.

12) o evaluare a contractelor/acordurilor tehnice, pentru a garanta că acestea sunt actualizate.

16. Fabricantul și deținătorul Certificatului de înregistrare, dacă acesta este diferit, trebuie să evalueze rezultatele acestei analize și să decidă dacă sunt necesare acțiuni corective, preventive sau revalidări. Acțiunile corective trebuie justificate documentat. Acțiunile corective și preventive decise trebuie implementate într-o manieră oportună și eficientă. Trebuie să existe proceduri pentru efectuarea și verificarea continuă a acestor acțiuni, iar eficacitatea lor se verifică în timpul autoinspecțiilor. Analiza calității poate fi grupată pentru tipuri de produse, de exemplu: forme solide dozate, forme lichide dozate, produse sterile etc. atunci când se justifică științific.

17. În cazul în care deținătorul Certificatului de înregistrare nu este fabricantul, trebuie să existe un contract/acord tehnic între diferitele părți care să definească responsabilitățile fiecăruia în ceea ce privește analiza calității. Persoana calificată responsabilă cu certificarea finală a seriei, împreună cu deținătorul Certificatului de înregistrare, trebuie să se asigure că analiza calității se efectuează într-o manieră potrivită și că este corectă.

Secțiunea 6. Managementul riscului în domeniul calității

18. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și trecerea în revistă a riscurilor asupra calității medicamentului. Se poate aplica atât prospectiv cât și retrospectiv.

19. Sistemul de management al riscului în domeniul calității trebuie să asigure că:

1) evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoștințe științifice, pe experiența acumulată referitoare la proces și, în cele din urmă, conduce la protecția pacientului;

2) nivelul de efort, caracterul oficial și documentarea procesului de management al riscului în domeniul calității este proporțional cu nivelul riscului.

Capitolul III. Personalul.

Secțiunea 1. Principiu

20. Stabilirea și menținerea unui sistem satisfăcător de Asigurare a calității și fabricația corectă a produselor medicamentoase se bazează pe personal. În unitatea de producție trebuie să existe personal suficient calificat corespunzător, pentru a îndeplini toate sarcinile care sunt responsabilitatea fabricantului. Responsabilitățile individuale trebuie să fie clar cuprinse în fișa postului, care este parte integrantă a contractului de muncă (și trebuie să fie însușite de fiecare persoană). Întregul personal trebuie să-și însușească principiile BPF specifice locului de muncă și să beneficieze atât de o instruire inițială, cât și de o instruire continuă, care să cuprindă și regulile de igienă corespunzătoare activității efectuate.

Secțiunea 2. Generalități

21. Fabricantul trebuie să dispună de personal în număr suficient, cu calificarea și experiența practică necesare. Trebuie stabilite responsabilități individuale care să fie limitate, astfel încât să nu fie prezente nici un risc pentru calitate.

22. Fiecare fabricant trebuie să aibă stabilită organigrama unității de fabricație. Membrii personalului din posturile cheie trebuie să aibă responsabilități specifice, detaliate, înscrise în fișa postului și autoritatea necesară pentru a-și putea exercita responsabilitățile. Responsabilitățile acestora vor fi delegate unor înlocuitori desemnați, cu un nivel de calificare capabil să asigure îndeplinirea prezentului Ghid. Nu trebuie să existe lipsuri sau suprapuneri nejustificate în responsabilitățile personalului care se ocupă cu aplicarea BPF.

Secțiunea 3. Personal Cheie

23. Personalul Cheie include Șeful(șefii) Producției, șeful Controlului Calității și Persoana Calificată, care trebuie să fie ocupate de personal cu normă întreagă. Șefii Producției și Controlului calității trebuie să fie independenți unul față de celălalt. În unitățile mari mai poate fi necesar să se delege anumite funcții citate la punctele 26, 27 și 28.

24. Persoana calificată este persoana cu instruire superioară universitară în domeniul farmaciei, care a acumulat o experiență practică de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități de analiză calitativă a medicamentelor și de analiză cantitativă a substanțelor active, precum și în activități de testare și control necesare pentru asigurarea calității medicamentelor, abilitată cu funcția de a lua decizia de acceptare spre fabricație a seriilor de materie primă importate și de eliberare a seriei de produs.

25. Sarcinile Persoanei/persoanelor Calificate sunt următoarele:

1) Pentru medicamentele fabricate în Republica Moldova, o Persoană Calificată trebuie să asigure că fiecare serie a fost fabricată și testată/verificată în acord cu Ghidul și Certificatul de înregistrare.

2) Pentru medicamentele fabricate în afara Republicii Moldova, o Persoană Calificată trebuie să asigure că fiecare serie importată a fost supusă în Republica Moldova unei testări complete conform specificației produsului, care este parte integră a dosarului de înregistrare.

3) O Persoană Calificată trebuie să certifice într-un registru sau document echivalent, pe măsură ce operațiile sunt efectuate și înainte de orice eliberare, că fiecare serie de produs este fabricată în acord cu Certificatul de înregistrare și Ghidul.

Persoanele responsabile cu aceste sarcini trebuie să îndeplinească cerințele de calificare (pct. 24) și trebuie să fie permanent și continuu la dispoziția deținătorului autorizației de fabricație pentru ași îndeplini responsabilitățile. La necesitate responsabilitățile sale vor fi delegate, dar numai unei alte Persoane Calificate.

26. Șeful Producției are următoarele responsabilități:

1) să garanteze că produsele sunt fabricate și depozitate în concordanță cu documentația adecvată în vederea obținerii calității cerute;

2) să aprobe instrucțiunile cu privire la operațiile de fabricație și să asigure stricta lor aplicare;

3) să se asigure că înregistrările referitoare la fabricație sunt verificate și semnate de o persoană autorizată, înainte ca ele să fie trimise la CC;

4) să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și echipamentelor;

5) să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;

6) să se asigure că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

27. Șeful Controlului calității are următoarele responsabilități:

1) să aprobe sau să respingă, așa cum consideră necesar, materiile prime, materiale de ambalare, produsele intermediare, vrac și finite;

- 2) să verifice înregistrările seriei;
- 3) să se asigure că toate testările necesare au fost efectuate;
- 4) să aprobe specificațiile, instrucțiunile de prelevare a probelor, metodele de testare și alte proceduri ale CC;
- 5) să aprobe și să verifice orice testare efectuată pe bază de contract;
- 6) să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și a echipamentului;
- 7) să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;
- 8) să se asigure că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

Alte îndatoriri privind CC sunt rezumate în Partea I, Cap. VII.

28. Șefii Producției și Controlului calității au unele responsabilități comune referitoare la calitate. Acestea includ următoarele:

- 1) autorizarea procedurilor scrise și altor documente, incluzând modificările;
- 2) monitorizarea și controlul mediului înconjurător fabricației;
- 3) igiena locului de fabricație;
- 4) validarea de proces;
- 5) instruirea;
- 6) aprobarea și monitorizarea furnizorilor de materiale;
- 7) aprobarea și monitorizarea fabricanților care lucrează sub contract;
- 8) stabilirea și verificarea condițiilor de depozitare a materialelor și a produselor;
- 9) păstrarea înregistrărilor;
- 10) verificarea respectării cerințelor Ghidului;
- 11) inspecția, investigarea și prelevarea probelor în vederea verificării factorilor care pot influența calitatea produsului.

Secțiunea 4. Instruire

29. Fabricantul trebuie să asigure instruirea întregului personal care își desfășoară activitatea în zonele de producție sau în laboratoarele de control (incluzând personalul tehnic, de întreținere și de curățenie) și al oricărui alt personal care, prin activitatea lor, ar putea influența calitatea produselor.

30. Personalul nou angajat, pe lângă instruirea de bază teoretică și practică, privind BPF, trebuie să fie instruit adecvat în privința îndatoririlor care îi revin. De asemenea, instruirea trebuie să fie continuă și eficacitatea ei practică trebuie să fie evaluată periodic. Programele de instruire, aprobate de șeful Producției sau de șeful Controlului calității, după caz, trebuie să fie disponibile.

Înregistrările instruirilor trebuie să fie păstrate.

31. Personalul care lucrează în zonele cu risc de contaminare, de exemplu zonele curate sau zonele unde sunt manipulate materiale puternic active, toxice, cu potențial infecțios sau sensibilizant, trebuie să beneficieze de o instruire specifică.

32. Vizitatorii sau personalul neinstruit nu trebuie să intre în zonele de Producție și de Control al calității; dacă acest lucru nu poate fi evitat, aceștia trebuie să fie informați, în prealabil, despre practicile de igienă, îmbrăcămintea de protecție necesară și să fie îndeaproape supravegheați.

33. Conceptul de AC și toate măsurile capabile să îmbunătățească înțelegerea și implementarea sa trebuie să fie discutate pe larg în timpul instruirilor.

Secțiunea 5. Igiena Personalului

34. Trebuie să fie stabilite programe detaliate de igienă și acestea trebuie să fie adaptate diferitelor cerințe din unitatea de fabricație. Ele trebuie să includă proceduri referitoare la starea de sănătate, practicile de igienă și de îmbrăcămintă a personalului. Aceste proceduri trebuie să fie înțelese și respectate strict de către fiecare persoană ale cărei îndatoriri sunt legate de zonele de producție și de control. Programele de igienă trebuie să fie susținute de către conducerea unității de producție și discutate pe larg în timpul instruirilor.

35. Este obligatorie examinarea medicală a personalului la angajare. Fabricantul are responsabilitatea de a avea instrucțiuni clare, care să garanteze că problemele de sănătate care pot afecta calitatea produselor vor fi aduse la cunoștință fabricantului. După prima examinare medicală trebuie efectuate examinări ulterioare ori de câte ori este necesar, în vederea protejării fabricației și sănătății personalului.

36. Trebuie luate toate măsurile practice posibile care să asigure că în fabricarea medicamentelor nu este angajată nici o persoană afectată de o boala infecțioasă sau avînd leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului.

37. Orice persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcămintă corespunzătoare operațiilor care se efectuează.

38. Sunt interzise: mîncatul, băutul, mestecatul, fumatul sau depozitarea de alimente, băutură, țigări, medicație personală în zonele de fabricație sau de depozitare. În general, trebuie să fie interzisă orice practică neigienică în interiorul zonelor de fabricație sau în orice altă zonă unde produsul poate fi afectat.

39. Trebuie evitat contactul direct între mîinile operatorilor și produsul expus cît și cu orice parte a echipamentului care vine în contact direct cu produsul.

40. Personalul trebuie instruit să folosească instalațiile sanitare pentru spălarea mîinilor.

41. Orice cerințe specifice referitoare la fabricarea unor grupe speciale de produse, de exemplu preparatele sterile, sunt descrise în Anexe.

Capitolul IV. Localuri și echipamente

Secțiunea 1. Principiu

42. Localurile și echipamentele trebuie să fie situate, proiectate, construite, adaptate și întreținute

astfel încât să corespundă operațiilor care trebuie realizate. Amplasarea și proiectarea lor trebuie să reducă la minim riscurile de erori și să permită o curățare și o întreținere eficientă în scopul evitării contaminării încrucișate, a depunerii de praf sau murdărie și, în general, orice efect nedorit asupra calității produselor.

Secțiunea 2. Localuri

43. Generalități

- 1) Localurile trebuie să fie situate într-un mediu care, împreună cu măsurile de protecție a fabricației, să prezinte un risc minim de contaminare a materialelor sau produselor.
- 2) Localurile trebuie să fie riguros întreținute, asigurându-se ca operațiile de întreținere și reparare să nu prezinte nici un risc pentru calitatea produselor. Localurile trebuie să fie curățate și, unde este cazul, dezinfectate conform unor proceduri scrise, detaliate.
- 3) Iluminatul, temperatura, umiditatea și ventilația trebuie să fie corespunzătoare, astfel încât să nu aibă efecte nedorite, directe sau indirecte, nici în timpul fabricației și depozitării medicamentelor, nici asupra bunei funcționări a echipamentului.
- 4) Localurile trebuie să fie proiectate și dotate astfel încât să asigure protecție maximă împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale.
- 5) Trebuie luate măsuri pentru a controla intrarea persoanelor neautorizate. Zonele de fabricație, de depozitare și de Control al calității nu trebuie să fie folosite ca locuri de trecere pentru personalul care nu lucrează acolo.

44. Zona de fabricație

- 1) Pentru a reduce la minim riscul unor accidente medicale grave datorate contaminării încrucișate, fabricația anumitor produse medicamentoase conținând materiale puternic sensibilizante (de exemplu penicilinele) sau preparate biologice (de exemplu medicamentele obținute din microorganisme vii) trebuie să se efectueze în localuri autonome dedicate. Fabricarea altor produse medicamentoase cum ar fi: anumite antibiotice, anumiți hormoni, anumite citostatice, anumite medicamente puternic active sau produse nemedicamentoase nu trebuie să se efectueze în aceleași facilități. Pentru aceste produse, în cazuri excepționale, principiul activității în campanie în aceleași facilități poate să fie acceptat cu condiția să fie luate precauții deosebite și să fie realizate validările necesare. Fabricarea substanțelor chimice periculoase, cum ar fi pesticidele și erbicidele, nu trebuie să fie permisă în localurile unde se fabrică medicamente.
- 2) Localurile trebuie să fie amplasate logic, corespunzător ordinii de efectuare a etapelor de fabricație și nivelurilor de curățenie impuse.
- 3) Spațiile destinate fabricației și depozitării în timpul fabricației trebuie să permită amplasarea în ordine și în mod logic a echipamentelor și a materialelor, astfel încât să se reducă la minim riscurile de confuzie între diferite medicamente sau între constituenții acestora, să se evite contaminarea încrucișată și să se reducă la minim riscul omiterii sau aplicării incorecte a unei etape de fabricație sau de control.
- 4) Când materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare sau produsele vrac sunt în contact direct cu mediul înconjurător, suprafețele interioare (pereți, plafoane și pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături și nu trebuie să elibereze particule; ele trebuie să permită o curățare ușoară și eficientă și, unde este necesară, dezinfecția.

- 5) Conductele, instalațiile de iluminat, de ventilație și alte instalații trebuie să fie proiectate și situate astfel încât să se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curățat. Ele trebuie să permită, pe cât posibil, întreținerea lor din afara zonei de fabricație.
- 6) Canalele de evacuare trebuie să fie funcționale, eficiente și prevăzute cu sifoane anti-retur. Canalele deschise trebuie să fie evitate, pe cât posibil, dar, dacă se justifică, trebuie să fie puțin adânci pentru a permite curățarea și dezinfectia.
- 7) Zonele de fabricație trebuie să fie eficient ventilate, cu instalații de control a aerului (incluzând: temperatura și, unde este necesar, umiditatea și filtrarea) adecvate atât produselor manipulate, operațiilor efectuate în interior cât și mediului exterior.
- 8) Cântărirea materiilor prime trebuie să se efectueze de obicei într-o cameră de cântărire separată, destinată acestui scop.
- 9) În cazurile când se eliberează praf (cum ar fi: prelevare de probe, cântărire, amestecare și operații de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate măsuri speciale pentru evitarea contaminării încrucișate și ușurarea curățeniei.
- 10) Localurile pentru ambalarea medicamentelor trebuie să fie special proiectate și realizate astfel încât să se evite amestecările și contaminarea încrucișată.
- 11) Zonele de producție trebuie să fie bine iluminate, în mod deosebit atunci când se efectuează controale vizuale pe flux.
- 12) Controalele în proces pot să se efectueze în zonele de fabricație, cu condiția să nu implice nici un risc pentru fabricație.

45. Zone de depozitare

- 1) Zonele de depozitare trebuie să fie de capacitate adecvată pentru a permite păstrarea în ordine a diferitelor categorii de materiale și produse: materii prime și materiale de ambalare, produse intermediare, vrac și finite, produse în carantină, eliberate, respinse, returnate sau retrase.
- 2) Zonele de depozitare trebuie să fie concepute sau adaptate astfel încât să se asigure condiții bune de păstrare. În mod deosebit, ele trebuie să fie curate și uscate și cu o temperatură menținută în limite acceptabile. Când sunt necesare condiții speciale de păstrare (de exemplu temperatură, umiditate), acestea trebuie să fie asigurate, controlate și verificate.
- 3) Zonele de recepție și de expediere trebuie să asigure protecția materialelor și produselor față de factorii climatericii (intemperii). Zonele de recepție trebuie să fie proiectate și dotate corespunzător pentru a permite, dacă este necesar, curățirea recipientelor cu materiale, înaintea depozitării lor.
- 4) În situația în care carantina este asigurată prin depozitare în zone separate, ele trebuie să fie clar marcate și în aceste zone nu este admis decât personal autorizat. Oricare alt sistem, care înlocuiește carantina fizică, trebuie să ofere o siguranță echivalentă.
- 5) În mod normal, prelevarea probelor de materii prime trebuie să se efectueze într-o zonă separată. Dacă prelevarea probelor este efectuată în zona de depozitare, această operație trebuie să se facă astfel încât să se evite contaminarea sau contaminarea încrucișată.
- 6) Trebuie să se asigure zone separate pentru depozitarea produselor sau materialelor respinse, retrase sau returnate.

7) Materialele și produsele puternic active trebuie să fie depozitate în zone sigure.

8) Materialele de ambalare imprimate sunt considerate elemente critice pentru conformitatea medicamentelor și trebuie să fie depozitate în condiții de maximă securitate.

46. Zone de Control al calității

1) În mod normal, laboratoarele de control trebuie să fie separate de zonele de fabricație. Aceasta are o importanță deosebită pentru laboratoarele de control a produselor biologice, microbiologice și a radioizotopilor, care de asemenea, trebuie să fie separate unele de altele.

2) Laboratoarele de control trebuie să fie proiectate corespunzător operațiilor ce se vor desfășura în ele. Ele trebuie să fie suficient de spațioase pentru a se evita amestecările și contaminarea încrucișată. Trebuie să fie prevăzute cu un spațiu de depozitare corespunzător pentru contraprobe și înregistrări.

3) Pot fi necesare camere separate pentru a proteja aparatele sensibile la vibrații, interferențe electrice, umiditate, etc.

4) Cerințe speciale se impun în laboratoarele în care se lucrează cu substanțe cu proprietăți deosebite, ca de exemplu probe biologice sau radioactive.

47. Zone anexe

1) Camerele de odihnă trebuie să fie separate de celelalte zone.

2) Vestiarele și grupurile sanitare trebuie să fie ușor accesibile și adecvate numărului de utilizatori. Grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de fabricație sau cu zonele de depozitare.

3) Atelierele de întreținere trebuie să fie izolate, pe cât posibil, de zonele de fabricație. Ori de câte ori sunt păstrate piese și ustensile în zona de fabricație, acestea trebuie să fie ținute în camere sau dulapuri destinate acestui scop.

4) Vivariul trebuie să fie bine izolat de celelalte zone, cu intrare separată (accesul pentru animale) și instalație individuală de tratare a aerului.

Secțiunea 3. Echipamente

48. Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat, instalat și întreținut astfel încât să corespundă scopului propus.

49. Operațiile de reparare și de întreținere nu trebuie să prezinte nici un risc pentru calitatea produselor.

50. Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat astfel încât să permită o curățare ușoară și completă. Acesta trebuie să fie curățat conform unor proceduri detaliate și scrise și trebuie păstrat numai curat și uscat.

51. Echipamentul de spălat și de curățat trebuie să fie ales și folosit astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare.

52. Echipamentul trebuie astfel instalat încât să se evite orice risc de eroare sau contaminare.

53. Echipamentul de fabricație nu trebuie să prezinte nici un risc pentru produse. Părțile

echipamentului de fabricație care vin în contact cu produsul nu trebuie să reacționeze cu acesta, să cedeze sau să absoarbă impurități astfel încât să afecteze calitatea produsului și, astfel, să prezinte vreun risc.

54. Pentru operațiile de fabricație și de control trebuie să fie disponibile balanțe și echipament de măsurare, în domeniul și de precizia adecvată.

55. Echipamentul de măsurare, de cântărire, de înregistrare și de control trebuie să fie etalonat și verificat metrologic în modul stabilit conform cerințelor prescrise, la intervale definite. Înregistrările corespunzătoare acestor teste trebuie să fie păstrate.

56. Conductele fixe trebuie să fie clar etichetate, indicându-se vehiculul și, unde este cazul, sensul de curgere.

57. Conductele de apă distilată și deionizată și, unde este necesar, alte conducte de apă (apă purificată, apă pentru injecții) trebuie să fie dezinfectate conform unor proceduri scrise care să detalieze limitele de acțiune pentru contaminarea microbiologică și măsurile care trebuie luate.

58. Echipamentul defect trebuie să fie îndepărtat, dacă este posibil, din zonele de producție și de control sau să fie izolat fizic și clar etichetat ca defect.

Capitolul V. Documentația

Secțiunea 1. Principiu

59. Documentația corectă constituie o parte esențială a sistemului de Asigurare a calității. Aceasta trebuie să fie scrisă clar pentru a preveni erorile comunicărilor verbale și trebuie să permită refacerea istoricului seriei. Specificațiile, formula de fabricație și instrucțiunile, procedurile și înregistrările trebuie să nu conțină erori și să fie disponibile în scris. Lizibilitatea documentelor este de maximă importanță.

Secțiunea 2. Generalități

60. Specificațiile descriu în detaliu cerințele pe care trebuie să le îndeplinească produsele sau materialele folosite sau obținute în timpul fabricației. Ele servesc ca bază pentru evaluarea calității.

Formulele de fabricație, instrucțiunile de procesare și cele de ambalare stabilesc toate materiile prime și materialele de ambalare folosite și descriu toate operațiile de fabricație și de ambalare.

Procedurile (Procedurile Operaționale Standard) furnizează instrucțiuni pentru realizarea diferitelor operații precum: curățarea, îmbrăcarea, controlul mediului, prelevarea și testarea, folosirea echipamentelor.

Înregistrările furnizează istoricul fiecărei serii de produs, incluzând și distribuția acesteia, precum și toate celelalte situații relevante care influențează calitatea produsului finit.

61. Documentele trebuie să fie concepute, pregătite, revizuite și distribuite cu grijă; trebuie să corespundă cu părțile relevante ale dosarelor de fabricație și pentru autorizare.

Documentele trebuie să fie aprobate, semnate și datate de persoane competente și autorizate.

62. Conținutul documentelor nu trebuie să fie ambiguu; titlul, tipul și scopul documentelor trebuie să fie clar exprimate, prezentate într-un mod ordonat și trebuie să fie ușor de verificat. Documentele

reproduse trebuie să fie clare și ușor de citit. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită nicio eroare.

63. Documentele trebuie să fie revizuite cu regularitate și actualizate. Atunci când un document este revizuit, trebuie să existe un sistem care să prevină folosirea versiunilor anterioare ale acestuia.

64. Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuși, când documentele necesită introduceri de date, acestea vor fi scrise de mână, dar clar, citeț și de neșters. Spațiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

65. Orice corectură adusă unui document trebuie să fie semnată și datată; corectura trebuie să permită citirea informației originale. Dacă este cazul, trebuie să fie înregistrat motivul corecturii.

66. Înregistrările trebuie să fie efectuate sau completate în momentul în care fiecare acțiune a fost realizată și în așa fel încât toate operațiile semnificative privind fabricația medicamentelor să poată fi reconstituite. Ele trebuie să fie păstrate cel puțin un an după data de expirare a produsului finit.

67. Datele vor fi înregistrate cu ajutorul sistemelor electronice de prelucrare a datelor, prin fotografiere sau prin alte mijloace de încredere; în aceste cazuri, procedurile detaliate privind funcționarea sistemului folosit trebuie să fie disponibile și exactitatea înregistrărilor să fie verificată. Dacă documentele sunt prelucrate prin sisteme electronice de procesare a datelor numai persoane autorizate pot introduce sau modifica datele în computer și trebuie să existe înregistrări ale modificărilor sau anulărilor făcute; accesul trebuie să fie protejat prin parole sau alte mijloace și rezultatul introducerii datelor critice trebuie să fie verificat independent. Dosarele seriei stocate electronic trebuie să fie protejate prin transfer pe suport magnetic, microfilm, hîrtie sau oricare alt mijloc. În special, este important ca datele să fie ușor disponibile pe perioada păstrării lor.

Secțiunea 3. Documente cerute

68. Specificații

Trebuie să existe specificații aprobate și datate corespunzător pentru materii prime, materiale de ambalare și produse finite; dacă este cazul, ele trebuie să fie de asemenea disponibile pentru produse intermediare și produse vrac.

69. Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare

Specificațiile pentru materii prime și materiale de ambalare primară sau imprimare trebuie să conțină, în funcție de caz:

1) descrierea materialelor, inclusiv:

a) numele folosit în unitatea de fabricație și numărul de cod intern de referință;

b) referința, dacă este cazul, la o monografie din Farmacopee;

c) numele furnizorului aprobat și, dacă este posibil, fabricantului original al produselor;

d) o mostră din materialele de ambalare imprimate;

2) instrucțiuni de prelevare și testare sau referire la procedurile corespondente;

3) caracteristici calitative și cantitative cu limite de admisibilitate;

- 4) condiții de depozitare și precauții;
- 5) perioada maximă de depozitare înaintea reexaminării;

70. Specificații pentru produse intermediare și vrac

Specificațiile pentru produsele intermediare și pentru produsele vrac trebuie să fie disponibile atunci când acestea sunt cumpărate sau livrate sau când datele obținute pentru aceste produse sunt folosite la evaluarea produsului finit. Aceste specificații trebuie să fie similare cu cele ale materiilor prime sau ale produselor finite, după caz.

71. Specificații pentru produse finite

Specificațiile pentru produsele finite trebuie să conțină:

- 1) numele folosit în unitatea de fabricație și, dacă este cazul, numărul de referință (codul);
- 2) formula sau referire la aceasta;
- 3) descrierea formei farmaceutice și a detaliilor privind ambalarea;
- 4) instrucțiuni de prelevare și testare sau referire la procedurile corespondente;
- 5) caracteristici calitative și cantitative, cu limite de admisibilitate;
- 6) condițiile de depozitare și precauții speciale de manipulare, dacă este cazul;
- 7) perioada de valabilitate.

Secțiunea 4. Formulă de fabricație și Instrucțiuni de procesare

72. Pentru fiecare produs și pentru fiecare serie de fabricație trebuie să existe formula și instrucțiunile de procesare autorizate. Aceste două documente sunt adesea reunite într-unul singur.

1) Formula de fabricație trebuie să conțină:

- a) numele produsului cu codul de referință din specificația sa;
- b) descrierea formei farmaceutice, concentrația produsului și mărimea seriei;
- c) o listă a tuturor materiilor prime care intră în fabricație, cu cantitatea fiecăreia, cu numele desemnat și codul de referință care este unic acelui material; se menționează orice substanță care poate să dispară în cursul fabricației;
- d) o declarație a randamentului final estimat, cu limitele admise și a randamentelor intermediare relevante, dacă este cazul.

2) Instrucțiunile de procesare trebuie să conțină:

- a) declararea locului de procesare și principalele echipamente care se vor folosi;
- b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru pregătirea echipamentului critic (de exemplu pentru curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);
- c) instrucțiuni detaliate pentru fiecare etapă de procesare (de exemplu verificarea materialelor, pre-

tratamente, secvența de adăugare a materialelor, timpii de amestecare, temperaturi);

d) instrucțiuni pentru oricare controale în proces, cu limitele lor;

e) unde este cazul, cerințele referitoare la depozitarea produselor vrac cuprinzând informații asupra recipientului, etichetării și condițiilor specifice de depozitare;

f) orice precauție specială care trebuie respectată.

Secțiunea 5. Instrucțiuni de ambalare

73. În cadrul întreprinderii urmează a fi redactate și aprobate Instrucțiuni de ambalare pentru fiecare produs cât și pentru fiecare tip și mărime de ambalaj. Acestea trebuie să includă sau să conțină o referință la următoarele:

1) numele produsului; care include numărul de serie al produsului vrac și al produsului finit;

2) descrierea formei farmaceutice și, dacă este cazul, concentrația;

3) mărimea ambalajului exprimată în număr de unități, greutate sau volum de produs în recipientul final;

4) o listă completă a tuturor materialelor de ambalare cerute pentru mărimea standard a seriei de fabricație cuprinzând cantități, mărimi și tipuri, cu codul sau numărul de referință din specificația fiecărui material de ambalare;

5) dacă este cazul, un model sau o copie a materialelor de ambalare imprimare relevante și speciamele indicând locul unde se aplică numărul de serie și perioada de valabilitate a produsului;

6) precauții speciale care trebuie avute în vedere, incluzând examinarea atentă a zonei și a echipamentului, cu scopul de a confirma eliberarea liniei de ambalare înainte de începerea operațiilor;

7) o descriere a operației de ambalare, cuprinzând oricare operații semnificative secundare și echipamentul care va fi folosit;

8) detalii ale controalelor în proces, cu instrucțiuni de prelevare și limite de admisibilitate.

Secțiunea 6. Înregistrări de procesare a seriei

74. Înregistrările de procesare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie procesată. Acestea trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale formulei de fabricație și ale instrucțiunilor de procesare aprobate, în vigoare. Completarea acestor înregistrări trebuie să se facă cu multă grijă, pentru a se evita orice eroare de transcriere. Înregistrările trebuie să conțină numărul seriei de fabricație.

75. Înaintea începerii oricărei procesări, trebuie să existe verificări înregistrate din care să rezulte că echipamentele și zonele de lucru sunt lipsite de orice produs folosit anterior, de documente sau materiale care nu sunt necesare pentru procesul programat și că echipamentele sunt curate și corespunzătoare pentru folosire.

76. În timpul procesării, următoarele informații trebuie să fie înregistrate în timpul fiecărei măsuri luate și, după completare, înregistrările trebuie să fie datate și semnate de către persoana responsabilă pentru operațiile de procesare:

- 1) numele și numărul de serie al produsului;
- 2) datele și orele de începere a procesării, a etapelor intermediare importante și cele de încheiere a fabricației;
- 3) numele persoanei responsabile pentru fiecare etapă de fabricație;
- 4) inițialele operatorilor pentru fiecare etapă importantă a fabricației și, dacă este cazul, ale persoanei care a verificat fiecare din aceste operații;
- 5) numărul seriei, și/sau numărul buletinului de analiză și cantitățile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (incluzând numărul de serie și cantitatea oricărui material recuperat sau reprocesat care a fost adăugat);
- 6) orice operație de procesare sau eveniment important și principalele echipamente folosite;
- 7) o înregistrare a controalelor în proces și inițialele persoanelor care le-au efectuat, precum și rezultatele obținute;
- 8) randamentul produsului obținut în diferitele etape relevante ale fabricației;
- 9) note detaliate privind orice problemă specială, cu aprobare semnată pentru orice deviație de la formula de fabricație și instrucțiunile de procesare;
- 10) aprobarea de către persoana responsabilă pentru operațiunile de procesare.

Secțiunea 7. Înregistrări de ambalare a seriei

77. Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie sau parte de serie ambalată. Ele trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale instrucțiunilor de ambalare și modul de înregistrare trebuie să fie astfel ales încât să evite erorile de transcriere. Înregistrările de ambalare trebuie să conțină numărul seriei și cantitatea de produs vrac pentru ambalare, precum și numărul seriei și cantitatea prevăzută de produs finit care trebuie obținută.

78. Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie să existe verificări înregistrate din care să rezulte că echipamentele și zona de lucru sunt lipsite de orice produs ambalat anterior, de documente sau materiale care nu sunt necesare pentru operațiile de ambalare programate și că echipamentele sunt curate și corespunzătoare pentru folosire.

79. Următoarele informații trebuie să fie notate în timpul efectuării fiecărei măsuri luate și, după completare, înregistrările trebuie să fie datate și semnate de către persoana (persoanele) responsabilă(e) pentru operațiile de ambalare:

- 1) numele și numărul de serie al produsului;
- 2) data (datele) și orele operațiilor de ambalare;
- 3) numele persoanei responsabile pentru efectuarea operațiilor de ambalare;
- 4) inițialele operatorilor diferitelor etape importante;
- 5) înregistrări ale verificărilor identității și conformității cu instrucțiunile de ambalare, cuprinzând rezultatele controalelor în proces;

- 6) detaliile operațiilor de ambalare efectuate, care să cuprindă referiri la echipamentul și liniile de ambalare folosite;
- 7) mostre de materiale de ambalare imprimate folosite, cu modele de coduri de serie, date de valabilitate și orice altă inscripționare, oricând este posibil;
- 8) note privind orice problemă specială sau evenimente neobișnuite incluzând detalii cu aprobare semnată pentru orice deviație de formula de fabricație și instrucțiunile de procesare;
- 9) cantitățile și numărul de referință sau identificarea tuturor materialelor de ambalare imprimate, cât și a produselor vrac eliberate, folosite, nimicite sau returnate în stoc și cantitățile de produs obținut, astfel încât să se realizeze o reconciliere adecvată;
- 10) aprobarea de către persoana responsabilă pentru operațiunile de procesare.

În cazul în care există controale robuste electronice, în locurile unde se petrece ambalarea, acestea pot fi o justificare pentru a include această informație.

Secțiunea 8. Proceduri și înregistrări

80. Recepția

Trebuie să existe proceduri scrise și înregistrări privind recepția fiecărei livrări de materie primă, (inclusiv vrac, intermediar sau produs finit), material de ambalare primară, secundară sau imprimat.

1) Înregistrările de recepție trebuie să conțină:

- a) numele materialului înscris pe bonul de livrare și pe recipiente;
- b) numele dat materialului în unitatea de fabricație (dacă este diferit de cel indicat pe bonul de livrare și pe recipiente) și/sau codul său;
- c) data recepției;
- d) numele furnizorului și dacă este posibil, numele fabricantului;
- e) numărul seriei de fabricație sau numărul de referință;
- f) cantitatea totală și numărul de recipiente primite;
- g) numărul seriei atribuit produsului după recepția sa;
- h) orice comentariu relevant (de exemplu starea recipientelor).

2) Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare și altor materiale trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

81. Prelevarea

Trebuie să existe proceduri scrise pentru prelevare, care trebuie să includă metodele și echipamentul folosit, cantitățile de prelevat și orice precauție care trebuie luată în vederea evitării contaminării materialului sau a oricărei deteriorări a calității acestuia.

82. Testarea

Trebuie să existe proceduri scrise pentru testarea materialelor și produselor în diferite etape de fabricație, detaliindu-se metodele și echipamentul folosit. Testele efectuate trebuie să fie înregistrate.

Secțiunea 9. Alte documente

83. Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea și respingerea materialelor și produselor și pentru eliberarea produsului finit spre vânzare de către Persoana Calificată. Toate înregistrările trebuie să fie disponibile Persoanei Calificate. Un sistem trebuie să fie astfel plasat, încât să indice observații speciale și schimbări ale datelor critice.

84. Trebuie păstrate înregistrări privind distribuția fiecărei serii de produs finit, pentru a ușura retragerea seriei în caz de necesitate.

85. Trebuie să existe politici, proceduri, protocoale, rapoarte și înregistrări asociate privind măsurile întreprinse și concluziile, dacă este cazul, pentru următoarele:

- 1) validare și calificarea proceselor, echipamentelor și sistemelor;
- 2) instalarea echipamentelor și calibrarea lor;
- 3) întreținere, curățare și dezinfectie;
- 4) transfer tehnologic;
- 5) problemele personalului cu includerea listei de semnături, problemele tehnice, instruirea conform RBPFM, echiparea și igiena și verificarea eficacității instruirii;
- 6) monitorizarea mediului înconjurător;
- 7) controlul dăunătorilor;
- 8) reclamații;
- 9) retrageri;
- 10) returnări;
- 11) controlul schimbărilor;
- 12) investigația deviațiilor și neconformităților;
- 13) auditul intern al calității/respectarea RBPFM;
- 14) înregistrări regulate, după caz (de ex. raport despre calitatea produsului);
- 15) auditul furnizorilor.

86. Trebuie să existe proceduri de folosire clare, pentru cele mai importante echipamente de fabricație și testare.

87. Trebuie să fie păstrate registre de evidență pentru fiecare echipament (de testare sau fabricație) important sau critic, și zonele în care produsul este procesat. Acestea trebuie folosite pentru a înregistra în ordine cronologică, după caz, orice folosire a zonei, echipamente /metode, calibrare,

operație de întreținere, de curățare sau reparație, incluzând data și identitatea persoanelor care au realizat aceste operații.

88. Trebuie să fie menținută o evidență a documentelor în cadrul sistemului de management al calității.

Capitolul VI. Fabricația

Secțiunea 1. Principiu

89. Operațiile de fabricație trebuie să se efectueze conform unor proceduri clar definite, trebuie să fie conforme cu principiile Ghidului pentru a obține produse de calitate cerută și trebuie să fie în acord cu autorizațiile de fabricație și Certificatul de înregistrare.

Secțiunea 2. Generalități

90. Fabricația trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente.

91. Orice manipulare a materialelor și produselor, cum ar fi recepția și carantina, prelevarea probelor, depozitarea, etichetarea, divizarea, procesarea, ambalarea și distribuția, trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și, unde este necesar, înregistrată.

92. Toate materialele recepționate trebuie să fie verificate pentru a se asigura că expediția corespunde cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curățate, dacă este necesar și etichetate cu datele stabilite dinainte.

93. Deteriorarea recipientelor, precum și orice alte probleme care pot afecta calitatea unui material trebuie investigate, înregistrate și raportate departamentului de CC.

94. Materialele recepționate și produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după recepție sau procesare, pînă în momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite.

95. Produsele intermediare și vrac, achiziționate ca atare, trebuie tratate la recepție ca și cum ar fi materii prime.

96. Toate materialele și produsele trebuie depozitate în condițiile corespunzătoare, stabilite de fabricant, într-o ordine care să permită separarea seriilor și rotația stocurilor.

97. Trebuie să se verifice, cînd este cazul, randamentele și reconcilierea cantităților, pentru a asigura că nu sunt abateri față de limitele acceptate.

98. Nu trebuie să se desfășoare operații de fabricație pentru produse diferite, simultan sau consecutiv, în aceeași încăpere, decît dacă nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucișată.

99. În fiecare etapă a procesării, produsele și materialele trebuie să fie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.

100. Cînd se lucrează cu materiale și produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru a preveni generarea și răspîndirea prafului. Această prevedere se aplică în mod deosebit la manipularea materialelor puternic active sau sensibilizante.

101. În orice etapă de procesare, toate materialele, recipientele cu produse vrac, părțile cele mai

importante ale echipamentului și, unde este cazul, încăperile folosite, trebuie să fie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în așa fel încât să fie indicat numele produsului sau al materialului care se procesează, concentrația acestuia (unde este cazul), și numărul seriei. De asemenea, unde este cazul, se va indica și etapa de fabricație.

102. Etichetele aplicate pe recipiente, echipamente sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguități și în forma agreată de unitatea de fabricație. În afara informațiilor de pe etichete, este adesea util să se folosească culori pentru a se indica statutul (de exemplu: în carantină, acceptat, respins, curat etc.).

103. Trebuie să se verifice dacă toate conductele și alte echipamente folosite pentru transportul produselor dintr-o zonă în alta sunt corect conectate.

104. Orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil. În cazul unei deviații, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de CC, dacă este cazul.

105. Accesul în zonele de fabricație trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.

106. Se interzice fabricarea altor produse decât medicamentele în zonele și cu echipamentul destinat fabricației de medicamente.

Secțiunea 3. Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație

107. Contaminarea unei materii prime sau a unui produs cu un alt material sau produs trebuie să fie evitată. Riscul contaminării încrucișate survenite accidental are la origine eliberarea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor sau organismelor din materialele și produsele în curs de fabricație, din reziduurile provenite de la echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Semnificația acestui risc variază în funcție de tipul contaminantului și de produsul care este contaminat. Printre contaminanții cei mai periculoși se află materiale puternic sensibilizante, preparatele biologice conținând organisme vii, anumiți hormoni, citostatice și alte materiale puternic active. Produsele pentru care evitarea contaminării este deosebit de importantă sunt cele injectabile și cele administrate în doze mari și/ sau timp îndelungat.

108. Contaminarea încrucișată trebuie să fie evitată prin măsuri tehnice sau organizatorice corespunzătoare, cum sunt:

- 1) fabricarea în zone separate (cerută pentru produse ca: peniciline, vaccinuri vii, preparate bacteriene vii și alte produse biologice) sau în campanie (separare în timp), urmată de o curățare corespunzătoare;
- 2) existența unor sas-uri și sisteme de extracție a aerului, corespunzătoare;
- 3) reducerea la minim a riscului de contaminare provocată de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat;
- 4) purtarea echipamentului de protecție în zonele în care sunt fabricate produsele cu risc major de contaminare încrucișată;
- 5) folosirea unor proceduri de curățare și de decontaminare cu eficiență cunoscută, o curățare insuficientă a echipamentului fiind o sursă obișnuită de contaminare încrucișată;
- 6) folosirea de „sisteme închise” de fabricație;

7) verificarea absenței reziduurilor și folosirea de etichete privind starea de curățenie a echipamentelor.

109. Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate și eficacitatea acestora trebuie să fie controlate periodic în conformitate cu procedurile stabilite.

Secțiunea 4. Validarea

110. Studiile de validare trebuie să consolideze BPF și trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele și concluziile trebuie să fie înregistrate.

111. În cazul adoptării unei noi formule de fabricație sau a unei noi metode de preparare, trebuie să se ia măsuri pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricație pentru procesarea de rutină. Procesul definit, care folosește materialele și echipamentele specificate trebuie să demonstreze obținerea sistematică a unui produs de calitate cerută.

112. Orice modificare importantă a procesului de fabricație, inclusiv modificarea unor echipamente sau materiale, care poate afecta calitatea produsului și/ sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.

113. Periodic, procesele și procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

Secțiunea 5. Materii prime

114. Achiziționarea materiilor prime este o operație importantă și necesită personal care să dețină o experiență de cel puțin trei ani în acest domeniu și cunoștințe profesionale calificate referitoare la furnizori.

115. Materiile prime trebuie să fie achiziționate numai de la furnizorii aprobați menționați în specificația relevantă și, unde este posibil, achiziționarea trebuie să se facă direct de la fabricant. Se recomandă ca fabricanții să discute cu furnizorii despre specificațiile stabilite pentru materiile prime. De asemenea, este util ca toate aspectele fabricației și controlului materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea și cerințele de ambalare, precum și procedurile de reclamație și retragere, să fie discutate de către fabricant și furnizor.

116. La fiecare livrare, recipientele trebuie verificate din punct de vedere al integrității ambalajului și sigiliului și al corespondenței între factura de livrare și eticheta furnizorului.

117. Dacă o livrare de materie primă este constituită din serii diferite, fiecare serie trebuie să fie tratată separat în ceea ce privește prelevarea, testarea și eliberarea.

118. Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (conform pct. 102). Etichetele trebuie să conțină următoarele informații:

- 1) numele desemnat al produsului și codul intern de referință, dacă este cazul;
- 2) numărul de serie atribuit la primire;
- 3) unde este cazul, statutul conținutului recipientului (de exemplu: în carantină, în curs de testare, eliberat, respins);
- 4) unde este cazul, data de expirare sau o dată după care se impune retestarea.

Cînd este folosit un sistem complet computerizat pentru depozitare, nu este necesar ca toate informațiile de mai sus să apară într-o formă lizibilă pe etichetă.

119. Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să asigure identitatea conținutului fiecărui recipient de materie primă. Recipientele cu produs vrac din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (vezi Partea I, Cap. VII, Sect. 5).

120. Numai materiile prime care au fost eliberate de CC și care sunt în perioada de valabilitate vor fi utilizate în fabricație.

121. Materiile prime vor fi cîntărite numai de persoane desemnate în acest scop și numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a asigura că materialele corecte sunt cîntărite sau măsurate cu exactitate, în recipiente curate și corect etichetate.

122. Fiecare material cîntărit, greutatea sau volumul său, trebuie să fie independent verificate și această verificare înregistrată.

123. Materialele cîntărite pentru fiecare serie trebuie să fie păstrate împreună și etichetate ca atare, în mod vizibil.

Secțiunea 6. Operații de procesare: produse intermediare și vrac

124. Înaintea începerii oricărei operații de procesare trebuie luate măsuri care să asigure că zona de fabricație și echipamentele sunt curate; orice materie primă, produs, reziduu sau document care nu este necesar trebuie să fie îndepărtate.

125. Produsele intermediare și cele vrac trebuie să fie păstrate în condiții corespunzătoare.

126. Procesele critice trebuie să fie validate (vezi Partea I, Cap. VI, Sect. 4).

127. Orice control în proces necesar și controlul mediului înconjurător trebuie efectuate și înregistrate.

128. Orice deviație semnificativă de la randamentul scontat trebuie înregistrată și investigată.

Secțiunea 7. Materiale de ambalare

129. Trebuie să se acorde aceeași atenție ca și în cazul materiilor prime, achiziționării, manipulării și controlului materialelor de ambalare primară și materialelor imprimate.

130. O atenție deosebită trebuie să se acorde materialelor imprimate. Acestea trebuie să fie depozitate în condiții de securitate corespunzătoare pentru a se împiedica orice acces neautorizat. Etichetele tăiate și celelalte materiale imprimate rămase trebuie să fie depozitate și transportate în cutii individuale închise pentru a se evita orice amestecare. Materialele de ambalare trebuie eliberate pentru folosire numai de către persoane autorizate, în conformitate cu o procedură documentată și aprobată.

131. Fiecare livrare sau fiecare serie de materiale de ambalare primară sau de materiale imprimate trebuie să primească un număr de referință specific sau să fie identificate printr-o altă modalitate.

132. Materialele de ambalare primară sau materialele imprimate depășite sau ieșite din uz, trebuie să fie nimicite și această operație trebuie să fie înregistrată.

Secțiunea 8. Operații de ambalare

133. Când se stabilește un program pentru operațiile de ambalare trebuie să se acorde o atenție deosebită reducerii la minim a riscurilor de contaminare încrucișată, amestecare sau substituție. Nu trebuie să fie ambalate produse diferite în locuri apropiate unele de altele, în afară de cazurile în care există o separare fizică între ele.

134. Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie să se verifice dacă zona de lucru, liniile de ambalare, mașinile de imprimat și orice alt echipament sunt curate și lipsite de orice produse, materiale sau documente folosite anterior, care nu mai sunt necesare pentru operațiunea curentă. Eliberarea liniei de ambalare se va face conform unei liste de verificări corespunzătoare.

135. Numele și numărul seriei fiecărui produs manipulat pentru ambalare trebuie indicate pe fiecare linie sau post de ambalare.

136. Toate produsele și materialele de ambalare care vor fi folosite trebuie să fie controlate la livrarea în secția de ambalare, în ceea ce privește cantitatea, identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare.

137. Recipientele pentru umplere trebuie să fie curate înainte de umplere; trebuie verificată absența oricărui contaminant, ca de exemplu fragmente de sticlă sau particule metalice.

138. În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere și închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările și erorile de etichetare.

139. Realizarea corectă a oricărei operații de imprimare (ca de exemplu: numere de cod, date de expirare) care se efectuează separat sau în cursul ambalării trebuie verificată și înregistrată. Trebuie acordată o atenție deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.

140. O atenție deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate și operațiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este preferată folosirea etichetelor din rolă în locul celor tăiate, pentru a se preveni amestecarea.

141. Trebuie efectuate verificări, astfel încât să asigure că fiecare cititor electronic de coduri, numărător de etichete sau dispozitiv similar operează corect.

142. Informațiile imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie distincte și rezistente la ștergere sau decolorare.

143. Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă următoarele verificări:

- a) aspectul general al ambalajelor;
- b) dacă ambalajul este complet;
- c) dacă se folosesc produse și materiale de ambalare corecte;
- d) dacă orice supraimprimare este corectă;
- e) funcționarea corectă a dispozitivelor de control de pe linie.

Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se mai returnează seriei.

144. Produsele care au constituit obiectul unor situații neobișnuite vor fi reintroduse în procesul de

ambalare numai după o verificare specială, investigare și aprobare de către persoane autorizate. Trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operații.

145. Orice diferență semnificativă sau neobișnuită observată în timpul reconcilierii între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate și numărul de unități de produse, trebuie să fie investigată și justificată satisfăcător înainte de eliberarea seriei.

146. După finalizarea unei operații de ambalare, orice material de ambalare nefolosit și care poartă număr de serie trebuie nimicit și operația de nimicire înregistrată. Dacă materialele imprimate fără numărul serie se returnează în stoc, trebuie să fie urmată o procedură documentată.

Secțiunea 9. Produse finite

147. Produsele finite trebuie păstrate în carantină, în condițiile stabilite de fabricant, pînă la eliberarea definitivă a seriei.

148. Evaluarea produselor finite și a documentației, necesară pentru eliberarea produsului destinat comercializării este descrisă în Partea I, Capitolul VII „Controlul calității”.

149. După eliberare, produsele finite constituind stocul curent trebuie să fie păstrate în condițiile stabilite de fabricant.

Secțiunea 10. Materiale respinse, recuperate și returnate

150. Produsele și materialele respinse trebuie să fie clar marcate și depozitate separat în zone special destinate. Ele trebuie să fie returnate furnizorilor sau, unde este cazul, reprocesate sau nimicite. Indiferent de măsurile care se vor lua, acestea trebuie aprobate și înregistrate de o persoană autorizată.

151. Reprocesarea produselor respinse se face numai în cazuri excepționale. Aceasta va fi permisă numai în situația în care calitatea produsului finit nu este afectată, dacă specificațiile sunt respectate întocmai, iar operația este efectuată în conformitate cu o procedură definită și autorizată după evaluarea riscurilor posibile. Înregistrarea reprocesării trebuie să fie păstrată.

152. Recuperarea totală sau parțială a seriilor anterioare care corespund calității cerute, prin încorporarea într-o serie a aceluiași produs într-o anumită etapă de fabricație, trebuie autorizată în prealabil. Recuperarea trebuie făcută în acord cu o procedură definită, după evaluarea riscurilor eventuale, incluzînd orice posibil efect asupra termenului de valabilitate. Înregistrarea recuperării trebuie să fie păstrată.

153. Departamentul de Control al calității trebuie să aibă în vedere necesitatea efectuării unor testări suplimentare pentru toate produsele finite care au fost reprocesate sau în care a fost încorporat un produs recuperat.

154. Produsele returnate de pe piață, care au ieșit de sub controlul fabricantului, trebuie nimicite dacă nu dovedesc calitatea satisfăcătoare; acestea vor fi luate în considerare pentru revînzare, reetichetare sau recuperare într-o serie ulterioară numai după ce au fost evaluate critic de CC, conform unei proceduri scrise. În această evaluare trebuie să se țină cont de natura produsului, condițiile speciale de depozitare, starea produsului, istoricul și timpul scurs de cînd a părăsit unitatea de producție. Cînd apare cea mai mică îndoială în privința calității produsului, acesta nu poate fi luat în considerare drept corespunzător pentru reelibere sau re folosire, chiar dacă poate fi posibilă o reprocesare chimică pentru recuperarea substanțelor active. Orice acțiune efectuată trebuie corect înregistrată.

Capitolul VII. Controlul calității

Secțiunea 1. Principiu

155. Controlul calității presupune cu prelevarea probelor, redactarea specificațiilor și testare, precum și organizarea, documentația și procedurile de eliberare care confirmă că testele necesare și relevante sunt efectuate și că materialele nu se eliberează pentru folosire în fabricație, nici produsele nu sunt eliberate pentru vânzare sau distribuție pînă cînd calitatea lor nu a fost declarată corespunzătoare. Controlul calității nu se limitează la activitățile de laborator, ci el trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independența CC în raport cu producția este un element fundamental pentru buna sa funcționare.

Secțiunea 2. Generalități.

156. Fiecare posesor al unei autorizații de fabricație trebuie să aibă un departament (secție, servicii) de CC. Acest departament/secție/serviciu, trebuie să fie independent de celelalte subdiviziuni și să fie condus de o persoană cu calificare și experiență corespunzătoare, care are la dispoziția sa unul sau mai multe laboratoare de control. Departamentul/secția/serviciu CC trebuie să dispună de facilități adecvate, un personal instruit și proceduri aprobate pentru: prelevarea probelor, controlul și testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și, unde este cazul, pentru supravegherea condițiilor de mediu, conform Ghidului.

157. Principalele atribuții ale șefului CC sunt prezentate în Partea I, Capitolul III. Departamentul CC în ansamblul său are și alte atribuții cum ar fi:

- 1) stabilirea, validarea și implementarea tuturor procedurilor de Control al calității;
- 2) prelevarea probelor de referință ale materiilor prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite, și etichetarea corectă a mostrelor prelevate;
- 3) înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încît să fie dovedită efectuarea reală a procedurilor de prelevare, control și testare; obligativitatea înregistrării și investigării amănunțite a deviațiilor produse;
- 4) respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative înscrise în Certificatul de înregistrare; materiile prime și produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect ambalate și etichetate;
- 5) înregistrările rezultatelor controlului calității materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie făcute în raport cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului finit necesită o revedere și o evaluare a documentelor de fabricație, cît și o estimare a deviațiilor față de procedurile stabilite;
- 6) interdicția distribuirii seriilor din produsul medicamentos fără ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu Certificatul de înregistrare;
- 7) obligativitatea păstrării de contraprobe, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele medicamentoase finite care să permită un control ulterior, dacă este necesar; contraprobele din produsul finit se păstrează în ambalajul final, cu excepția ambalajelor deosebit de mari;
- 8) controlul stabilității produselor;

9) participarea la investigarea reclamațiilor legate de calitatea produselor, etc.

Toate aceste operații trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise și, dacă este cazul, înregistrate.

158. Evaluarea produselor finite trebuie să ia în considerare toți factorii relevanți, incluzând condițiile de fabricație, rezultatele controalelor în proces, verificarea documentelor de fabricație (inclusiv de ambalare), conformitatea cu specificația produsului finit și examinarea ambalajului final.

159. Personalul departamentului de CC trebuie să aibă acces în zonele de producție pentru prelevarea probelor și efectuarea investigațiilor necesare.

Secțiunea 3. Buna practică a laboratorului de control al calității

160. Localurile și echipamentele laboratoarelor de control trebuie să corespundă cerințelor generale și specifice pentru zonele de CC descrise în Partea I, Capitolul IV.

161. Personalul, localurile și echipamentele din laboratoare trebuie să fie adaptate necesităților impuse de natura și varietatea operațiilor de fabricație. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Partea I, Capitolul VIII „Contractul de fabricație și de control” vor fi acceptate în anumite situații speciale, dar acest lucru trebuie clar declarat în înregistrările CC.

Secțiunea 4. Documentație

162. Documentația laboratorului trebuie să urmeze principiile descrise în Partea I, Capitolul V. O parte importantă a acestei documentații face referire la CC și următoarele documente trebuie să fie la dispoziția acestui departament:

- 1) specificații;
- 2) proceduri de prelevare a probelor;
- 3) proceduri de testare și înregistrări (incluzând documente de lucru folosite în timpul testărilor lor și/sau caiete de laborator);
- 4) rapoarte analitice și/ sau certificate;
- 5) date cu privire la supravegherea mediului, atunci când aceasta e necesară;
- 6) înregistrările validărilor metodelor de testare, dacă este cazul;
- 7) proceduri și înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor și întreținerea echipamentelor.

163. Orice documentație a CC cu privire la o serie trebuie să fie păstrată un an după data de expirare a seriei și cel puțin 5 ani după certificarea seriei de produs de către persoana calificată.

164. Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele de monitorizare a mediului, etc.) în așa fel încât să fie posibil studiul evoluției lor în timp.

165. În plus față de informația care face parte din înregistrările seriei, trebuie să fie păstrate și alte date originale, cum sunt caietele și/sau înregistrările de laborator, care să fie ușor disponibile.

Secțiunea 5. Prelevare

166. Prelevarea probelor trebuie să se efectueze în conformitate cu proceduri scrise și aprobate care să descrie:

- 1) metoda de prelevare;
- 2) echipamentul utilizat;
- 3) cantitatea de probă prelevată;
- 4) instrucțiuni cu privire la subdivizarea probelor, dacă este necesară;
- 5) tipul și statutul recipientului de prelevare utilizat;
- 6) identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;
- 7) oricare precauții speciale care trebuie respectate, mai ales cele cu privire la prelevarea materialelor sterile sau periculoase;
- 8) condițiile de depozitare;
- 9) instrucțiuni pentru curățarea și depozitarea echipamentului pentru prelevare.

167. Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria materialelor sau produselor din care au fost luate. Alte probe vor fi de asemenea prelevate pentru a supraveghea cele mai sensibile etape ale unui proces (de exemplu începutul și sfârșitul procesului de fabricație).

168. Recipientele conținând probe prelevate trebuie să fie etichetate menționându-se conținutul, numărul seriei, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate acestea.

169. Probele de referință din fiecare serie a produselor finite trebuie să fie păstrate un an după data de expirare. Produsele finite trebuie să fie păstrate de obicei în ambalajul lor final și în condițiile recomandate. Probele de materii prime (cu excepția solvenților, gazelor și apei) trebuie să fie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului, dacă stabilitatea lor o permite. Această perioadă poate fi scurtată dacă din specificația produsului respectiv rezultă că acestea sunt mai puțin stabile. Probele de referință trebuie să fie păstrate în cantitate suficientă, pentru a permite cel puțin o re-testare completă.

Secțiunea 6. Testare

170. Metodele analitice trebuie să fie validate. Toate operațiile de testare descrise în Dosarul pentru autorizare trebuie să fie efectuate în concordanță cu metodele aprobate.

171. Rezultatele obținute trebuie să fie înregistrate și verificate pentru a asigura că sunt consistente între ele. Toate calculele trebuie verificate cu atenție.

172. Testele efectuate trebuie să fie înregistrate și înregistrările trebuie să includă următoarele date:

- 1) numele materialului sau produsului și, unde este cazul, forma farmaceutică;
- 2) numărul seriei și, unde este cazul, numele fabricantului și/sau al furnizorului;
- 3) referiri la specificațiile și la procedurile de testare relevante;

- 4) rezultatele testelor, incluzând observațiile și calculele, precum și referiri la certificatele de analiză;
- 5) datele de efectuare a testării;
- 6) identitatea persoanelor care au efectuat testarea/testările;
- 7) identitatea persoanelor care au verificat testările și calculele, dacă este cazul;
- 8) o decizie clară a acceptării sau respingerii (sau orice altă decizie privind statutul produsului), semnătura persoanei responsabile desemnate și data.

173. Toate controalele în proces, inclusiv cele realizate în zona de fabricație de către personalul din fabricație trebuie realizate conform metodelor aprobate de CC și rezultatele trebuie să fie înregistrate.

174. O atenție deosebită trebuie acordată calității reactivilor de laborator, sticlăriei volumetrică și soluțiilor, standardelor de referință și mediilor de cultură. Prepararea lor trebuie făcută în concordanță cu proceduri scrise.

175. Reactivii de laborator de folosință îndelungată trebuie să fie inscripționați cu data de preparare și semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivii instabili și mediile de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condițiile speciale de păstrare. În plus, pentru soluțiile titrate, trebuie indicat ultimul factor și data stabilirii lui.

176. Când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanțe folosite pentru operațiile de testare (de exemplu, în cazul reactivilor și standardelor de referință). Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare și depozitare. În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea unei identificări și/sau altor testări, la primirea reactivilor sau înainte de utilizarea lor.

177. Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, dacă este cazul, ținute în carantină înainte de folosire. Ele trebuie să fie ținute și supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie identificate și să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii lor.

Secțiunea 7. Desfășurarea programului de stabilitate

178. După distribuție stabilitatea medicamentului trebuie să fie monitorizată în conformitate cu un program continuu și corespunzător, care va permite detectarea oricărei probleme de stabilitate (de ex. schimbarea nivelului de impurități sau al profilului de dizolvare) asociate cu medicamentul în ambalajul comercializat.

179. Scopul desfășurării programului de stabilitate este de a monitoriza produsul pe perioada valabilității sale și pentru a stabili că produsul rămîne și poate fi acceptat să rămînă conform în limitele acceptate de specificații, în condițiile de păstrare declarate pe eticheta ambalajului.

180. Acest lucru se aplică la medicamentul în ambalajul în care este comercializat, dar trebuie să fie luată în considerație, de asemenea, și includerea în program testarea produsului vrac. De exemplu, în cazul în care produsul este depozitat în vrac pentru o perioadă lungă de timp, înainte ca acesta să fie ambalat și/sau transportat de la un loc de fabricație la un loc de ambalare, impactul asupra stabilității produsului ambalat trebuie să fie evaluat și studiat în condiții de mediu declarat pe eticheta ambalajului. În plus, se va lua în considerație păstrarea și folosirea peste perioade intermediare prelungite de timp. Studiile de stabilitate pentru produsele reconstituite sunt efectuate în timpul dezvoltării produsului și nu trebuie să fie monitorizate în cadrul programelor de stabilitate

în desfășurare. Cu toate acestea, cînd este cazul, stabilitatea produsului reconstituit poate fi, de asemenea, monitorizat.

181. Programe de stabilitate în desfășurare trebuie să fie descrise în protocoale scrise în conformitate cu prevederile din Partea I, Capitolul V și rezultatele obținute descrise într-un raport. Echipamentul utilizat în cadrul desfășurării programelor de stabilitate (de ex. camerele de stabilitate) trebuie să fie calificate și menținute într-o manieră descrisă în Partea I, Capitolul IV și anexa 13 „Calificarea și validarea”.

182. Protocolul desfășurării programului de stabilitate trebuie să se extindă pînă la sfîrșitul perioadei de valabilitate și trebuie să includă, dar nu se va limita, următorii parametri:

- 1) numărul lotului/loturilor pe doze și mărimea acestora, dacă este cazul;
- 2) metode relevante de testare fizice, chimice, microbiologice și biologice;
- 3) criteriile de acceptare;
- 4) referințe la metode de testare;
- 5) descrierea sistemului de închidere a containerelor;
- 6) intervale de testare (punctele de timp);
- 7) descrierea condițiilor de păstrare (condiții standard care trebuie respectate, conform International Conference on Harmonisation (ICH) pentru testarea în condiții pe termen lung, în conformitate cu eticheta produsului);
- 8) alți parametri aplicabili specifici pentru medicament.

183. Protocolul desfășurării programului de stabilitate poate fi diferit de cel al studiului inițial de stabilitate pe termen lung prezentat în dosarul pentru autorizare, cu condiția că acest lucru este justificat și documentat în protocol (de ex. frecvența testărilor sau în cazul actualizării recomandărilor ICH).

184. Numărul de serii (loturi) și frecvența testărilor trebuie să prevadă cantități suficiente de date pentru a permite analiza tendințelor. Cu excepția cazurilor în care nu se justifică altfel, anual, cel puțin un lot de produs fabricat în fiecare concentrație și fierare tip de ambalaj, dacă este cazul, trebuie să fie incluse în programul de stabilitate (cu excepția cazurilor cînd acestea nu sunt fabricate în anul respectiv). Pentru produsele care în desfășurarea programului de stabilitate necesită în mod normal testarea pe animale și nici o altă alternativă corespunzătoare, tehnici validate disponibile, frecvența testării poate lua în considerație abordarea risc-beneficiu. Principiul de design prin bracketing sau de matrice poate fi aplicat în cazul cînd acestea sunt justificate în protocol.

185. Anumite situații, acestea fiind justificate, loturi suplimentare ar trebui să fie incluse în desfășurarea programelor de stabilitate. De exemplu, desfășurarea unui studiu de stabilitate trebuie să fie efectuată după orice modificare semnificativă sau devieri semnificative de la proces sau ambalare. Orice operațiune de prelucrare, reprocesare sau recuperare, de asemenea, luate în considerație pentru includere.

186. Rezultatele desfășurării studiilor de stabilitate trebuie să fie disponibile personalului cheie și în special Persoanei/persoanelor Calificate. În cazul desfășurării studiilor de stabilitate în alt loc, decît locul de fabricație a produsului în vrac sau produsului finit, trebuie să existe un acord scris între

părțile interesate. Rezultatele desfășurării studiilor de stabilitate trebuie să fie disponibile la locul de fabricație pentru reexaminare de către autoritatea competentă.

187. Devierile de la specificații sau tendințele atipice semnificative trebuie să fie investigate. Orice rezultat ce confirmă devierile de la specificații, trebuie să fie raportate autorităților competente relevante. Posibilul impact asupra loturilor de pe piața farmaceutică trebuie să fie luate în considerație, în conformitate cu Partea I, Capitolul IX al Ghidului și în consultare cu autoritățile competente.

188. Un rezumat al tuturor datelor generate, inclusiv orice concluzii intermediare privind programul, trebuie să fie scrise și întreținute. Acest rezumat trebuie să fie supus unei revizuii periodice.

Capitolul VIII. Contractul de fabricație și de control

Secțiunea 1. Principiu

189. Contractul privind fabricația și controlul produselor medicamentoase trebuie să fie corect definit, acceptat astfel încât să se evite înțelegerile greșite care pot duce la obținerea unui produs sau la desfășurarea unei activități de calitate necorespunzătoare. Contractul se întocmește în scris, între Beneficiar și Executor, în scopul stabilirii clare a obligațiilor fiecărei părți. Contractul trebuie să specifice clar modul în care Persoana Calificată, care eliberează spre vânzare fiecare serie de produs, își exercită întreaga sa responsabilitate.

Secțiunea 2. Generalități

190. Trebuie să existe un contract scris care să cuprindă fabricația și/sau controlul stabilit/stabilite pe bază de contract și orice acorduri tehnice stabilite în relație cu acest contract.

191. Tot ceea ce se stabilește pentru un contract de fabricație și control, inclusiv orice propunere de modificare a prevederilor tehnice sau a altor prevederi trebuie să fie în concordanță cu Certificatul de înregistrare a medicamentului respectiv.

Secțiunea 3. Beneficiarul

192. Beneficiarul este responsabil de evaluarea competenței Executorului de a îndeplini cu succes obligațiile asumate și de asigurarea, prin contractul întocmit, că principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație, așa cum sunt ele interpretate în prezentul document, sunt respectate.

193. Beneficiarul trebuie să pună la dispoziție Executorului toate informațiile necesare îndeplinirii în bune condiții a clauzelor contractuale. Beneficiarul trebuie să se asigure că Executorul este perfect conștient de orice problemă privind produsul sau activitatea sa, care pot reprezenta factori de risc pentru localuri, echipamente, personal, alte materiale sau alte produse care îi aparțin.

194. Beneficiarul trebuie să se asigure că produsele procesate și materialele care îi sunt transmise de către Executor sunt în conformitate cu specificațiile lor sau că produsele au fost eliberate de către o Persoană Calificată.

Secțiunea 4. Executorul

195. Executorul trebuie să posede localuri și echipamente adecvate, cunoștințe, experiență și personal competent pentru îndeplinirea în bune condiții a cerințelor specificate de către Beneficiar. Fabricația pe bază de contract poate fi efectuată numai de către un fabricant care este posesorul

unei autorizații de fabricație.

196. Executorul trebuie să se asigure că toate produsele sau materialele care îi sunt livrate sunt corespunzătoare scopului dorit.

197. Executorul nu poate încheia el însuși un subcontract cu o parte terță pentru activitatea care i-a fost lui încredințată prin contract, fără ca Beneficiarul să efectueze în prealabil o evaluare și să aprobe acest acord. Acordurile făcute între executor și orice parte terță trebuie să garanteze că informațiile privind fabricația și controlul sunt disponibile în același mod ca între beneficiarul și executorul originali.

198. Executorul trebuie să evite desfășurarea oricărei activități care ar putea afecta calitatea produsului fabricat și/sau analizat pentru Beneficiar.

Secțiunea 5. Contractul

199. Un contract întocmit între Beneficiarul și Executorul acestuia trebuie să specifice responsabilitățile lor privind fabricația și controlul produsului. Aspectele tehnice ale contractului trebuie elaborate de către persoane competente, care posedă cunoștințe de specialitate în tehnologie farmaceutică, controlul calității și BPF. Toate acordurile încheiate privind fabricația și controlul trebuie să fie în conformitate cu Certificatul de înregistrare și să aibă aprobarea ambelor părți.

200. Contractul trebuie să specifice modalitatea în care Persoana Calificată care eliberează seria pentru vânzare, se asigură că fiecare serie a fost fabricată și controlată în conformitate cu Certificatul de înregistrare.

201. Contractul trebuie să descrie clar cine este responsabil pentru cumpărarea materialelor, controlul și eliberarea lor, pentru efectuarea fabricației și a controalelor de calitate, inclusiv a celor în proces și cine este responsabil pentru prelevarea și analiza probelor. În cazul contractului de control, acesta trebuie să precizeze dacă Executorul trebuie sau nu să preleveze probe la sediul fabricantului.

202. Înregistrările fabricației, controlului și distribuției, precum și probele de referință trebuie să fie păstrate de către Beneficiar sau să fie puse la dispoziția acestuia. Orice înregistrări relevante pentru evaluarea calității produsului în eventualitatea unei reclamații sau suspectării unei neconformități, trebuie să fie accesibile și specificate în procedurile Beneficiarului privind rezolvarea reclamațiilor/retragerea de pe piață.

203. Contractul trebuie să permită Beneficiarului auditul la Executor.

204. În cazul contractului de control, Executorul trebuie să înțeleagă că este subiect de inspecție pentru autoritățile competente.

Capitolul IX. Reclamațiile și retragerea produsului

Secțiunea 1. Principiu

205. Toate reclamațiile și alte informații referitoare la medicamente cu posibile neconformități trebuie să fie examinate cu atenție conform procedurilor scrise. Pentru a face față oricărei situații neprevăzute, trebuie organizat un sistem prompt și eficient de retragere a produselor necorespunzătoare sau suspectate de a fi necorespunzătoare, în următoarele cazuri:

- 1) medicamentul este nociv în condiții normale de utilizare; sau
- 2) efectul terapeutic al medicamentului lipsește; sau
- 3) raportul beneficii/riscuri nu este favorabil în condițiile de folosire autorizate; sau
- 4) compoziția cantitativă și calitativă nu corespunde parametrilor indicați în Dosarul pentru autorizare; sau
- 5) controalele cu privire la medicament și/sau la ingrediente și controalele în stadiile intermediare de fabricație nu au fost efectuate sau alte cerințe ori obligații necesare acordării autorizației de fabricație nu au fost îndeplinite.

Secțiunea 2. Reclamații

206. Trebuie desemnată o persoană responsabilă pentru examinarea reclamațiilor și care să decidă măsurile ce se impun, împreună cu personalul suficient care s-o ajute. Dacă această persoană nu este Persoana Calificată, aceasta din urmă trebuie să fie ținută la curent cu orice reclamație, investigație sau retragere.

207. Trebuie să se stabilească proceduri scrise, care să descrie măsurile ce trebuie luate, inclusiv necesitatea de a lua în considerare o retragere în cazul unei reclamații privind un produs cu posibile neconformități.

208. Orice reclamație referitoare la un produs necorespunzător trebuie să fie înregistrată cu toate detaliile originale și investigată cu atenție deosebită. Persoana responsabilă cu CC trebuie să fie implicată în studiul unor astfel de probleme.

209. Dacă este descoperită sau există suspiciunea unei neconformități de calitate la o serie de produs, trebuie luată în considerare necesitatea verificării și altor serii din acel produs, pentru a stabili dacă și acestea sunt afectate. În particular, trebuie să fie investigate alte serii care pot conține reperlurări ale seriei cu deficiențe de calitate.

210. Toate deciziile și măsurile adoptate ca rezultat al unei reclamații trebuie înregistrate și trebuie menționate în înregistrările seriei respective.

211. Înregistrările reclamațiilor trebuie să fie reexamine periodice pentru a observa orice indicație cu privire la probleme specifice sau repetate care necesită atenție și care ar putea determina o retragere a produselor de pe piață.

O atenție deosebită ar trebui acordată stabilirii faptului, a fost oare reclamația urmare a contrafacerii produsului.

212. Fabricantul trebuie să informeze Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare Agenție) atunci când trece la acțiune ca urmare a unei eventuale încălcări a BPF, a degradării unui produs sau a oricărei alte probleme serioase de calitate.

Secțiunea 3. Retrageri

213. Trebuie desemnată o persoană responsabilă cu executarea și coordonarea retragerilor, și aceasta trebuie să fie sprijinită de personal suficient pentru soluționarea tuturor aspectelor legate de retrageri într-o perioadă adecvată nivelului de urgență. În mod normal, această persoană responsabilă trebuie să fie independentă de serviciile comerciale și marketing. Dacă această persoană

nu este Persoana Calificată, aceasta din urmă trebuie anunțată cu privire la orice operație de retragere.

214. Pentru organizarea activităților de retragere trebuie să fie stabilite proceduri scrise care trebuie să fie periodic verificate și actualizate.

215. Operațiile de retragere trebuie să poată fi efectuate rapid și în orice moment.

216. Dacă se intenționează o retragere a produselor din cauza unei neconformități dovedite sau suspectate, trebuie să fie informate rapid toate autoritățile competente din toate țările în care produsele ar fi putut fi distribuite.

217. Înregistrările distribuției trebuie puse rapid la dispoziția persoanei responsabile cu retragerile și trebuie să conțină informații suficiente privind distribuitorii și consumatorii aprovizionați direct (adresă, nr. de telefon, în timpul sau în afara orelor de serviciu, seriile și cantitatea vândută), incluzând pe acelea pentru export și mostrele medicale.

218. Produsele retrase trebuie identificate și depozitate separat într-o zonă sigură în așteptarea deciziei privind soarta lor.

219. Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată și trebuie emis un raport final care să includă reconcilierea dintre cantitățile de produse distribuite și cele recuperate.

220. Eficiența măsurilor luate pentru efectuarea retragerilor trebuie evaluată periodic.

Capitolul X. Autoinspecția

Secțiunea 1. Principiu

221. Autoinspecțiile trebuie să fie conduse astfel încât să se verifice implementarea și concordanța cu principiile BPF și să propună măsuri corective necesare.

222. Problemele privind personalul, localurile, echipamentul, documentația, producția, Controlul calității, distribuția medicamentelor, măsurile privind soluționarea reclamațiilor, retragerile și autoinspecțiile trebuie să fie examinate periodic pe baza unui program prestabilit, astfel încât să poată fi verificată conformitatea lor cu principiile de Asigurare a calității.

223. Autoinspecțiile trebuie să fie efectuate în mod independent și riguros de către persoanele competente desemnate de unitatea de fabricație. Se pot dovedi utile auditurile independente efectuate de către experți externi.

224. Toate autoinspecțiile trebuie să fie înregistrate. Rapoartele trebuie să conțină toate observațiile făcute în timpul inspecțiilor și, atunci când este cazul, propuneri privind măsurile corective. De asemenea, trebuie înregistrate și toate acțiunile efectuate ulterior.

PARTEA II. CERINȚE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANȚE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

Capitolul I. Dispoziții generale

Secțiunea 1. Noțiuni generale

225. Mai jos sunt definite noțiunile, care nu sunt menționate în Partea II a Ghidului.

- 1) Adjuvanții din proces (process aids): Materiale, excluzând solvenții, utilizate ca adjuvanți în fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA care nu participă ele însele într-o reacție chimică sau biologică (ex. filtru suplimentar, cărbune activat etc.).
- 2) Asigurarea calității (AC) (quality assurance - QA): Suma acordurilor stabilite în scopul asigurării că toate IFA au calitatea cerută de utilizarea lor și că toate sistemele de calitate sunt respectate.
- 3) Contaminare (contamination): Introducerea nedorită a impurităților de natură chimică, microbiologică, sau a altor materiale străine, în sau dintr-o materie primă, produs intermediar sau IFA în timpul producției, prelevării, ambalării sau reambalării, depozitării sau transportului.
- 4) Criteriu de acceptare (acceptance criteria): Limite numerice, intervale, sau orice alte măsuri corespunzătoare pentru acceptarea rezultatelor testului.
- 5) Critic (critical): Descrie o etapă din proces, o condiție din proces, o cerință a unui test sau orice alt parametru sau articol relevant, care trebuie să fie controlate în cadrul unor criterii predeterminate, pentru a asigura că IFA își îndeplinește specificațiile
- 6) Dată de expirare (Expiry Date or Expiration Date): Data inscripționată pe recipientul/eticheta unui IFA, indicând timpul în care se anticipează că IFA rămîne conformă specificațiilor stabilite pe durata de valabilitate, dacă este păstrată în condiții corespunzătoare și după care nu mai trebuie utilizată.
- 7) Dată de retestare (retest date): Data la care un material trebuie reexaminat pentru a asigura că este încă adecvat pentru utilizare.
- 8) Deviație (deviation): Abaterea de la o instrucțiune aprobată sau de la un standard stabilit.
- 9) Fabricant sub contract (contract manufacturer): Un fabricant care execută anumite etape ale fabricației în numele fabricantului original.
- 10) Impuritate (impurity): Orice component prezent în produsul intermediar sau în IFA, care nu este entitatea dorită.
- 11) Ingredient farmaceutic activ (IFA) (active pharmaceutical ingredient (API)): Orice substanță sau amestec de substanțe care se intenționează a fi utilizate în fabricația unui produs medicamentos (medicament) și care, atunci cînd sunt utilizate în producerea unui medicament, devin un ingredient activ al medicamentului. Asemenea substanțe trebuie să furnizeze activitate farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, vindecarea, ameliorarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura și funcționarea organismului.
- 12) Încărcătură microbiană (bioburden): Nivelul și tipul (nedorit sau nu) de microorganisme care pot fi prezente în materiile prime, în „materiile prime pentru IFA”, în produsele intermediare sau în IFA. Încărcătura microbiană nu trebuie considerată contaminare decît în cazul depășirii limitelor de admisibilitate sau al identificării unor microorganisme nedorite.
- 13) Material (material): Un termen general utilizat pentru a desemna materiile prime (materiile prime pentru IFA”, reactivi, solvenți), adjuvanții, produsele intermediare, IFA, materialele de ambalare și etichetare.
- 14) Materie primă pentru IFA (API starting material): O materie primă, produs intermediar sau un IFA care este utilizată în fabricarea unei IFA și care este încorporat ca un fragment structural semnificativ în structura IFA. O „materie primă pentru IFA” poate fi un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau acord comercial, sau produs intern. În mod normal,

„materiile prime pentru IFA” au proprietăți și structură chimice definite.

15) Proces tehnologic pentru IFA (production API): Toate operațiile implicate în obținerea unei IFA, de la recepția materialelor, prin procesare, pînă la ambalarea IFA.

16) Produs intermediar al IFA (intermediate product API): Un material produs în timpul etapelor de procesare ale unei IFA, care suferă în continuare modificări de natură moleculară sau purificare înainte de a deveni IFA. Produsele intermediare pot să fie izolate sau nu (acest Ghid se adresează numai acelor produse intermediare fabricate după momentul pe care unitatea de producție l-a definit ca fiind momentul în care începe producția IFA).

17) Profilul impurităților (impurity profile): O descriere a impurităților identificate și neidentificate prezente într-un IFA.

18) Protocol de validare (validation protocol): Un plan scris care precizează modul în care va fi efectuată validarea și definește criteriile de acceptare. De exemplu, protocolul pentru un proces de fabricație identifică echipamentele de procesare, parametrii de proces sau sferile de operare critice, caracteristicile produsului, prelevarea, datele testelor care trebuie colectate, numărul de programe de validare și rezultatele de testare acceptabile.

19) Randamentul scontat (yield, expected): Cantitatea de material sau procentul din randamentul teoretic anticipat într-o anumită etapă de producție pe baza datelor anterioare de laborator, scară pilot sau fabricație.

20) Randamentul teoretic (yield, theoretical): Cantitatea care va fi produsă într-o anumită etapă de producție, pe baza cantității de material utilizate, în absența oricăror pierderi sau erori în producție.

21) Reprelucrarea IFA (reworking API): Supunerea unui produs intermediar sau IFA care nu se conformează standardelor sau specificațiilor, la una sau mai multe etape de prelucrare diferite de cele prevăzute pentru procesul de fabricație stabilit, pentru a obține o calitate acceptabilă a produsului intermediar sau a IFA (de ex. recristalizarea cu un solvent diferit).

22) Reprocesarea IFA (reprocessing API): Introducerea unui produs intermediar al IFA sau IFA, inclusiv a unuia care nu se conformează standardelor sau specificațiilor, înapoi în proces și repetarea unei etape de cristalizare sau a oricărei alte etape de manipulare fizică sau chimică adecvate (de ex. distilare, filtrare, cromatografie, măcinare), care face parte din procesul de fabricație stabilit. Continuarea unei etape din proces, după ce un test de control în proces a arătat că acea etapă este incompletă, se consideră că face parte din procesul normal și nu se consideră reprocesare.

23) Semnătură (signature): Înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau verificare. Această înregistrare poate fi cu inițiale, semnătura întregă scrisă de mîină, sigiliu personal sau semnătură electronică autentificată și sigură.

24) Soluție mamă (mother liquid): Lichid rezidual care rămîne după procesele de cristalizare sau izolare. O soluție mamă poate să conțină materiale nereacționate, produse intermediare, concentrații ale IFA și/sau ale impurităților. Poate fi utilizat pentru procesare ulterioară.

25) Solvent (solvent): Un lichid anorganic sau organic utilizat drept vehicul pentru prepararea soluțiilor sau suspensiilor în fabricația unui produs intermediar sau a unei IFA.

26) Standard de referință primar (reference standard primary): O substanță care s-a demonstrat, printr-un set extins de teste analitice, că este material original care ar trebui să fie de puritate

înalță. Acest standard poate fi: (1) obținut dintr-o sursă recunoscută oficial, sau (2) obținut prin sinteză independentă, sau (3) obținut dintr-un material de înaltă puritate existent, sau (4) obținut prin purificarea ulterioară a unui material existent.

27) Standard de referință secundar (reference standard secondary): O substanță de calitate și puritate stabilite, prin comparație cu un standard de referință primar, utilizat ca standard de referință pentru testările de laborator de rutină.

28) Unitatea/unitățile de calitate (quality unit(s)): O unitate organizațională independentă de producție care îndeplinește atât responsabilitățile de asigurarea calității (AC) cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau un singur individ sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.

Secțiunea 2. Obiectiv

226. Scopul prezentei părți al Ghidului este să ofere îndrumări de Buna practică de fabricație (BPF) a substanțelor active conform unui sistem corespunzător de management al calității. Partea II al prezentului Ghid este și mijloc suplimentar de a garanta că substanțele farmaceutice active îndeplinesc cerințele de calitate și puritate pe care le presupun sau pe care trebuie să le posede.

227. În acest Ghid, termenul „fabricație” include toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberare, depozitare și distribuție a substanțelor farmaceutice active și controalele asociate. Termenul „trebuie” se referă la recomandări indicate în afara cazului când se dovedește că sunt inaplicabile sau sunt înlocuite de alte Anexe la Ghidul BPF sau înlocuite de o metodă alternativă care se demonstrează că, conduc la un nivel de asigurare a calității echivalent sau mai înalt.

228. Ghidul BPF, în ansamblu, nu face referiri la aspectele siguranță a personalului angajat în fabricație și nici la aspectele de protecție a mediului. Aceste controale sunt responsabilitățile inerente ale fabricantului și sunt guvernate de altă legislație.

229. Ghidul nu își propune să definească cerințele de autorizare a produselor medicamentoase de uz uman sau să modifice cerințele farmacopeei. Acest Ghid nu afectează abilitatea autorității de reglementare responsabilă de a stabili cerințe specifice de autorizare privind substanțele active, în contextul autorizărilor a produselor medicamentoase de uz uman /fabricație. Toate obligațiile din documentele de autorizare a produselor medicamentoase de uz uman trebuie îndeplinite.

Secțiunea 3. Domenii de aplicare

230. Prezentul Ghid se aplică la fabricația substanțelor active pentru medicamente de uz uman; se aplică la fabricația substanțelor farmaceutice active sterile numai pînă în faza imediat anterioară celei prin care substanța devine sterilă. Sterilizarea și procesarea aseptică a substanțelor active sterile nu sunt cuprinse în această parte a Ghidului, dar trebuie să se efectueze conform prevederilor BPF și interpretările aduse în Anexa 1 „Fabricația produselor medicamentoase sterile”.

231. Prezentul Ghid exclude sângele total și plasma, dar totuși include substanțele active care sunt fabricate utilizînd sîngele și plasma ca materii prime. Prezenta parte a Ghidului nu se aplică medicamentelor ambalate vrac (bulk-packaged medicinal products). Se aplică tuturor substanțelor active care fac subiectul oricăror derogări descrise în Anexele Ghidului BPF, în special Anexele 2 - 7, unde se pot găsi îndrumări suplimentare pentru anumite tipuri de substanțe active.

232. Partea II, Capitolul XIX conține îndrumări care se aplică numai pentru fabricația de substanțe active folosite în producția de medicamente pentru investigație clinică deși, trebuie notat că

aplicarea sa în acest caz este recomandată.

233. O „materie primă pentru o substanță activă” este o materie primă, produs intermediar, sau o substanță activă care este folosită în producerea unei substanțe active și care este încorporată ca un fragment structural important în structura substanței active. O „materie primă pentru substanța activă” poate fi un articol comercializat, un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau sub acord comercial, sau un produs propriu. În mod normal, „materiile prime pentru substanțe active” au proprietăți chimice și structură definite.

234. Producătorul trebuie să definească și să documenteze motivul alegerii momentului în care începe fabricația substanței active. Pentru procesele de sinteză, acest moment este cunoscut ca punctul în care „materiile prime pentru substanța activă” sunt introduse în proces. Pentru alte procese (de ex. fermentație, extracție, purificare etc.) acest motiv trebuie stabilit în funcție de fiecare caz. Tabelul 1 oferă îndrumări cu privire la momentul la care „materia primă pentru substanța activă” este, în mod normal, introdusă în proces.

235. Din acest moment, BPF corespunzătoare, așa cum este definită în prezentul Ghid, trebuie aplicată etapelor de fabricație a acestor produse intermediare și/sau substanțe active. Aceasta va include validarea etapelor critice de proces care s-a stabilit că au impact asupra calității substanței active. Totuși, trebuie menționat faptul că, dacă un fabricant alege să valideze o etapă de proces, nu înseamnă neapărat că acea etapă este critică.

236. Îndrumarea din acest Ghid se aplică de obicei etapelor marcate cu gri în Tabelul 1. Nu înseamnă că toate etapele din Tabelul 1 trebuie să fie parcurse. Rigurozitatea BPF în fabricația substanțelor active trebuie să crească pe măsură ce procesul înaintază, de la primele etape către etapele finale, purificare și ambalare. Procesarea fizică a substanțelor active, precum granularea, acoperirea sau modificarea fizică a mărimii particulelor (ex. mărunțire, micronizare) trebuie să se desfășoare cel puțin după standardele impuse de prezentul Ghid.

237. Prezentul Ghid nu se aplică etapelor anterioare introducerii „materiei prime pentru substanța activă” definite.

Tabelul 1: Aplicarea prezentului Ghid la fabricația IFA

Tipul de fabricație	Aplicarea prezentului Ghid la etapele (figurate în gri) folosite în acest tip de fabricație				
Fabricația chimică	Producerea materiei prime pentru IFA	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Producerea produsului/ produselor intermediar/ intermediare	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
IFA provenind din surse animale	Colectarea organelor, fluidelor sau țesuturilor	Tăierea, amestecarea și/sau procesarea inițială	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
IFA extrase din surse vegetale	Colectarea plantelor	Tăierea și extracția/extracțiile inițială/inițiale	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Extracte vegetale folosite ca IFA	Colectarea plantelor	Tăierea și extracția inițială		Extracția avansată	Procesarea fizică și ambalarea
IFA reprezentate de plante mărunțite sau pulverizate	Colectarea plantelor și/sau cultivarea și recoltarea	Tăierea/ mărunțirea			Procesarea fizică și ambalarea

Biotehnologie: fermentație/cultură de celule	Stabilirea băncii de celule standard și a băncii de celule de lucru	Întreținerea băncii de celule de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Fermentația „clasică” pentru a produce IFA	Stabilirea băncii de celule	Întreținerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentație	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea

Capitolul II. Managementul calității

Secțiunea 1. Principii

238. Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricație.
239. Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, care să implice participarea activă a conducerii și a personalului adecvat din fabricație.
240. Sistemul de management al calității trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele și resursele, precum și activitățile necesare care să asigure că IFA va satisface specificațiile de calitate și de puritate stabilite. Toate activitățile legate de calitate trebuie să fie definite și documentate.
241. Trebuie să existe o unitate/unități de calitate, care este/sunt independentă/independente de producție și care îndeplinește/îndeplinesc atât responsabilitățile asigurării calității (AC), cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau a unei singure unități sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.
242. Trebuie să fie desemnate persoanele autorizate să elibereze produsele intermediare și IFA.
243. Toate activitățile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul în care se desfășoară.
244. Orice deviație de la procedurile stabilite trebuie documentată și argumentată. Deviațiile critice trebuie investigate, iar investigația și concluziile acesteia trebuie documentate.
245. În lipsa unui sistem corespunzător care să permită o astfel de utilizare (de ex. eliberarea în carantină, descrisă în punctul 420 sau folosirea materiilor prime ori a produselor intermediare pînă la încheierea evaluării), nici un material nu trebuie eliberat sau folosit înaintea încheierii satisfăcătoare a evaluării de către unitatea/unitățile de calitate.
246. Trebuie să existe proceduri care să anunțe la timp managementul responsabil cu privire la inspecțiile autorităților de reglementare, deficiențele serioase de BPF, neconformități ale produsului și acțiuni asociate (de ex. reclamații legate de calitate, retrageri, acțiunile autorităților de reglementare, etc.).
247. Pentru a îndeplini obiectivele calității, trebuie să existe un sistem de calitate cuprinzător proiectat și corect implementat care să încorporeze Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității.

Secțiunea 2. Managementul riscului în domeniul calității

248. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și revizuirea riscurilor în domeniul calității substanțelor active. Poate fi

aplicat atât prospectiv cât și retrospectiv.

249. Sistemul de management al riscului în domeniul calității trebuie să asigure că:

1) Evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoașterea științifică, experiența cu privire la proces și în cele din urmă se leagă de protecția pacientului prin comunicarea cu utilizatorul substanței active.

2) Nivelul efortului, al caracterului oficial și al documentării procesului de management al riscului în domeniul calității sunt măsurate în funcție de nivelul riscului.

Exemple de procese și aplicații referitoare la managementul riscului în domeniul calității pot fi găsite în anexa 17.

Secțiunea 3. Responsabilitățile unității/unităților de Calitate

250. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să fie implicată/implicate în toate problemele legate de calitate.

251. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să analizeze și să aprobe toate documentele corespunzătoare referitoare la calitate.

252. Principalele responsabilități ale unității/unităților de calitate independente nu trebuie să fie delegate. Aceste responsabilități trebuie să fie scrise și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

1) Eliberarea sau respingerea tuturor IFA. Eliberarea sau respingerea produselor intermediare pentru folosire în afara controlului unității de producție.

2) Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetare.

3) Verificarea înregistrărilor complete ale seriei de producție și ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înaintea eliberării IFA pentru distribuție.

4) Asigurarea că deviațiile critice sunt investigate și rezolvate.

5) Aprobarea tuturor specificațiilor și a instrucțiunilor standard de producție.

6) Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calității produselor intermediare sau IFA.

7) Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecții).

8) Aprobarea fabricanților sub contract pentru produsele intermediare și IFA.

9) Aprobarea schimbărilor care pot avea un impact asupra calității produsului intermediar sau IFA.

10) Verificarea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare.

11) Asigurarea că reclamațiile referitoare la calitate sunt investigate și rezolvate.

12) Asigurarea că se folosesc sisteme eficiente pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor critice.

- 13) Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător și că rezultatele sunt raportate.
- 14) Asigurarea că există date de stabilitate care să susțină datele de retestare sau de expirare și condițiile de depozitare pentru IFA și/sau produsele intermediare (cînd este necesar).
- 15) Analiza calității produsului (așa cum este definită în Partea II, Cap. II, Secțiunea 5).

Secțiunea 4. Responsabilitatea privind activitățile de producție

253. Responsabilitatea pentru activitățile de producție trebuie să fie menționată în scris și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

- 1) Pregătirea, revizuirea, aprobarea și distribuirea instrucțiunilor pentru producția produselor intermediare sau a IFA conform procedurilor scrise.
- 2) Producerea IFA și, cînd e necesar, a produselor intermediare conform instrucțiunilor preaprobat.
- 3) Verificarea tuturor înregistrărilor seriei de producție și asigurarea că acestea sunt completate și semnate.
- 4) Asigurarea că toate deviațiile producției sunt raportate și evaluate și că deviațiile critice sunt investigate, iar concluziile înregistrate.
- 5) Asigurarea că facilitățile de producție sunt curate și, dacă este cazul, dezinfectate.
- 6) Asigurarea că se efectuează calibrările necesare și că se păstrează înregistrările.
- 7) Asigurarea că localurile și echipamentele sunt întreținute, iar înregistrările sunt păstrate.
- 8) Asigurarea că protocoalele și rapoartele de validare sunt verificate și aprobate.
- 9) Evaluarea schimbărilor propuse pentru produs, proces sau echipament.
- 10) Asigurarea că facilitățile și echipamentele noi și, cînd este cazul, cele modificate sunt calificate.

Secțiunea 5. Audituri interne (Autoinspecții)

254. Pentru a verifica conformitatea cu principiile BPF pentru IFA, trebuie efectuate audituri interne regulate, conform unui program aprobat.

255. Constatările auditului și acțiunile corective trebuie să fie documentate și aduse la cunoștința conducerii unității de fabricație. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie realizate într-un mod eficient și oportun.

Secțiunea 6. Analiza calității produsului

256. Analizele regulate ale calității IFA trebuie să aibă ca obiectiv verificarea consecvenței procesului. Asemenea analize trebuie, în mod normal, să fie realizate și documentate anual și trebuie să includă cel puțin:

- 1) o analiză a rezultatelor controalelor în proces critice și a testelor critice ale IFA;
- 2) o analiză a tuturor seriilor care nu au îndeplinit prevederile specificației/specificațiilor stabilite;

- 3) o analiză a tuturor deviațiilor critice sau a neconformităților și a investigațiilor corelate;
- 4) o analiză a oricăror schimbări aduse proceselor sau metodelor analitice;
- 5) o analiză a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității;
- 6) o analiză a tuturor returnărilor, reclamațiilor și rechemărilor referitoare la calitate; și
- 7) o analiză privind aplicarea adecvată a acțiunilor corective.

257. Rezultatele acestei analize trebuie să fie evaluate și evaluarea făcută să aprecieze dacă trebuie luate măsuri corective sau dacă trebuie să se efectueze o revalidare. Motivele pentru astfel de acțiuni corective trebuie să fie documentate. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie îndeplinite la timp și într-un mod eficient.

Capitolul III. Personal

Secțiunea 1. Calificările personalului

258. Trebuie să existe un număr adecvat de personal calificat prin educație, instruire și/sau experiență corespunzătoare, pentru a efectua și supraveghea fabricația produselor intermediare și a IFA.

259. Responsabilitățile întregului personal implicat în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie specificate în scris.

260. Instruirea trebuie să fie efectuată cu regularitate de către persoane calificate și trebuie să cuprindă, cel puțin, operațiile specifice pe care angajatul le execută și BPF referitoare la îndatoririle angajatului. Înregistrările instruirii trebuie să fie păstrate. Instruirea trebuie evaluată periodic.

Secțiunea 2. Igiena personalului

261. Personalul trebuie să aibă o stare de sănătate bună și o igienă corespunzătoare.

262. Personalul trebuie să poarte echipament curat, potrivit pentru activitatea de fabricație în care este implicat și care trebuie schimbat când este cazul. Trebuie să fie purtat, atunci când este necesar, pentru a proteja IFA și produsele intermediare de contaminare, echipament de protecție suplimentar, care acoperă capul, fața, mina și brațul.

263. Personalul trebuie să evite contactul direct cu produsele intermediare sau cu IFA.

264. Fumatul, mîncatul, băutul, mestecatul și păstrarea alimentelor trebuie să fie limitate la anumite zone desemnate, separate de zonele de fabricație.

265. Personalul care suferă de o boală infecțioasă sau care are leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului nu trebuie să fie implicat în activități care pot duce la compromiterea calității IFA. Orice persoană descoperită (fie prin examinare medicală, fie prin observarea supraveghetorului) a avea semne vizibile de boală sau leziuni deschise trebuie exclusă de la activitățile în care starea de sănătate poate influența negativ calitatea IFA, pînă ce starea este ameliorată sau personalul medical calificat stabilește că persoana respectivă nu periclitează siguranța sau calitatea IFA.

Secțiunea 3. Consultanți

266. Consultanții care oferă consiliere cu privire la fabricația și controlul produselor intermediare

sau IFA trebuie să aibă suficientă calificare, instruire și experiență pentru a oferi sfaturi asupra subiectului pentru care sunt solicitați.

267. Trebuie păstrate înregistrările care să conțină numele, adresa, calificarea și tipul de serviciu oferit de acești consultanți.

Capitolul IV. Clădiri și facilități

Secțiunea 1. Proiectare și construcție

268. Clădirile și facilitățile folosite în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie amplasate, proiectate și construite astfel încât să ușureze curățarea, întreținerea și operarea corespunzătoare tipului și etapei din fabricație. Facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate pentru a minimiza posibila contaminare. Când au fost stabilite specificații microbiologice pentru un produs intermediar sau pentru un IFA, facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate astfel încât să limiteze expunerea la contaminanții microbieni, după caz.

269. Clădirile și facilitățile trebuie să aibă spațiu adecvat pentru amplasarea ordonată a echipamentelor și a materialelor, pentru a preveni amestecările și contaminarea.

270. Când echipamentul însuși (ex. sisteme închise sau izolate) asigură protecție adecvată materialului, un astfel de echipament poate fi amplasat în afara clădirii.

271. Fluxul de materiale și personal în clădire sau facilități trebuie să fie proiectat astfel încât să prevină amestecările sau contaminarea.

272. Trebuie definite zone sau alte sisteme de control pentru următoarele activități:

- 1) recepție, identificare, prelevare și carantina materiilor prime pînă la eliberare sau respingere;
- 2) carantină înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare și a IFA;
- 3) prelevarea de produse intermediare și IFA;
- 4) păstrarea materialelor respinse pînă la altă dispoziție (de ex. returnare, reprocesare sau nimicire);
- 5) depozitarea materialelor eliberate;
- 6) operații de producție;
- 7) operații de ambalare și etichetare; și
- 8) operații de laborator.

273. Trebuie să se asigure spații de spălare și toalete curate, corespunzătoare, pentru personal. Aceste spații de spălare trebuie să fie dotate cu apă caldă și rece după caz, săpun sau detergent, uscătoare cu aer sau prosoape de unică folosință. Spațiile de spălare și toaletele trebuie să fie separate de zonele de fabricație, dar să fie ușor accesibile. Trebuie să se asigure, unde este cazul, spații adecvate pentru duș și/sau schimbarea hainelor.

274. Zonele/operațiile de laborator trebuie să fie în mod normal separate de zonele de producție. Unele spații ale laboratorului, în special cele folosite pentru controalele în proces, pot fi amplasate în zonele de producție, cu condiția ca operațiile procesului de producție să nu afecteze acuratețea

determinărilor de laborator, iar laboratorul și operațiile sale să nu influențeze negativ procesul de producție, produsul intermediar sau IFA.

Secțiunea 2. Utilități

275. Toate utilitățile care pot avea impact asupra calității produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat și încălzire, ventilație și aer condiționat) trebuie să fie calificate și monitorizate corespunzător; când limitele sunt depășite trebuie să se ia măsuri. Trebuie să fie disponibile planurile acestor sisteme de utilități.

276. Unde este cazul, trebuie să se asigure sisteme adecvate de ventilație, filtrare a aerului și de exhaustare. Aceste sisteme trebuie să fie proiectate și construite astfel încât să se minimizeze riscurile de contaminare și contaminare încrucișată și trebuie să includă echipamente pentru controlul presiunii aerului, al microorganismelor (dacă e cazul), prafului, umidității și temperaturii, potrivit etapei din fabricație. O atenție deosebită trebuie să se acorde zonelor unde IFA sunt expuse mediului.

277. Dacă aerul este recirculat în spațiile de producție, trebuie luate măsuri adecvate pentru a controla contaminarea și contaminarea încrucișată.

278. Conductele instalate permanent trebuie să fie identificate corect. Acest lucru se poate realiza prin identificarea traseelor individuale, documentare, sisteme de control computerizate sau mijloace alternative. Conductele trebuie amplasate astfel încât să se evite riscul de contaminare a produsului intermediar sau a IFA.

279. Canalele de evacuare trebuie să aibă mărime adecvată și să fie prevăzute când este cazul cu sifon sau cu un dispozitiv adecvat pentru a preveni refularea.

Secțiunea 3. Apa

280. Trebuie să se demonstreze că apa folosită în fabricația IFA este corespunzătoare utilizării propuse.

281. Dacă nu se justifică altfel, apa folosită în proces trebuie să îndeplinească, cel puțin, cerințele de calitate prevăzute de ghidul OMS pentru apa potabilă (Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 1: Recommendations. – Second edition. – WHO, 1993. – X + 188 p.).

282. În cazul în care calitatea IFA impune, se vor stabili pentru apa potabilă specificații de calitate pentru parametri fizico/chimici, numărul total de microorganisme, contaminanți și/sau endotoxine.

283. Când apa folosită în proces este tratată de către fabricant pentru a atinge o calitate definită, procesul de tratare trebuie să fie validat și monitorizat cu limite de acțiune corespunzătoare.

284. Când fabricantul unui IFA nesteril susține că aceasta este corespunzător pentru a fi folosit în procesul de fabricație al unui medicament steril, apa folosită în etapele finale de izolare și purificare trebuie să fie monitorizată și controlată sub aspectul numărului total de microorganisme, contaminanților și prezenței endotoxinelor.

Secțiunea 4. Ținere sub control (izolare)

285. Producția IFA puternic sensibilizante, cum sunt penicilinele și cefalosporinele, trebuie să se desfășoare în zone de fabricație dedicate, care pot include facilități, echipament de tratare a aerului și/sau echipamente de fabricație.

286. Pentru materiale de natură infecțioasă sau cu înaltă activitate farmacologică sau toxicitate (cum ar fi unii steroizi sau agenți antitumorali citostatici) trebuie să se folosească, de asemenea, zone de producție dedicate, dacă nu s-au stabilit și respectat proceduri de inactivare și/sau curățire validate.

287. Trebuie stabilite și implementate măsuri corespunzătoare pentru prevenirea contaminării încrucișate de către personal, materiale etc. care se deplasează dintr-o zonă dedicată în alta.

288. Orice activitate de producție (incluzând cîntărirea, măcinarea sau ambalarea) a materialelor nefarmaceutice foarte toxice, cum sunt erbicidele și pesticidele nu trebuie să se realizeze în clădirile și/sau cu echipamentele folosite la fabricația IFA. Manipularea și depozitarea acestor materiale nefarmaceutice foarte toxice trebuie să se facă separat de a IFA.

Secțiunea 5. Iluminare

289. În toate zonele trebuie să se asigure iluminare adecvată care să ușureze curățarea, întreținerea și operațiile de fabricație propriu-zise.

Secțiunea 6. Ape reziduale (apă de canal) și resturi neutilizate

290. Apa de canal, resturi neutilizate și alte deșeuri (ex. produse solide, lichide sau gazoase din fabricație) în și din clădiri și zone imediat învecinate trebuie să fie eliminate la timp, într-un mod sigur și igienic. Trebuie identificate clar containerele și/sau conductele pentru deșeuri.

Secțiunea 7. Igienizare și întreținere

291. Clădirile în care se fabrică produse intermediare și IFA trebuie să fie întreținute și reparate corespunzător și păstrate în stare curată.

292. Trebuie întocmite proceduri scrise care să stabilească responsabilitatea pentru igienizare și care să descrie programul de curățare, metodele, echipamentele și materialele care sunt folosite la curățarea clădirilor și facilităților.

293. Când este necesar, trebuie stabilite proceduri scrise pentru folosirea substanțelor rodenticide, insecticide, fungicide, a agenților fumigeni, a celor de curățare și igienizare corespunzători, pentru a preveni contaminarea echipamentelor, a materiilor prime, a materialelor de ambalare/etichetare, a produselor intermediare și a IFA.

Capitolul V. Echipamente de proces

Secțiunea 1. Proiectare și construcție

294. Echipamentul folosit la fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie proiectat corespunzător, de dimensiuni adecvate și amplasat corespunzător pentru scopul propus, pentru curățare, igienizare (cînd e cazul) și întreținere.

295. Echipamentul trebuie astfel construit încît suprafețele ce vin direct în contact cu materiile prime, produsele intermediare sau IFA să nu afecteze calitatea produselor intermediare și a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.

296. Echipamentul de producție trebuie folosit numai în domeniul său de operare calificat.

297. Echipamentele majore (de ex. reactoare, recipiente de depozitare) și liniile de procesare

instalate permanent, folosite la fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA trebuie să fie identificate corespunzător.

298. Orice substanță folosită la funcționarea echipamentelor, precum lubrifianții, lichidele de încălzire sau de răcire, nu trebuie să intre în contact cu produsele intermediare sau cu IFA, astfel încât să le altereze calitatea prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite. Orice deviații trebuie evaluate pentru a se putea asigura că nu există efecte nedorite privind conformitatea cu destinația materialului. Când este posibil, trebuie să se folosească lubrifianți sau uleiuri de calitate alimentară.

299. Atunci când este cazul, trebuie să se folosească echipamente închise sau în sistem închis. Când sunt folosite echipamente în sistem deschis sau echipamentele sunt deschise, trebuie să se ia măsuri corespunzătoare pentru a minimiza riscul de contaminare.

300. Trebuie să se păstreze un set al planurilor și desenelor actuale ale echipamentelor și instalațiilor critice.

Secțiunea 2. Întreținerea și curățarea echipamentului

301. Pentru întreținerea preventivă a echipamentului trebuie să fie stabilite programe și proceduri (inclusiv desemnarea responsabilității).

302. Pentru curățarea echipamentului și pentru eliberarea sa ulterioară pentru folosire în fabricația produselor intermediare și a IFA, trebuie stabilite proceduri scrise. Procedurile de curățare trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite operatorilor să curețe fiecare tip de echipament într-un mod eficient și reproductibil. Aceste proceduri trebuie să includă:

- 1) desemnarea responsabilității pentru curățarea echipamentului;
- 2) programe de curățare, incluzând, unde e cazul programe de igienizare;
- 3) o descriere completă a metodelor și a materialelor, inclusiv diluția agenților de curățare folosiți pentru a curăța echipamentul;
- 4) unde este necesar, instrucțiuni pentru dezasamblarea și reasamblarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curățare corectă;
- 5) instrucțiuni pentru îndepărtarea sau ștergerea identificării seriei anterioare;
- 6) Instrucțiuni pentru protejarea de contaminanți a echipamentului curat, înainte de folosire;
- 7) Inspectia echipamentului privind gradul de curățenie imediat înainte de folosire, dacă este posibil; și
- 8) Stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării și curățarea echipamentului, când este posibil.

303. Echipamentele și ustensilele trebuie să fie curățate, păstrate și, când e cazul, igienizate sau sterilizate pentru a preveni contaminarea sau remanența unui material care să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.

304. Acolo unde echipamentul este destinat pentru producția continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, echipamentul trebuie să fie curățat la intervale

adecvate pentru a preveni formarea și remanența contaminanților (ex. substanțe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).

305. Echipamentele nededicate trebuie să fie curățate după producția fiecărui tip de material, pentru a preveni contaminarea încrucișată.

306. Criteriile de acceptabilitate pentru reziduuri și alegerea procedurilor și a agenților de curățare trebuie să fie definite și justificate.

307. Echipamentul trebuie identificat prin mijloace adecvate din punct de vedere al conținutului și al statutului său de curățenie.

Secțiunea 3. Calibrarea

308. Echipamentul de control, cântărire, măsurare, monitorizare și testare, care este critic pentru asigurarea calității produsului intermediar sau a IFA trebuie să fie calibrat în acord cu proceduri scrise și după un program stabilit.

309. Calibrările echipamentului trebuie să fie realizate folosind standarde identificabile conform standardelor certificate, dacă există.

310. Trebuie să se păstreze înregistrările acestor calibrări.

311. Statutul curent al calibrării echipamentului critic trebuie să fie cunoscut și verificabil.

312. Instrumentele care nu îndeplinesc criteriile de calibrare nu trebuie folosite.

313. Deviațiile instrumentelor critice de la standardele aprobate de calibrare a trebuie să fie investigate pentru a determina dacă acestea ar fi putut avea un impact asupra calității produselor intermediare sau a IFA fabricate folosind acest echipament de la ultima calibrare.

Secțiunea 4. Sisteme computerizate

314. Sistemele computerizate în relație cu BPF trebuie validate. Profunzimea și scopul validării depind de diversitatea, complexitatea și de cât de critică este aplicația computerizată.

315. Calificarea la instalare și calificarea operațională corespunzătoare trebuie să demonstreze capacitatea hard-ului și a soft-ului computerului de a îndeplini sarcinile stabilite.

316. Soft-ul disponibil comercial, care a fost calificat, nu necesită același nivel de testare. Dacă un sistem existent nu a fost validat în momentul instalării, poate fi realizată o validare retrospectivă dacă documentația adecvată este disponibilă.

317. Sistemele computerizate trebuie să aibă suficiente sisteme de control pentru a preveni accesul neautorizat sau modificările de date. Trebuie să existe controale pentru a preveni omiterea de date (ex. sistemul se închide și datele nu sunt memorate). Trebuie să existe o înregistrare a oricărei schimbări de date efectuate, valoarea sa precedentă, cine și când a făcut schimbarea.

318. Pentru operarea și întreținerea sistemelor computerizate trebuie să existe proceduri scrise.

319. Atunci când date critice sunt introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateții introducerii. Aceasta poate fi făcută de un al doilea operator sau chiar de către sistem.

320. Incidentele provocate de sistemele computerizate, care pot afecta fie calitatea produșilor

intermediari sau a IFA, fie siguranța înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate și investigate.

321. Schimbările la sistemul computerizat trebuie să se facă conform unei proceduri de schimbare și trebuie să fie autorizate oficial, documentate și testate. Trebuie să se păstreze înregistrări ale tuturor schimbărilor, inclusiv modificările și îmbunătățirile aduse hard-ului, soft-ului și oricăror altor componente critice ale sistemului. Aceste înregistrări trebuie să demonstreze că sistemul este menținut în stare validată.

322. Dacă sistemul cedează, conducând astfel la pierderea permanentă a înregistrărilor, trebuie să se asigure un sistem de rezervă. Pentru toate sistemele computerizate trebuie să se stabilească un mijloc de a asigura protecția datelor.

323. Datele pot fi înregistrate printr-un alt mijloc, pe lângă cel computerizat.

Capitolul VI. Documentație și înregistrări

Secțiunea 1. Sistemul de documentație și specificații

324. Toate documentele referitoare la fabricația produselor intermediare sau a IFA trebuie să fie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform unor proceduri scrise. Aceste documente pot fi pe suport de hârtie sau sub formă electronică.

325. Emiterea, verificarea, înlocuirea și retragerea tuturor documentelor trebuie controlate prin păstrarea istoricului revizuirilor.

326. Trebuie să fie stabilită o procedură pentru păstrarea tuturor documentelor corespunzătoare (ex. rapoarte privind istoricul dezvoltării, rapoarte de dezvoltare, rapoarte de transfer tehnic, rapoarte de validare a procesului, înregistrări ale instruirilor, înregistrări ale producției, înregistrări ale controlului și înregistrări ale distribuției). Trebuie specificată perioada de păstrare a acestor documente.

327. Toate înregistrările de producție, control și distribuție trebuie să fie păstrate cel puțin un an după data de expirare a seriei. Pentru IFA cu date de retestare, înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani după ce seria a fost distribuită în întregime.

328. Când se fac introduceri de date în înregistrări, acestea trebuie să se facă fără a putea fi șterse, în spațiile rezervate acestor introduceri de date, imediat după efectuarea activităților și trebuie identificată persoana care face înregistrarea. Corectările introducerilor de date trebuie datate, semnate și să permită citirea înregistrării originale.

329. În timpul perioadei de păstrare, originalele sau copiile înregistrărilor trebuie să se găsească la locul unde au loc activitățile descrise în aceste înregistrări. Sunt acceptate înregistrările care pot fi obținute prompt din alt loc, prin mijloace electronice sau de alt fel.

330. Specificațiile, instrucțiunile, procedurile și înregistrările pot fi păstrate fie ca originale sau copii fidele, cum sunt fotocopiile, microfilmul, microfișa, fie alte reproduceri fidele ale înregistrărilor originale. Când se folosesc tehnici de micșorare, precum microfilmarea sau înregistrări electronice, trebuie să fie disponibil un echipament de refacere corespunzător și un mijloc de a produce o copie pe hârtie.

331. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, produse intermediare (când e necesar), IFA, materiale de etichetare și ambalare. În plus, pot fi necesare specificații pentru alte

materiale, precum adjuvanții din proces, garnituri sau alte materiale folosite în timpul fabricației produselor intermediare sau a IFA, care pot influența în mod critic calitatea. Trebuie stabilite și documentate criteriile de acceptabilitate pentru controalele în proces.

332. Dacă se folosesc semnături electronice pe documente, acestea trebuie autentificate și protejate.

Secțiunea 2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului

333. Înregistrările utilizării, curățării, igienizării și/sau sterilizării și întreținerii principalelor echipamente trebuie să conțină data, ora (dacă e cazul), denumirea produsului și numărul fiecărei serii procesate în echipament și persoana care a efectuat curățarea și întreținerea.

334. Dacă echipamentul este dedicat fabricației unui singur produs intermediar sau IFA, nu sunt necesare înregistrări individuale pentru echipament dacă seriile de produs intermediar sau IFA urmează în ordine identificabilă. În cazurile în care este folosit echipamentul dedicat, înregistrările privind curățarea, întreținerea și folosirea pot face parte din înregistrarea seriei de fabricație sau pot fi păstrate separat.

Secțiunea 3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetării IFA.

335. Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:

- 1) numele fabricantului, identitatea și cantitatea fiecărui transport al fiecărei serii de materii prime, produse intermediare sau materiale de ambalare și etichetare pentru IFA; numele furnizorului; numărul/numerele de control al/ale furnizorului, dacă se cunosc, sau alte numere de identificare; numărul alocat la recepție și data recepției;
- 2) rezultatele oricărui test sau examinări efectuate și concluziile acestora;
- 3) înregistrări referitoare la identificarea folosirii materialelor;
- 4) documentația examinării și verificării materialelor de ambalare și etichetare a IFA, pentru conformitatea cu specificațiile stabilite; și
- 5) decizia finală cu privire la materiile prime, produsele intermediare sau materialele de ambalare și etichetare a IFA respinse.

336. Etichetele standard (aprobate) trebuie să fie păstrate pentru a fi comparate cu etichetele emise.

Secțiunea 4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și de control)

337. Pentru asigurarea uniformității serie de serie, trebuie să se întocmească instrucțiuni standard de producție pentru fiecare produs intermediar sau IFA, să fie datate și să fie semnate de către o persoană și să fie verificate independent, datate și semnate de către o persoană din unitatea/unitățile de calitate.

338. Instrucțiunile standard de producție trebuie să includă:

- 1) numele produsului intermediar sau al IFA fabricat și un cod de referință de identificare a documentului, dacă e posibil;
- 2) o listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri

specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;

3) o declarare exactă a cantității sau proporției fiecărei materii prime sau produs intermediar care va fi folosit, incluzînd unitatea de măsură. Cînd cantitatea nu este fixă, trebuie să se includă calculul pentru mărimea fiecărei serii sau pentru volumul producției. Trebuie incluse variațiile cantităților, dacă sunt justificate;

4) amplasarea producției și echipamentului de producție principal care va fi folosit;

5) instrucțiuni de producție detaliate, incluzînd:

a) succesiunea care va fi urmată;

b) limitele parametrilor din proces care vor fi folosite;

c) instrucțiuni de prelevare și controale în proces, cu criteriile lor de acceptabilitate, dacă e cazul;

d) limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale și/sau a întregului proces, dacă e posibil;

e) limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.

6) unde este cazul, notații speciale și precauții care trebuie urmate, sau referiri la acestea;

7) instrucțiunile pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a IFA, inclusiv pentru materialele de etichetare și ambalare și condiții speciale de depozitare, cu limite de timp, cînd este cazul.

Secțiunea 5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)

339. Înregistrările seriei de producție trebuie să se efectueze pentru fiecare produs intermediar și IFA și trebuie să includă informații complete referitoare la producția și controlul fiecărei serii. Înregistrarea seriei de producție trebuie să fie verificată înainte de eliberare, pentru a se asigura că aceasta este versiunea corectă și că este o reproducere lizibilă, fidelă a instrucțiunii standard de producție. Dacă înregistrarea seriei de producție provine dintr-o parte separată a documentului standard, acest document trebuie să includă o referință la instrucțiunea standard de producție curentă folosită.

340. Aceste înregistrări trebuie să fie numerotate cu un număr unic de serie sau de identificare, datate și semnate la eliberare. În producția continuă, codul produsului, împreună cu data și ora, pot servi ca un element de identificare unic pînă ce este alocat numărul final.

341. Documentarea fiecărei etape importante în înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control) trebuie să includă:

1) datele și, cînd este cazul, orele;

2) identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori etc);

3) identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cîntăririle, măsurătorile și numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocessate folosite în timpul fabricației;

- 4) înregistrările rezultatelor reale ale parametrilor critici din proces;
- 5) orice prelevare efectuată;
- 6) semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
- 7) rezultatele controlului în proces și ale testărilor de laborator;
- 8) randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
- 9) descrierea ambalajului și a etichetei pentru produsul intermediar sau IFA;
- 10) eticheta reprezentativă a IFA sau a produsului intermediar, dacă acestea sunt destinate comercializării;
- 11) orice deviație observată, evaluarea ei, orice investigație efectuată (dacă este cazul) sau referirea la această investigație, dacă este păstrată separat;
- 12) rezultatele testărilor în vederea eliberării.

342. Trebuie stabilite și urmate proceduri scrise pentru investigarea deviațiilor critice sau a neîncadrării în specificații a produsului intermediar sau IFA. Investigația trebuie extinsă la alte serii care ar putea fi asociate cu un eșec sau o deviație specifică.

Secțiunea 6. Înregistrările controlului de laborator

343. Înregistrările controlului de laborator trebuie să includă date complete din toate testele efectuate pentru a asigura conformitatea cu specificațiile și standardele stabilite, incluzând examinările și analizele, după cum urmează:

- 1) o descriere a probelor primite pentru testare, incluzând numele sau sursa materialului, numărul seriei sau alt cod distinctiv, data prelevării probei și, când este cazul, cantitatea și data când proba a fost primită la testare;
- 2) o declarație sau o referire la fiecare metodă de testare folosită;
- 3) o declarație a masei sau mărimii probei prelevate folosite pentru fiecare test, după cum este descris în metodă; date sau referiri la prepararea și testarea standardelor de referință, reactivilor și soluțiilor standard;
- 4) o înregistrare completă a tuturor datelor neprelucrate obținute în timpul fiecărui test, pe lângă grafice, tabele și spectre ale echipamentelor de laborator, identificate corespunzător pentru a dovedi materialul specific și seria testate;
- 5) o înregistrare a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, incluzând, de exemplu, unități de măsură, factori de conversie și factori de echivalență;
- 6) o declarație a rezultatelor testului și comparația cu criteriile de acceptabilitate stabilite;
- 7) semnătura persoanei care a efectuat fiecare test și data/datele când au fost efectuate testele; și
- 8) data și semnătura unei a doua persoane, dovedind că înregistrările originale au fost verificate din punct de vedere al acurateții, completării integrale și conformității cu standardele stabilite.

344. Trebuie păstrate înregistrări complete pentru:

- 1) orice modificări ale unei metode analitice stabilite;
- 2) calibrarea periodică a instrumentelor de laborator, aparatelor, aparatelor de măsură și a dispozitivelor de înregistrare;
- 3) toate testele de stabilitate efectuate pe IFA; și
- 4) investigațiile rezultatelor în afara specificațiilor.

Secțiunea 7. Verificarea înregistrării de producție

345. Înainte ca seria să fie eliberată sau distribuită, trebuie stabilite și respectate proceduri scrise pentru verificarea și aprobarea înregistrărilor de producție a seriei și ale controlului de laborator, inclusiv ambalarea și etichetarea, pentru a determina conformitatea produsului intermediar sau IFA cu specificațiile stabilite.

346. Înregistrările seriei de producție și de control pentru etapele critice din proces trebuie verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate înainte ca seria de IFA să fie eliberată sau distribuită. Înregistrările producției și ale controlului de laborator pentru etapele necritice din proces pot fi verificate de către personalul calificat din producție sau de către alte unități, respectând procedurile aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

347. Toate rapoartele privind deviațiile, investigațiile și rezultatele în afara specificațiilor trebuie verificate ca parte a verificării înregistrării seriei înainte de eliberarea acesteia.

348. Unitatea/unitățile de calitate poate/pot delega unității de producție responsabilitatea și autoritatea pentru eliberarea produselor intermediare, cu excepția acelor transportate în exterior, ieșind de sub responsabilitatea unității de producție.

Capitolul VII. Managementul materialelor

Secțiunea 1. Controale generale

349. Trebuie să existe proceduri generale care să descrie recepția, identificarea, carantina, depozitarea, manipularea, prelevarea, testarea și aprobarea sau respingerea materialelor.

350. Producătorii de produse intermediare și/sau IFA trebuie să aibă un sistem de evaluare a furnizorilor de materiale critice.

351. Materialele trebuie să fie achiziționate conform unei specificații stabilite, de la furnizor/furnizori aprobat/aprobați de unitatea/unitățile de calitate.

352. Dacă furnizorul unui material critic nu este producătorul aceluși material, producătorul produsului intermediar și/sau al IFA trebuie să cunoască numele și adresa producătorului materialului critic.

353. Schimbarea sursei de aprovizionare cu materii prime critice trebuie să se efectueze în acord cu Capitolul XIII „Controlul schimbării”.

Secțiunea 2. Recepția și carantina

354. În momentul recepționării și înaintea acceptării, fiecare recipient sau grup de recipiente cu

materiale trebuie să fie examinate vizual în ceea ce privește corectitudinea etichetării (incluzând corelarea dintre numele folosit de furnizor și numele intern, dacă acestea sunt diferite), integritatea recipientului, ruperea sigiliilor, dacă s-a umblat în recipiente sau prezenței contaminării. Materialele trebuie păstrate în carantină pînă cînd se prelevează probe, sunt examinate sau testate, după caz, și eliberate pentru folosire.

355. Înainte ca materialele nou-venite să se amestece cu stocurile existente (de ex. solvenți sau stocuri din silozuri), ele trebuie identificate corect, testate dacă este cazul și eliberate. Trebuie să existe proceduri pentru a preveni descărcarea în mod greșit a materialelor nou-venite peste stocul existent.

356. Dacă livrările vrac (bulk deliveries) se fac în rezervoare nededicate, trebuie să existe siguranța că nu se produce contaminarea încrucișată din rezervor. Asigurarea se face printr- unul sau mai multe din următoarele mijloace:

- 1) certificarea curățeniei;
- 2) testarea urmelor de impurități;
- 3) auditul furnizorului.

357. Trebuie să se identifice corespunzător recipientele mari de depozitare și diversele lor dispozitive, liniile de umplere și de descărcare.

358. Fiecărui recipient sau grup de recipiente (serii) de materiale trebuie să-i fie alocat un cod, serie sau număr de recepție distinctive, prin care să fie identificat. Acest număr trebuie folosit la înregistrarea amplasării fiecărei serii. Trebuie pus la punct un sistem pentru identificarea statutului fiecărei serii.

Secțiunea 3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate

359. Trebuie să se efectueze cel puțin un test pentru a verifica identitatea fiecărei serii de material, cu excepția materialelor descrise la pct. 360. În loc de a efectua alte teste, se poate folosi certificatul de analiză al furnizorului, cu condiția ca producătorul să dețină un sistem de evaluare a furnizorilor.

360. Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care să furnizeze o dovadă corespunzătoare (ex. istoricul calității) că producătorul poate asigura în mod consecvent material conform specificațiilor. Trebuie să se efectueze analize complete pe cel puțin 3 serii înaintea renunțării la efectuarea anumitor parametri de calitate ai produsului. Oricum, condiția minimă este ca, cel puțin o analiză completă să se efectueze la intervale corespunzătoare și să fie comparată cu certificatele de analiză. Siguranța certificatelor de analiză trebuie verificată la intervale regulate.

361. Adjuvanții folosiți în proces, materiile prime periculoase sau foarte toxice, alte materiale speciale sau materiale transferate la o altă unitate din cadrul companiei fabricant de IFA, nu trebuie să fie testate, dacă se obține certificatul de analiză al producătorului, care să demonstreze că aceste materii prime sunt conforme cu specificațiile stabilite. Examinarea vizuală a recipientelor, a etichetelor și înregistrarea numerelor de serie sunt utile în stabilirea identității acestor materiale. Lipsa testării interne a acestor materiale trebuie să fie justificată și documentată.

362. Probele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru seria de material din care au fost prelevate. Metodele de prelevare trebuie să specifice numărul de recipiente din care să se preleveze, din ce parte a recipientului să se preleveze și cantitatea de material care trebuie prelevată din fiecare recipient. Stabilirea numărului de recipiente din care se prelevează și a cantității de prelevat

trebuie să se facă pe baza unui plan de prelevare care are în vedere dacă materialul este critic, variabilitatea materialului, credibilitatea furnizorului și cantitatea necesară pentru analize.

363. Operația de prelevare trebuie să se efectueze în spații definite și conform procedurilor menite să prevină contaminarea materialului prelevat și contaminarea altor materiale.

364. Recipientele din care se prelevează trebuie să se deschidă cu atenție și ulterior să se închidă. Acestea trebuie marcate pentru a indica faptul că de acolo s-a prelevat.

Secțiunea 4. Depozitarea

365. Materialele trebuie să fie manipulate și depozitate astfel încât să se prevină degradarea, contaminarea și contaminarea încrucișată.

366. Materialele ambalate în saci, pungi sau cutii nu trebuie depozitate pe podea și, când este posibil, trebuie depărtate corespunzător pentru a permite curățarea și inspectarea.

367. Materialele trebuie depozitate în condiții și pentru o perioadă care să nu le afecteze negativ calitatea și trebuie în mod normal controlate astfel încât cel mai vechi stoc să fie folosit primul.

368. Unele materiale, păstrate în recipiente corespunzătoare, pot fi depozitate în aer liber, cu condiția ca etichetele de identificare să rămână lizibile, iar recipientele să fie curățate adecvat înainte de deschidere și de folosire.

369. Materialele respinse trebuie să fie identificate și controlate într-un sistem de carantină menit să prevină folosirea lor neautorizată în fabricație.

Secțiunea 5. Reevaluarea

370. Materialele trebuie re-evaluate pentru a determina dacă sunt corespunzătoare pentru folosire (ex. după depozitare îndelungată sau după expunere la căldură sau umiditate).

Capitolul VIII. Producția și controalele în proces

Secțiunea 1. Operații de producție

371. Materiile prime pentru fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie cântărite sau măsurate în condiții corespunzătoare, care să nu le afecteze capacitatea de a fi folosite. Instrumentele de cântărire și măsurare trebuie să aibă precizie adecvată pentru scopul propus.

372. Dacă un material este subdivizat pentru a fi folosit ulterior în operații de producție, noul recipient în care se păstrează materialul trebuie să fie adecvat și trebuie să fie identificat cu următoarele informații:

- 1) numele materialului și/sau codul articolului;
- 2) numărul primit la recepție sau la control;
- 3) greutatea sau cantitatea de material din noul recipient; și
- 4) data de re-evaluare sau de retestare, dacă e cazul.

373. Operațiile critice de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie asistate sau să facă subiectul unui control echivalent. Înaintea folosirii, personalul din producție trebuie să verifice dacă

materialele sunt cele specificate în înregistrarea seriei de fabricație pentru produsul intermediar sau IFA respectiv.

374. Alte activități critice trebuie asistate sau supuse unui control echivalent.

375. Randamentele obținute trebuie comparate cu cele scontate în etapele desemnate ale procesului de producție. Randamentele scontate, cu limitele corespunzătoare, trebuie să fie stabilite pe baza rezultatelor de laborator, a celor obținute la scară pilot sau a rezultatelor de fabricație. Deviațiile randamentelor, asociate cu etape critice din proces, trebuie să fie investigate pentru a determina impactul sau posibilul impact al acestora asupra calității seriilor respective.

376. Orice deviație trebuie documentată și justificată. Orice deviație critică trebuie să fie investigată.

377. Statutul principalelor echipamente din proces trebuie să fie indicat fie individual pe echipamente, fie prin documentație adecvată, prin sisteme de control computerizate sau prin mijloace alternative.

378. Materialele care vor fi reprocesate sau reprelucrate trebuie să fie controlate adecvat pentru a preveni folosirea neautorizată.

Secțiunea 2. Limite de timp

379. Dacă în instrucțiunea standard de producție (de văzut pct. 338.) sunt specificate limite de timp, aceste limite de timp trebuie să fie respectate pentru a asigura calitatea produselor intermediare și a IFA. Deviațiile trebuie să fie documentate și evaluate. Limitele de timp nu sunt necesare când se procesează pînă la o valoare țintă (ex. ajustarea pH-ului, hidrogenarea, uscarea conform specificației predeterminate), deoarece realizarea reacțiilor sau a etapelor din proces este determinată de prelevarea și testarea în proces.

380. Produsele intermediare reținute pentru procesare ulterioară trebuie depozitate în condiții adecvate pentru a se asigura că sunt corespunzătoare pentru folosire.

Secțiunea 3. Prelevare și controale în proces

381. Trebuie stabilite proceduri scrise pentru a monitoriza evoluția și controlul desfășurării etapelor din proces care produc variabilitate în caracteristicile calității produselor intermediare și a IFA. Controalele în procese și criteriile lor de acceptabilitate trebuie să fie definite pe baza informațiilor obținute în etapa de dezvoltare sau din datele istorice.

382. Criteriile de acceptabilitate, tipul și extinderea testării pot depinde de natura produsului intermediar sau a IFA fabricate, de reacția sau etapa din procesul în desfășurare și de gradul în care procesul determină variabilitate în calitatea produsului. În timpul etapelor inițiale ale procesului se pot efectua controale în proces mai puțin stricte, dar în etapele de procesare avansate (de ex. etapele de izolare și purificare) se impun controale mai stricte.

383. Controalele critice în proces (și monitorizarea procesului critic), incluzînd punctele și metodele de control, trebuie stabilite în scris și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

384. Controalele în proces pot fi efectuate de către personal calificat din departamentul de producție și procesul poate fi ajustat fără aprobarea prealabilă a unității/ unităților de calitate, dacă ajustările sunt făcute în limite prestabilite aprobate de unitatea/unitățile de calitate. Toate testele și rezultatele trebuie să fie pe deplin documentate, ca parte a înregistrării seriei.

385. Metodele de prelevare în proces, a produselor intermediare și a IFA trebuie să fie detaliate în proceduri scrise. Planurile și procedurile de prelevare trebuie să se bazeze pe practici de prelevare științifice.

386. Prelevarea în proces trebuie să se desfășoare conform procedurilor întocmite încât să prevină contaminarea materialului prelevat și a altor produse intermediare sau IFA. Trebuie stabilite proceduri pentru a se asigura integritatea probelor după prelevare.

387. Investigațiile, în cazul rezultatelor în afara specificațiilor, nu sunt în mod normal necesare pentru testele în proces care se efectuează pentru monitorizarea și/sau ajustarea procesului.

Secțiunea 4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau IFA

388. În înțelesul prezentului Ghid, amestecarea este definită ca procesul de combinare a materialelor conform aceleiași specificații pentru a produce un produs intermediar sau IFA omogene. Amestecarea în timpul procesului a fracțiunilor din serii individuale (ex. colectarea câtorva încărcături de centrifugă dintr-o singură serie de cristalizare) sau combinarea fracțiunilor din câteva serii pentru o procesare ulterioară, sunt considerate a fi parte a procesului de producție și nu este considerată amestecare.

389. Seriile cu rezultate în afara specificațiilor nu trebuie amestecate cu alte serii în scopul respectării specificațiilor. Fiecare serie introdusă în amestec trebuie să fie fabricată utilizând un proces stabilit, trebuie să fie testată individual și să îndeplinească specificațiile înainte de amestecare.

390. Operațiile de amestecare acceptabile includ, dar nu se limitează la:

1) Amestecarea seriilor mici pentru creșterea mărimii seriei;

2) Amestecarea cozilor (cum ar fi cantități relativ mici dintr-un material izolat) din serii ale aceluiași produs intermediar sau IFA pentru a forma o singură serie.

391. Procesele de amestecare trebuie controlate și documentate adecvat. Seria amestecată trebuie testată pentru verificarea conformității cu specificațiile stabilite, când este cazul.

392. Înregistrarea seriei corespunzătoare cu procesul de amestecare trebuie să permită trasabilitatea până la seriile individuale care formează amestecul.

393. Când proprietățile fizice ale unei IFA sunt critice (de ex. IFA care se intenționează a fi folosite pentru forme solide orale sau suspensii), operațiile de amestecare trebuie validate pentru a demonstra omogenitatea seriei combinate. Validarea trebuie să includă testarea proprietăților critice (ex. distribuția mărimii particulelor, densitatea înainte și după tasare), care pot fi afectate de procesul de amestecare.

394. Dacă amestecarea poate influența negativ stabilitatea, trebuie să se efectueze testarea stabilității seriilor amestecate final.

395. Data de expirare sau de retestare a seriei amestecate trebuie să se bazeze pe data de fabricație a celei mai vechi cozi sau serii din amestec.

Secțiunea 5. Controlul contaminării

396. Materialele reziduale pot fi preluate în serii succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA,

dacă există un control adecvat. Exemplele includ reziduul care aderă de pereții micronizatorului, stratul rezidual de cristale umede rămase în centrifugă după descărcare și descărcarea incompletă de fluide sau cristale din vasele folosite în proces la transferul materialului în etapa următoare de proces. Aceste reziduuri nu trebuie să conducă la contaminarea cu agenți de degradare sau microbiană, care pot altera în mod negativ profilul stabilit al impurităților IFA.

397. Operațiile de producție trebuie efectuate astfel încât să se prevină contaminarea produselor intermediare sau a IFA de către alte materiale.

398. La manipularea IFA după purificare trebuie să se ia măsuri de precauție pentru evitarea contaminării.

Capitolul IX. Ambalarea și etichetarea pentru identificare a IFA și a produselor intermediare

Secțiunea 1. Generalități

399. Trebuie să existe proceduri scrise care să detalieze recepția, identificarea, carantina, prelevarea, examinarea și/sau testarea, eliberarea, și manipularea materialelor de ambalare și etichetare.

400. Materialele de ambalare și etichetare trebuie să fie conforme cu specificațiile stabilite. Cele care nu corespund acestor specificații trebuie respinse pentru a preveni folosirea lor în operații pentru care sunt necorespunzătoare.

401. Trebuie să se păstreze înregistrări ale fiecărui transport de etichete și materiale de ambalare, care să dovedească recepția, examinarea sau testarea și dacă sunt acceptate sau respinse.

Secțiunea 2. Materiale de ambalare

402. Recipientele trebuie să asigure o protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării produselor intermediare sau IFA care se pot produce în timpul transportului și depozitării recomandate.

403. Recipientele trebuie să fie curate și, în cazul în care natura produsului intermediar sau a IFA indică acest lucru, igienizate în vederea asigurării că sunt adecvate scopului propus. Aceste recipiente nu trebuie să reacționeze, să adsorbă sau să absoarbă astfel încât să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA peste limitele specificate.

404. Dacă recipientele sunt refolosite, acestea trebuie curățate conform procedurilor documentate și toate etichetele anterioare trebuie să fie îndepărtate sau șterse.

Secțiunea 3. Emiterea și controlul etichetelor

405. Accesul în spațiile de păstrare a etichetelor trebuie limitat la personalul autorizat.

406. Trebuie să fie folosite proceduri pentru reconcilierea cantităților de etichete emise, folosite și returnate și pentru evaluarea discrepanțelor găsite între numărul recipientelor etichetate și numărul etichetelor emise. Asemenea discrepanțe trebuie investigate, iar investigația trebuie aprobată de unitatea/unitățile de calitate.

407. Toate etichetele în plus, având incipționate numerele de serie sau alte elemente specifice seriei, trebuie nimicite. Etichetele returnate trebuie să fie păstrate și depozitate astfel încât să se

prevină amestecările și să se permită identificarea corespunzătoare.

408. Etichetele învechite sau perimate trebuie să fie nimicite.

409. Dispozitivele de inscripționare folosite la tipărirea etichetelor pentru operațiile de ambalare trebuie controlate, pentru a se asigura că toate inscripționările sunt conforme cu inscripționarea specificată în înregistrarea seriei de producție.

410. Etichetele tipărite pentru o serie trebuie atent examinate privind identificarea corectă și conformitatea cu specificațiile din înregistrarea standard a producției. Rezultatele acestei examinări trebuie să fie documentate.

411. O etichetă tipărită, reprezentativă pentru cele folosite trebuie să fie inclusă în dosarul seriei de producție.

Secțiunea 4. Operații de ambalare și etichetare

412. Trebuie să existe proceduri documentate întocmite astfel încât să asigure că sunt folosite materiale de ambalare și etichete corecte.

413. Operațiile de etichetare trebuie să fie realizate astfel încât să se prevină amestecările. Trebuie să existe o separare fizică sau spațială între operațiile care implică diferite produse intermediare sau IFA.

414. Etichetele aplicate pe recipientele cu produse intermediare sau cu IFA trebuie să indice numele sau codul de identificare, numărul seriei produsului și condițiile de depozitare, atunci când asemenea informații sunt critice pentru asigurarea calității produsului intermediar sau a IFA.

415. Dacă se intenționează ca produsul intermediar sau IFA să fie transferat în exterior, ieșind de sub responsabilitatea sistemului de management al fabricantului, pe etichetă trebuie menționate numele și adresa fabricantului, cantitatea conținutului și condițiile speciale de transport și orice alte cerințe legale. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și/sau în certificatul de analiză.

416. Facilitățile pentru ambalare și etichetare trebuie să fie inspectate imediat înainte de folosire pentru a se asigura că toate materialele care nu sunt necesare pentru următoarele operații de ambalare au fost îndepărtate. Această examinare trebuie să fie documentată în înregistrările seriei de fabricație, în registrul facilității sau în alt sistem de documentare.

417. Produsele intermediare sau IFA ambalate și etichetate trebuie să fie examinate pentru a se asigura că recipientele și ambalajele seriei au eticheta corectă. Această examinare trebuie să facă parte din operația de ambalare. Rezultatele acestor examinări trebuie să fie înregistrate în dosarul seriei de producție și de control.

418. Recipientele cu produse intermediare sau cu IFA care sunt transportate în exterior, ieșind de sub responsabilitatea fabricantului, trebuie sigilate într-un mod în care, dacă sigiliul este rupt sau lipsește, recepționarul să se sesizeze asupra posibilității alterării conținutului.

Capitolul X. Depozitare și distribuție

Secțiunea 1. Proceduri de depozitare

419. Trebuie să fie disponibile facilități pentru depozitarea tuturor materialelor în condiții corespunzătoare (de ex. temperatură și umiditate controlate când este necesar). Trebuie să se păstreze înregistrări ale acestor condiții, dacă ele sunt critice pentru păstrarea caracteristicilor materialului.

420. Dacă nu există un sistem alternativ pentru prevenirea utilizării neintenționate și neautorizate a materialelor aflate în carantină, respinse, returnate sau retrase, trebuie să fie stabilite zone separate de depozitare pentru depozitarea temporară a acestora pînă cînd va fi luată decizia privind viitorul lor.

Secțiunea 2. Proceduri de distribuție

421. IFA și produsele intermediare trebuie eliberate pentru distribuție către terți numai după ce au fost eliberate de către unitatea/unitățile de calitate. IFA și produsele intermediare pot fi transferate în carantină într-o altă unitate sub controlul acestei companii, cînd există autorizarea unității/unităților de calitate și dacă se efectuează controale și se întocmește documentație adecvată.

422. IFA și produsele intermediare trebuie transportate astfel încît să nu fie afectată în sens negativ calitatea acestora.

423. Pe etichetă trebuie menționate condițiile speciale de transport sau de depozitare pentru un IFA sau un produs intermediar.

424. Producătorul trebuie să se asigure că beneficiarul de contract (contractor) pentru transportul IFA sau al produselor intermediare cunoaște și respectă condițiile corespunzătoare de transport și depozitare.

425. Trebuie stabilit un sistem prin care distribuția fiecărei serii de produs intermediar și/sau IFA să poată fi ușor determinată astfel încît să se permită retragerea ei.

Capitolul XI. CONTROALE DE LABORATOR

Secțiunea 1. Controale generale

426. Unitatea/unitățile de calitate independentă/independente trebuie să aibă la dispoziție sa facilități de laborator adecvate.

427. Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea și păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Partea II, Cap. VI, Sect. 6.

428. Toate specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere științific și adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, IFA, etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și/sau puritate stabilite. Specificațiile și procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul pentru autorizare. Pot exista și specificații în plus față de cele din dosarul pentru autorizare. Specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare, inclusiv schimbările lor, trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată și verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

429. Trebuie stabilite specificații adecvate pentru IFA, în conformitate cu standardele acceptate și în acord cu procesul de fabricație. Specificațiile trebuie să includă un control al impurităților (de ex.

impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). Dacă IFA are o specificație pentru puritate microbiologică, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune (action limits) corespunzătoare pentru numărul total de microorganisme și pentru organismele nepermise. Dacă IFA are o specificație pentru endotoxine, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune adecvate.

430. Controalele de laborator trebuie urmărite și documentate în momentul efectuării. Orice abatere de la procedurile descrise mai sus trebuie să fie documentată și justificată.

431. Orice rezultat obținut în afara specificației trebuie investigat și documentat în conformitate cu o procedură. Această procedură trebuie să includă analiza datelor, evaluarea existenței sau nu a unei probleme importante, stabilirea sarcinilor pentru acțiunile corective și concluzii. Orice reprelevare și/sau retestare după obținerea rezultatelor în afara specificației trebuie să se efectueze conform unei proceduri documentate.

432. Reactivii și soluțiile standard trebuie preparate și etichetate urmînd proceduri scrise. Data de valabilitate trebuie aplicată, după caz, reactivilor analitici sau soluțiilor standard.

433. Trebuie să se obțină standarde de referință primare corespunzătoare pentru fabricația IFA. Sursa fiecărui standard de referință primar trebuie să fie documentată. Trebuie să se păstreze înregistrări ale utilizării și depozitării fiecărui standard de referință primar, conform cu recomandările furnizorului. Standardele de referință primare obținute dintr-o sursă oficial recunoscută sunt în mod normal folosite fără a fi testate dacă sunt depozitate în condiții conforme cu recomandările furnizorului.

434. Cînd un standard de referință primar nu este disponibil dintr-o sursă recunoscută oficial, trebuie stabilit un „standard primar intern”. Trebuie să se efectueze teste corespunzătoare pentru a stabili pe deplin identitatea și puritatea standardului de referință primar. Trebuie păstrată documentația adecvată a acestor teste.

435. Standardele de referință secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate și depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referință secundar, prin comparație cu un standard de referință primar. Fiecare serie de standard de referință secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

Secțiunea 2. Testarea produselor intermediare și a IFA

436. Pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA trebuie să se efectueze teste de laborator adecvate pentru a determina conformitatea cu specificațiile.

437. În mod normal, pentru fiecare IFA, trebuie stabilit un profil al impurităților, care să descrie impuritățile identificate și neidentificate, prezente într-o serie caracteristică, produsă printr-un proces de producție specific, controlat. Profilul impurităților trebuie să includă identificarea sau unii parametri analitici calitativi (de ex. timpul de retenție), limita fiecărei impurități observate și clasificarea fiecărei impurități identificate (de ex. anorganică, organică, solvent). În mod normal, profilul impurităților depinde de procesul de producție și de originea IFA. De obicei, profilele impurităților nu sunt necesare pentru IFA avînd origine vegetală sau țesuturi de animale. Considerații despre biotehnologie sunt cuprinse în Ghidul ICH Q6B.

438. Profilul impurităților trebuie comparat la intervale corespunzătoare cu cel din dosarul pentru autorizare depus la autoritatea competentă sau cu datele din istoricul seriilor anterioare pentru a observa schimbări ale IFA, provenind din modificări ale materiilor prime, ale parametrilor de operare ai echipamentelor sau ale procesului de producție.

439. Cînd este specificată calitatea microbiană, trebuie să se efectueze teste microbiologice adecvate pe fiecare serie de produs intermediar și IFA.

Secțiunea 3. Certificate de analiză

440. La cerere, trebuie să fie emise, pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA, certificate de analiză originale.

441. Certificatul de analiză trebuie să conțină informații despre numele produsului intermediar sau a IFA, inclusiv unde este cazul calitatea, numărul seriei și data eliberării. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie menționată pe etichetă și în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie menționată pe etichetă și/sau în certificatul de analiză.

442. Certificatul de analiză trebuie să conțină fiecare test efectuat conform cerințelor compendiale sau ale clientului, inclusiv limitele de acceptabilitate și rezultatele numerice obținute (dacă rezultatele testului sunt numerice).

443. Certificatele trebuie datate și semnate de către personal autorizat din unitatea de calitate și trebuie să menționeze numele, adresa și telefonul fabricantului original. Cînd analiza a fost efectuată de un reambalator sau de un reprocesator, certificatul de analiză trebuie să menționeze numele, adresa și numărul de telefon al reambalatorului/reprocesatorului și o referire la numele producătorului original.

444. Dacă sunt emise certificate de analiză noi de sau în numele reambalatorilor/ reprocesatorilor, agenților sau intermediarilor, aceste certificate trebuie să conțină numele, adresa și numărul de telefon al laboratorului care a efectuat analiza. De asemenea, trebuie să se facă referire la numele și adresa fabricantului original și la certificatul original al seriei, a cărui copie trebuie atașată.

Secțiunea 4. Monitorizarea stabilității IFA

445. Trebuie elaborat un program documentat de testare continuă, pentru a monitoriza stabilitatea caracteristicilor IFA, iar rezultatele trebuie folosite pentru confirmarea condițiilor corespunzătoare de depozitare și a datelor de retestare sau expirare.

446. Procedurile de testare folosite în testele de stabilitate trebuie validate și trebuie să indice stabilitatea.

447. Probele pentru stabilitate trebuie păstrate în recipiente care simulează recipientul comercializat. De exemplu, dacă IFA este comercializat în saci introduși în butoaie, probele de stabilitate pot fi ambalate în saci din același material și în butoaie la scară mai mică dintr-un material cu compoziție similară sau identică cu cei comercializați.

448. În mod normal, primele trei serii de fabricație comerciale trebuie incluse în programul de monitorizare a stabilității pentru a confirma data de retestare sau de expirare. Totuși, acolo unde datele din studiile anterioare arată că IFA rămîne stabil cel puțin doi ani, pot fi folosite mai puțin de trei serii.

449. În consecință, cel puțin o serie pe an din IFA fabricat, (cu excepția cazului cînd nu se produce nici o serie pe an), trebuie adăugată programului de monitorizare a stabilității și testată cel puțin anual, pentru a confirma stabilitatea.

450. Pentru IFA cu perioadă de valabilitate scurtă, testarea trebuie să se efectueze mai des. De

exemplu, pentru IFA biotehnologice/biologice și pentru alte IFA cu valabilitate de un an sau mai puțin, probele de stabilitate trebuie testate lunar în primele trei luni și la intervale de trei luni după aceea. Când există date care confirmă că stabilitatea IFA nu este compromisă, poate fi luată în considerare eliminarea intervalelor specifice de testare (de ex. testare la nouă luni).

451. Unde este cazul, condițiile de depozitare pentru stabilitate trebuie să fie consecvente cu ghidurile ICH privind stabilitatea.

Secțiunea 5. Data de expirare și retestare

452. Când se intenționează transferarea unui produs intermediar în afara controlului sistemului de management al calității fabricantului și, când este stabilită o dată de expirare sau de retestare, trebuie să fie disponibile informații care să susțină stabilitatea (de ex. date publicate, rezultatele testelor).

453. Data de expirare sau de retestare a unui IFA trebuie să se bazeze pe evaluarea datelor derivate din studiile de stabilitate. Practica obișnuită este de a se folosi o dată de retestare, nu o dată de expirare.

454. Datele preliminare de expirare sau retestare a IFA pot să se bazeze pe serii la scară pilot dacă (1) seriile pilot au fost fabricate folosind o metodă de fabricație și o procedură care simulează procesul final care va fi folosit la scară de fabricație industrială; și (2) calitatea IFA este reprezentativă pentru materialul care va fi realizat la scară industrială.

455. Pentru efectuarea unei retestări trebuie să se păstreze o probă reprezentativă.

Secțiunea 6. Contraprobe

456. Ambalarea și păstrarea contraprobelor se fac în scopul unei viitoare evaluări a calității seriilor de IFA și nu în scopul unei viitoare testări a stabilității.

457. Contraprobele din fiecare serie de IFA, identificate corespunzător, trebuie păstrate timp de un an după data de expirare a seriei stabilită de fabricant, sau timp de trei ani după distribuția seriei, oricare dintre ele este mai lungă. În cazul IFA cu date de retestare, contraprobe similare trebuie păstrate timp de trei ani după ce seria este distribuită complet de către fabricant.

458. Contraproba trebuie să fie păstrată în același sistem de ambalare în care se păstrează IFA sau într-unul care este echivalent sau care protejează mai bine decât sistemul de ambalare comercializat. Trebuie păstrate cantități suficiente pentru efectuarea a cel puțin două analize compendiale complete sau, când nu există monografie în farmacopee, două analize complete conform specificației.

Capitolul XII. Validare

Secțiunea 1. Politica de validare

459. Întreaga politică a companiei, intențiile și abordarea validării, inclusiv validarea proceselor de producție, procedurilor de curățare, metodelor analitice, procedurilor de testare în proces, sistemelor computerizate și persoanele responsabile pentru întocmirea, verificarea, aprobarea și documentarea fiecărei faze a validării trebuie să fie documentate.

460. Parametrii/ proprietățile critice trebuie, în mod normal, identificate în timpul etapei de dezvoltare sau din datele istorice, iar limitele necesare pentru o operare reproductibilă trebuie definite. Aceasta trebuie să includă:

- 1) definirea IFA, în termenii proprietăților critice ale produsului;
- 2) identificarea parametrilor procesului care pot afecta proprietățile calitative critice ale IFA;
- 3) Determinarea limitei pentru fiecare parametru critic al procesului care se așteaptă a fi folosit în timpul fabricației de rutină și controlului procesului.

461. Validarea trebuie să fie extinsă la acele operații considerate critice pentru calitatea și puritatea IFA.

Secțiunea 2. Documentația de validare

462. Trebuie să se stabilească un protocol scris de validare care să specifice cum va fi condusă validarea unui anumit proces. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat de către unitatea/unitățile de calitate și alte unități desemnate.

463. Protocolul de validare trebuie să specifice etapele critice din proces și criteriile de acceptabilitate, ca și tipul de validare care va fi efectuată (de ex. retrospectivă, prospectivă, concurrentă) și numărul proceselor desfășurate.

464. Trebuie să se întocmească un raport de validare cu trimitere la protocolul de validare, care să rezume rezultatele obținute, să comenteze orice deviație observată și să tragă concluziile adecvate, inclusiv să recomande schimbări pentru corectarea deficiențelor.

465. Orice variație de la protocolul de validare trebuie să fie documentată cu justificarea corespunzătoare.

Secțiunea 3. Calificarea

466. Înaintea începerii activităților de validare a procesului, trebuie realizată calificarea corespunzătoare a echipamentelor critice și a sistemelor auxiliare. De obicei, calificarea se realizează efectuând următoarele activități, individual sau combinate:

1) calificarea proiectului (CPr): verificarea pe bază de documente că proiectul propus pentru facilități, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus;

2) calificarea instalării (CI): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele așa cum au fost instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului și/sau ale folositorului;

3) calificarea operațională (CO): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele, așa cum au fost instalate sau modificate, funcționează în limitele anticipate;

4) calificarea performanțelor (CP): verificarea pe bază de documente că echipamentele și sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcționa efectiv și reproductibil, conform metodei de procesare și a specificațiilor aprobate.

Secțiunea 4. Concepte privind validarea de proces

467. Validarea de proces (VP) reprezintă dovada documentată că procesul care operează în parametrii stabiliți, poate să funcționeze efectiv și reproductibil, pentru a produce un produs intermediar sau un IFA care să îndeplinească specificațiile stabilite și atributele calității.

468. Există trei concepte privind validarea. Se preferă validarea prospectivă, dar sunt și excepții

cînd pot fi folosite celelalte concepte; acestea și aplicabilitatea lor sunt descrise mai jos.

469. În mod normal, validarea prospectivă trebuie să se efectueze pentru toate procesele IFA, așa cum se precizează la punctul 461. Validarea prospectivă realizată pentru un proces de obținere a unui IFA trebuie să fie încheiată înainte de comercializarea medicamentului, fabricat cu acel IFA.

470. Validarea concurentă poate fi realizată cînd date din procese de producție repetate nu sunt disponibile, deoarece s-a fabricat numai un număr limitat de serii de IFA, seriile de IFA nu se produc frecvent sau seriile de IFA se produc după un proces validat care a fost modificat. Înainte de încheierea validării concurente, seriile pot fi eliberate și folosite în medicamentul distribuit comercial, pe baza atenției monitorizării și testării a seriilor de IFA.

471. Poate fi făcută o excepție pentru validarea retrospectivă, pentru procesele bine stabilite, care au fost folosite fără schimbări semnificative ale calității IFA datorate schimbărilor de materii prime, echipamente, sisteme, facilități sau procesului de producție. Un asemenea concept privind validarea poate fi folosit cînd:

- 1) atributele critice ale calității și parametrii critici ai procesului au fost identificați;
- 2) au fost stabilite criteriile de acceptabilitate și controale în proces adecvate;
- 3) nu au existat eșecuri semnificative de proces/produs atribuite altor cauze decît greșeala operatorului sau defectării echipamentelor, fără legătură cu conformitatea acestora; și
- 4) au fost stabilite profilele ale impurităților pentru IFA existent.

472. Seriile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie reprezentative pentru toate seriile realizate în timpul perioadei de verificare, incluzînd orice serie care nu a îndeplinit specificațiile și, trebuie să fie în număr suficient pentru a demonstra consecvența procesului. Contraprobele pot fi testate pentru a obține date pentru validarea retrospectivă a procesului.

Secțiunea 5. Programul de validare a procesului

473. Numărul proceselor derulate pentru validare trebuie să depindă de complexitatea procesului sau de importanța schimbării procesului avută în vedere. Pentru validările prospectivă și concurentă trebuie folosite trei serii de producție consecutive și reușite, dar pot exista situații cînd, pentru a demonstra consecvența procesului (ex.procese IFA complexe sau procese IFA cu durată mare), sunt justificate derulări suplimentare ale acestuia. Pentru validarea retrospectivă, trebuie examinate datele generale din 10 pînă la 30 de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar pot fi examinate mai puține serii, dacă acest lucru se justifică.

474. Parametrii critici ai procesului trebuie să fie controlați și monitorizați în timpul studiilor de validare a procesului. Nu este necesar să fie incluși în validarea procesului parametrii care nu au legătură cu calitatea, cum ar fi variabilele controlate pentru a minimiza consumul de energie sau folosirea echipamentului.

475. Validarea de proces trebuie să confirme că profilul impurităților pentru fiecare IFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie comparabil sau mai bun, decît datele istorice și, cînd e posibil, decît profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii folosite în studii clinice și toxicologice inițiale.

Secțiunea 6. Analiza periodică a sistemelor validate

476. Sistemele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă mai operează într-un mod valid. În mod normal, nu este nevoie de revalidare dacă nu au fost aduse schimbări semnificative sistemului sau procesului și dacă o analiză a calității confirmă că sistemul sau procesul produce, cu consecvență, material care îndeplinește specificațiile.

Secțiunea 7. Validarea curățării

477. În mod normal, procedurile de curățare trebuie validate. În general, validarea curățării trebuie adresată situațiilor sau etapelor din proces în care contaminarea sau resturile de materiale au cel mai mare risc pentru calitatea IFA. De exemplu, în primele etape de producție poate să nu fie necesară validarea procedurilor de curățare a echipamentului în cazul în care reziduurile sunt îndepărtate prin etape ulterioare de purificare.

478. Validarea procedurilor de curățare trebuie să reflecte modul real de folosire a echipamentului. Dacă mai multe IFA sau produse intermediare sunt fabricate în același echipament și echipamentul este curățat prin același proces, pentru validarea curățării poate fi selectat un produs intermediar sau un IFA reprezentative. Această selecție trebuie să se bazeze pe solubilitate și pe dificultatea curățării iar calcularea limitei reziduale trebuie să se bazeze pe eficacitate, toxicitate și stabilitate.

479. Protocolul de validare a curățării trebuie să descrie echipamentul care trebuie curățat, procedurile, materialele, nivelurile acceptabile de curățare, parametrii care trebuie monitorizați și controlați și metodele analitice. De asemenea, protocolul trebuie să indice tipul de probe care trebuie obținute și modul în care sunt ele prelevate și etichetate.

480. Prelevarea trebuie să includă după caz, tamponarea, clătirea sau metode alternative (de ex. extracția directă), pentru a detecta atât reziduurile insolubile cât și pe cele solubile. Metodele de prelevare folosite trebuie să fie capabile să măsoare cantitativ nivelurile de reziduuri rămase pe suprafața echipamentului după curățare. Prelevarea prin tamponare poate fi nepractică când suprafețele care intră în contact cu produsul nu sunt ușor accesibile din cauza proiectării echipamentului și/sau a limitărilor procesului (de ex. suprafața interioară a tuburilor, țevile de transfer, tancurile reactoarelor cu orificii mici sau care manipulează materiale toxice, și echipamente mici complicate, precum micronizatoarele și microfluidizatoarele).

481. Trebuie să se folosească metode analitice validate, care au sensibilitatea de a detecta reziduurile sau contaminanții. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a detecta nivelul acceptabil stabilit de reziduu sau contaminant. Trebuie să se stabilească nivelul de recuperare care poate fi atins de metodă. Limitele de reziduuri trebuie să fie practice, realizabile, verificabile și bazate pe cel mai dăunător reziduu. Limitele se pot stabili pe baza activității farmacologice, toxicologice sau fiziologice minim cunoscute a IFA sau a celui mai dăunător component al său.

482. Studiile de curățare/igienizare a echipamentului trebuie să se refere la contaminarea microbiologică și cu endotoxine a acelor procese în care este necesar să se reducă încărcătura microbiană totală sau endotoxinele din IFA, sau altor procese pentru care o asemenea contaminare reprezintă o problemă (de ex. IFA nesterile folosite pentru fabricarea produselor sterile).

483. Procedurile de curățare trebuie să fie monitorizate la intervale corespunzătoare după validare, pentru a conferi siguranța că aceste proceduri sunt eficiente când sunt folosite în producția de rutină. Curățarea echipamentului poate fi monitorizată prin testare analitică și examinare vizuală, când este posibil. Inspecția vizuală poate să permită detectarea contaminării grosiere concentrată în spații mici, care altfel ar putea să nu fie detectată prin prelevare și/sau analiză.

Secțiunea 8. Validarea metodelor analitice

484. Metodele analitice trebuie să fie validate, cu excepția cazului când metoda folosită este inclusă într-o farmacopee relevantă sau în alt standard de referință recunoscut. Cu toate acestea trebuie să se verifice și să se documenteze dacă toate metodele de testare folosite sunt adecvate în condițiile actuale de folosire.

485. Metodele trebuie să fie validate astfel încât să includă caracteristicile din recomandările ICH cu privire la validarea metodelor analitice. Complexitatea validării analitice efectuate trebuie să reflecte scopul analizei și etapa din procesul de producție a IFA.

486. Înainte de a începe validarea metodelor analitice trebuie să se efectueze calificarea adecvată a echipamentului analitic.

487. Trebuie să se păstreze înregistrări complete ale oricăror modificări aduse metodelor analitice validate. Asemenea înregistrări trebuie să includă motivul modificării și date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de exacte și demne de încredere ca și metoda stabilită.

Capitolul XIII. Controlul schimbării

Secțiunea 1. Elaborarea sistemului de control al schimbării și asigurarea funcționalității acestuia

488. Trebuie să se stabilească un sistem oficial de control al schimbării pentru a evalua toate schimbările care pot afecta producția și controlul produselor intermediare sau al IFA.

489. Trebuie să existe proceduri scrise care să asigure identificarea, documentarea, analiza corespunzătoare și aprobarea schimbărilor pentru materii prime, specificații, metode analitice, facilități, sisteme auxiliare, echipamente (inclusiv hardware-ul computerului), etape de proces, materiale de etichetare și ambalare și pentru software-ul computerului.

490. Orice propunere pentru schimbări relevante în BPF trebuie schițată, verificată și aprobată de către unitatea organizatorică adecvată, și trebuie verificată și aprobată de către unitatea/unitățile de calitate.

491. Trebuie să fie evaluat impactul posibil al schimbării propuse asupra calității produsului intermediar sau a IFA. O procedură de clasificare poate fi utilă în determinarea nivelului de testare, validare și documentare necesare pentru a justifica schimbările într-un proces validat. Schimbările pot fi clasificate (de ex. ca minore sau majore) în funcție de natura și mărimea lor, și de efectele pe care aceste schimbări le pot avea asupra procesului. Printr-un raționament științific trebuie să se determine ce studii de testare și validare suplimentare sunt adecvate pentru a justifica o schimbare într-un proces validat.

492. La implementarea schimbărilor aprobate trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura că toate documentele afectate de schimbări sunt revizuite.

493. După ce schimbarea a fost implementată, trebuie să existe o evaluare a primelor serii produse sau testate după schimbare.

494. Trebuie să fie evaluată posibilitatea ca schimbările critice să afecteze datele de retestare sau de expirare stabilite. Dacă este necesar, probe din produsul intermediar sau IFA produse prin procesul modificat pot fi introduse într-un program accelerat de stabilitate și/sau pot fi adăugate programului

de monitorizare a stabilității.

495. Producătorii curenți de forme dozate trebuie să fie anunțați în legătură cu schimbările procedurilor de producție și control stabilite, care pot avea impact asupra calității IFA.

Capitolul XIV. Respingerea și re folosirea materialelor

Secțiunea 1. Respingerea

496. Produsele intermediare și IFA care nu respectă specificațiile stabilite trebuie identificate ca atare și menținute în carantină. Aceste produse intermediare sau IFA pot fi re procesate sau prelucrate după cum se descrie mai jos. Concluzia finală cu privire la materialele respinse trebuie să fie înregistrată.

Secțiunea 2. Reprocesarea

497. În general este considerată acceptabilă introducerea unui produs intermediar sau a unui IFA, inclusiv a unuia care nu corespunde standardelor sau specificațiilor, înapoi în proces și reprocesarea prin repetarea unei etape de cristalizare sau prin alte etape de manipulare chimică sau fizică corespunzătoare (de ex. distilare, filtrare, cromatografie, măcinare), care fac parte din procesul de fabricație stabilit. Totuși, dacă o asemenea reprocesare se utilizează pentru majoritatea seriilor, ea trebuie inclusă ca etapă în procesul standard de fabricație.

498. Continuarea unei etape din proces, după ce un test de control în proces a arătat că etapa este incompletă, este considerată a fi parte a procesului normal. Aceasta nu se consideră a fi reprocesare.

499. Introducerea materialului nereacționat înapoi într-un proces și repetarea unei reacții chimice este considerată a fi reprocesare, dacă nu face parte din procesul stabilit.

O astfel de reprocesare trebuie să fie precedată de o evaluare atentă a calității produsului intermediar sau a IFA care să dovedească faptul că aceasta nu este influențată negativ de posibila formare a produșilor secundari și a materialelor reacționate în exces.

Secțiunea 3. Reprelucrarea

500. Înainte de a lua decizia de reprelucrare a seriilor care nu corespund standardelor sau specificațiilor stabilite, trebuie să se efectueze o investigație asupra motivului neconformității.

501. Seriile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări ale stabilității (dacă se justifică) și unei documentări care să confirme echivalența calității produsului reprelucrat față de cea a produsului obținut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, tratarea potrivită pentru operațiile de reprelucrare. Aceasta permite protocolului să definească procedura de reprelucrare, modul în care se va efectua aceasta și rezultatele așteptate. Dacă există o singură serie care va fi reprelucrată, se poate face un raport scris și seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.

502. Trebuie să se întocmească proceduri pentru compararea profilului impurităților fiecărei serii reprelucrate cu cele ale seriilor fabricate prin procesul stabilit. Atunci când metodele analitice de rutină sunt neadecvate pentru a caracteriza seria reprelucrată, trebuie să se utilizeze metode suplimentare.

Secțiunea 4. Recuperarea materialelor și solvenților

503. Recuperarea (de ex. din soluția mamă sau din filtrate) reactanților, produselor intermediare sau a IFA este considerată acceptabilă, cu condiția ca să existe proceduri aprobate pentru recuperare și ca materialele recuperate să îndeplinească specificațiile corespunzătoare scopului declarat.

504. Solvenții pot fi recuperați și refolosiți în aceleași procese sau în procese diferite, dacă operațiile de recuperare sunt controlate și monitorizate pentru a asigura că solvenții îndeplinesc standardele adecvate, înainte de refolosire sau amestecare cu alte materiale aprobate.

505. Solvenții și reactivii proaspeți și recuperați pot fi combinați, dacă testarea adecvată a dovedit că sunt corespunzători pentru toate procesele de fabricație în care pot fi folosiți.

506. Folosirea solvenților recuperați, a soluțiilor mamă și a altor materiale recuperate trebuie să fie documentată adecvat.

Secțiunea 5. Returnări

507. Produsele intermediare sau IFA returnate trebuie să fie identificate ca atare și puse în carantină.

508. Dacă există îndoieli asupra calității produselor intermediare și IFA, determinate de condițiile în care au fost depozitate sau transportate înaintea sau după returnarea lor sau de starea recipientelor lor, produsele intermediare sau IFA returnate, trebuie reprocesate, reprelucrate sau nimicite, după caz.

509. Trebuie să se păstreze înregistrări ale produselor intermediare sau IFA returnate. Pentru fiecare returnare, documentația trebuie să includă:

- 1) numele și adresa destinatarului;
- 2) produsul intermediar sau IFA, seria și cantitatea returnată;
- 3) motivul returnării;
- 4) folosirea sau nimicirea produsului intermediar sau a IFA returnat.

Capitolul XV. Reclamații și retrageri

Secțiunea 1. Dispoziții generale

510. Toate reclamațiile legate de calitate, primite fie verbal, fie în scris, trebuie să fie înregistrate și investigate conform unei proceduri scrise.

511. Înregistrările reclamațiilor trebuie să cuprindă:

- 1) numele și adresa reclamantului;
- 2) numele (și, unde este cazul, titlul) și numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamația;
- 3) natura reclamației (incluzând numele IFA și seria acesteia);
- 4) data primirii reclamației;
- 5) acțiunea întreprinsă inițial (inclusiv datele și identitatea persoanei care a efectuat acțiunea);

6) orice acțiune ulterioară;

7) răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul); și

8) decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau IFA.

512. Înregistrările reclamațiilor trebuie păstrate pentru a evalua tendințele, frecvențele legate de produs și gravitatea reclamației, în vederea luării de măsuri corective suplimentare și dacă e cazul de măsuri corective imediate.

513. Trebuie să existe o procedură scrisă care să definească circumstanțele în care trebuie luată în considerare retragerea unui produs intermediar sau a unui IFA.

514. Procedura de retragere trebuie să desemneze cine trebuie implicat în evaluarea informației, cum trebuie inițiată o retragere, cine trebuie informat despre retragere și cum trebuie tratat materialul retras.

515. În eventualitatea unei situații serioase sau posibil amenințătoare pentru viață, trebuie informate autoritățile locale, naționale și/sau internaționale și trebuie să se urmeze sfatul acestora.

Capitolul XVI. Fabricanți sub contract (inclusiv laboratoare)

Secțiunea 1. Dispoziții generale

516. Toți fabricanții sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să se conformeze BPF definită în prezentul Ghid. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate și menținerii trasabilității.

517. Fabricanții sub contract (inclusiv laboratoarele) trebuie să fie evaluați de către furnizorul de contract pentru a se asigura conformitatea cu BPF a operațiilor specifice desfășurate în localurile contractate.

518. Trebuie să existe un contract scris și aprobat sau un acord oficial între furnizorul și beneficiarul de contract, care să definească în detaliu responsabilitățile BPF ale fiecărei părți, inclusiv măsurile privind calitatea.

519. Contractul trebuie să permită furnizorului de contract să auditeze facilitățile beneficiarului de contract în ceea ce privește conformitatea cu BPF.

520. Când este permisă subcontractarea, beneficiarul de contract nu trebuie să transfere unei părți terțe nici o activitate din cele încredințate lui prin contract, fără evaluarea și aprobarea anterioară a acordului, de către furnizorul de contract.

521. Înregistrările fabricației și cele de laborator trebuie păstrate în locul unde se desfășoară activitatea și trebuie să fie disponibile cu ușurință.

522. Nu trebuie să se facă schimbări în proces, echipamente, metode de testare, specificații sau alte cerințe contractuale, fără ca furnizorul de contract să fie informat și să aprobe schimbările.

Capitolul XVII. Agenți, intermediari, comercianți, distribuitori, reambalatori și reetichetatori

Secțiunea 1. Aplicabilitate

523. Această secțiune se aplică oricărei părți, alta decât fabricantul original, care poate să comercializeze și/sau să ia în posesie, să reambaleze, reeticheteze, să manipuleze, să distribuie sau să depoziteze un IFA sau un produs intermediar.

524. Toți agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să se conformeze cu BPF așa cum este definită în prezentul Ghid.

Secțiunea 2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite

525. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să mențină trasabilitatea completă a IFA și a produselor intermediare pe care le distribuie. Documentele care trebuie să fie păstrate și disponibile includ:

- 1) identitatea fabricantului original;
- 2) adresa fabricantului original;
- 3) ordine de achiziție;
- 4) documentația de transport;
- 5) documente de recepție;
- 6) numele IFA sau a produsului intermediar;
- 7) seria produsului dată de fabricant;
- 8) înregistrările transportului și distribuției;
- 9) toate certificatele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original;
- 10) data de retestare sau expirare.

Secțiunea 3. Managementul calității

526. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, așa cum se specifică în Partea II, Cap. II.

Secțiunea 4. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare

527. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare trebuie să se efectueze sub controale de BPF adecvate, după cum se stipulează în prezentul Ghid, pentru evitarea amestecărilor și a pierderii identității sau purității IFA sau a produsului intermediar.

528. Reambalarea trebuie să se efectueze în condiții de ambient corespunzătoare, pentru evitarea contaminării sau a contaminării încrucișate.

Secțiunea 5. Stabilitatea

529. Dacă IFA sau produsul intermediar sunt reambalate într-un tip de recipient (ambalaj primar) diferit de cel folosit de fabricantul IFA sau produsului intermediar, trebuie să se efectueze studii de stabilitate pentru a justifica datele de expirare sau de retestare stabilite.

Secțiunea 6. Transferul informațiilor

530. Agenții, intermediarii, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să transfere toate informațiile referitoare la calitate sau la reglementări primite de la un fabricant de IFA sau de produs intermediar clientului și, de la client la fabricantul de IFA sau de produs intermediar.

531. Agentul, intermediarul, comerciantul, distribuitorul, reambalatorul sau reetichetatorul care furnizează IFA sau produsul intermediar clientului, trebuie să transmită numele producătorului original al IFA sau al produsului intermediar și numărul/numerele seriei furnizate.

532. Agentul trebuie, de asemenea, să furnizeze autorităților, la cerere, identitatea producătorului original al IFA sau al produsului intermediar. Producătorul original poate să răspundă autorității naționale direct sau prin agenții săi autorizați, în funcție de relația juridică dintre agenții autorizați și producătorul original al IFA sau al produsului intermediar (în acest context „autorizați” se referă la autorizați de către fabricant).

533. Trebuie îndeplinite îndrumările pentru certificate de analiză incluse în Partea II, Cap. XI, Secț. 3.

Secțiunea 7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor

534. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze înregistrări ale reclamațiilor și retragerilor, așa cum se specifică în Capitolul XV Partea II, pentru toate reclamațiile și rechemările care le sunt supuse atenției.

535. Dacă situația justifică, agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să verifice reclamația împreună cu fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, pentru a stabili dacă trebuie să se inițieze o acțiune ulterioară, fie cu alți clienți care au primit acest IFA sau produs intermediar, fie cu autoritatea națională, fie cu ambii. Investigația cauzei reclamației sau retragerii trebuie să fie condusă și documentată de către o persoană potrivită.

536. Când o reclamație se referă la fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, înregistrarea păstrată de agenți, intermediari, comercianți, distribuitori, reambalatori sau reetichetatori trebuie să conțină orice răspuns primit de la fabricantul original al IFA sau produsului intermediar (inclusiv date și informații furnizate).

Secțiunea 8. Rezolvarea returnărilor

537. Returnările trebuie să fie rezolvate așa cum se specifică în punctul 512. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze documentația privind IFA și produsele intermediare returnate.

Capitolul XVIII. Reguli specifice pentru IFA fabricate prin culturi de celule /fermentație

Secțiunea 1. Generalități

538. Prezentul capitol, este menit a înainta prevederi către controale specifice pentru IFA sau produsele intermediare fabricate din culturi de celule sau prin fermentație, utilizând organisme naturale sau recombinante și care nu au fost acoperite adecvat în secțiunile anterioare. Nu se intenționează să fie o secțiune de sine-stătătoare. În general, se aplică și principiile de BPF din celelalte secțiuni ale prezentului Ghid. Trebuie menționat că principiile fermentației pentru procesele „clasice” de producere a moleculelor mici și pentru procesele care utilizează organisme

recombinante și ne-recombinante la producerea de proteine și/sau polipeptide sunt aceleași, deși gradul de control va fi diferit. Când este posibil, prezenta secțiune va preciza aceste diferențe. În general, gradul de control al proceselor biotehnologice folosite la obținerea proteinelor și a polipeptidelor este mai mare decât cel pentru procesele de fermentație clasică.

539. Termenul „proces biotehnologic” se referă la folosirea în producerea IFA, a celulelor sau a organismelor care au fost obținute sau modificate prin ADN recombinant, hibridare sau alte tehnologii. În mod normal, IFA produse prin procese biotehnologice constau din substanțe cu masă moleculară mare, cum sunt proteinele și polipeptidele, pentru care se pot găsi îndrumări specifice în prezenta Secțiune. Anumite IFA cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații, pot fi produse, de asemenea, prin tehnologia ADN-ului recombinant. Gradul de control al acestor tipuri de IFA este similar cu cel folosit în fermentația clasică.

540. Termenul „fermentație clasică” se referă la procese care utilizează microorganisme existente în natură și/sau modificate prin metode convenționale (de ex. prin iradiere sau mutageneză chimică) pentru a produce IFA. În mod normal, IFA produse prin „fermentație clasică” sunt produse cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații.

541. Obținerea IFA sau a produselor intermediare din culturi de celule sau fermentație, implică procese biologice, cum sunt cultivarea celulelor sau extracția și purificarea materialului din organisme vii. Este de notat că pot exista etape suplimentare ale procesului, precum modificarea fizico-chimică, care fac parte din procesul de fabricație. Materiile prime folosite (medii, componentele soluțiilor tampon) pot să asigure suportul pentru creșterea contaminanților microbieni. În funcție de sursă, de metoda de preparare și de folosirea ulterioară a IFA sau a produsului intermediar, pot fi necesare controlul încărcăturii microbiene, al contaminării virale și/sau al endotoxinelor în timpul fabricației și monitorizarea procesului în etapele adecvate.

542. Pentru asigurarea calității produsului intermediar și/sau a IFA trebuie să se stabilească controale adecvate în toate etapele fabricației. Deoarece prezentul Ghid începe cu etapa culturii de celule/fermentației, etapele anterioare (de ex. banca de celule) trebuie să se efectueze sub controalele corespunzătoare ale procesului. Prezentul Ghid cuprinde cultura de celule/fermentația din punctul în care o fiolă din banca de celule este folosită în fabricație.

543. Pentru a minimiza riscul de contaminare trebuie să se utilizeze echipamente și controale ale mediului adecvate. Criteriile de acceptabilitate pentru calitatea mediului și frecvența de monitorizare trebuie să depindă de etapa de producție și de condițiile producției (sisteme deschise, închise sau izolate).

544. În general, controalele procesului trebuie să țină cont de:

- 1) întreținerea băncii de celule „de lucru” (când este cazul);
- 2) inocularea și creșterea corectă a culturii;
- 3) controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/fermentației;
- 4) monitorizarea procesului pentru creșterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule) și productivitate, când e cazul.
- 5) procedeele de recoltare și purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule și componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau IFA de contaminare (în special de natură microbiologică) și de pierderea calității;

6) monitorizarea încărcăturii microbiene și, cînd este nevoie, a nivelelor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producției;

7) preocupările pentru siguranța virală, așa cum se prevede în ICH Q5A "Quality of Animal Origin".

545. Cînd este necesar, trebuie să se demonstreze îndepărtarea componentelor mediului, a proteinelor celulei gazdă, a altor impurități legate de proces, a impurităților legate de produs și a altor contaminanți.

Secțiunea 2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor

546. Accesul la băncile de celule trebuie să fie limitat la personalul autorizat.

547. Băncile de celule trebuie să fie păstrate în condiții menite să le mențină viabilitatea și să prevină contaminarea.

548. Trebuie să se păstreze înregistrările utilizării fiolelor din băncile de celule și ale condițiilor de depozitare.

549. Cînd este posibil, băncile de celule trebuie să fie monitorizate periodic pentru a stabili dacă sunt corespunzătoare pentru a fi folosite.

550. Pentru informații mai complete asupra băncii de celule trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D "Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products".

Secțiunea 3. Cultura de celule /Fermentația

551. Cînd este necesară adăugarea aseptică a substraturilor de celule, a mediului, a soluțiilor tampon și a gazelor, trebuie să se utilizeze, cînd este posibil, sisteme închise sau izolate. Dacă inocularea vasului inițial, transferurile ulterioare sau adăugările (de mediu, soluții tampon) se execută în vase deschise, trebuie să existe controale și proceduri, la locul respectiv, pentru a minimiza riscul contaminării.

552. Atunci cînd calitatea IFA poate fi afectată de contaminarea microbiană, manipulările în care se folosesc vase deschise trebuie să se efectueze într-o încăpere protejată biologic sau într-un mediu controlat în mod asemănător.

553. Personalul trebuie să fie echipat corespunzător și să își ia precauții speciale la manipularea culturilor.

554. Parametrii critici de operare (de ex. temperatura, pH-ul, vitezele de agitare, adăugarea gazelor, presiunea) trebuie să fie monitorizați pentru a asigura consecvența cu procesul stabilit. Creșterea celulelor, viabilitatea (pentru majoritatea proceselor culturilor de celule) și, cînd este posibil, productivitatea, trebuie de asemenea monitorizate. Parametrii critici variază de la un proces la altul, iar pentru fermentația clasică nu este necesar să fie monitorizați unii parametri (viabilitatea celulelor, de ex.).

555. Echipamentul pentru cultura de celule trebuie să fie curățat și sterilizat după folosire. După caz, echipamentul pentru fermentație trebuie să fie curățat și igienizat sau sterilizat.

556. Mediile de cultură trebuie să fie sterilizate înainte de folosire, cînd e posibil, pentru a proteja calitatea IFA.

557. Trebuie să existe proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru a determina cursul acțiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a determina impactul contaminării asupra produsului și cele pentru decontaminarea echipamentului și pentru revenirea lui la starea de a fi folosit în serii ulterioare. Microorganismele străine observate în timpul proceselor de fermentație trebuie să fie identificate după caz și, dacă e necesar, trebuie să se evalueze efectul prezenței lor asupra calității produsului. Rezultatele acestor evaluări trebuie să fie luate în considerare în decizia cu privire la materialul produs.

558. Trebuie să se păstreze înregistrări ale evenimentelor privind contaminările.

559. Echipamentul comun (mai multor produse) poate să necesite testări suplimentare după curățare, între campaniile produselor, după caz, pentru a minimiza riscul contaminării încrucișate.

Secțiunea 4. Recoltarea, izolarea și purificarea

560. Etapele de recoltare, fie de îndepărtare a celulelor sau a componentelor celulare, fie de colectare a acestora după nimicire, trebuie să se efectueze în echipamente și zone proiectate astfel încât să minimizeze riscul de contaminare.

561. Procedeele de recoltare și purificare, care îndepărtează sau inactivează organismele producătoare, resturile celulare și componentele mediului (minimizând astfel degradarea, contaminarea și pierderea calității) trebuie să fie adecvate, astfel încât să asigure că produsul intermediar sau IFA are aceeași calitate.

562. Toate echipamentele trebuie să fie corect curățate și, după caz, igienizate după folosire. Se pot produce mai multe serii succesive fără curățare dacă nu este compromisă calitatea produsului intermediar sau a IFA.

563. Dacă se utilizează sisteme deschise, purificarea trebuie să se efectueze în condiții de mediu corespunzătoare, pentru păstrarea calității produsului.

564. Controale suplimentare, precum folosirea cromatografiei speciale cu rășini, sau testări suplimentare, pot fi necesare dacă echipamentul va fi folosit pentru mai multe produse.

Secțiunea 5. Etapele de îndepărtare/ inactivare virală

565. Pentru mai multe informații specifice, trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5A "Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin".

566. Etapele de îndepărtare și de inactivare virală sunt critice pentru unele procese și trebuie efectuate în cadrul parametrilor lor validați.

567. Trebuie să se ia precauțiile necesare astfel încât să se prevină eventuala contaminare virală, din etapele previrale în cele de postvirale de îndepărtare/inactivare. De aceea, procesarea deschisă trebuie să se efectueze în spații separate de alte activități de procesare și trebuie să aibă unități separate de tratare a aerului.

568. În mod normal, nu se utilizează același echipament pentru etape diferite de purificare. Totuși, dacă va fi folosit același echipament, acesta trebuie curățat și igienizat corespunzător înainte de refolosire. Trebuie să se ia precauțiile necesare pentru a preveni eventuala remanență a virusurilor (de ex. în echipament sau în mediu) din etapele anterioare.

Capitolul XIX. IFA pentru folosire în studii clinice

Secțiunea 1. Generalități

569. Nu toate controalele din secțiunile anterioare ale prezentului Ghid sunt adecvate pentru fabricația unui nou IFA pentru investigație clinică, în timpul dezvoltării sale. Prezentul Capitol XIX furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situații.

570. Controalele folosite în fabricația IFA folosite în studii clinice trebuie să corespundă cu etapa de dezvoltare a medicamentului care încorporează IFA. Procedeele de procesare și testare trebuie să fie flexibile, pentru a asigura schimbările, pe măsură ce cunoașterea procesului avansează și testarea clinică a medicamentului progresează, de la studiile preclinice către cele clinice. Odată ce dezvoltarea medicamentului ajunge în faza în care IFA este produs pentru a fi folosit în medicamente pentru studii clinice, fabricanții trebuie să se asigure că IFA sunt fabricate în facilități corespunzătoare, utilizând procedee adecvate de producție și control, pentru a asigura calitatea IFA.

Secțiunea 2. Calitatea

571. Conceptele de BPF corespunzătoare trebuie să fie aplicate în producerea IFA pentru folosire în studii clinice, cu un mecanism adecvat de aprobare a fiecărei serii.

572. Trebuie să se stabilească o unitate/unități de control, independentă/independente de producție, pentru aprobarea sau respingerea fiecărei serii de IFA pentru folosire în studii clinice.

573. Unele dintre funcțiunile de testare efectuate în mod obișnuit de unitatea/unitățile de control, pot fi efectuate în alte unități organizatorice.

574. Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare și a IFA.

575. Trebuie să fie evaluate problemele de fabricație și cele de control.

576. Etichetarea IFA care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat și trebuie să identifice materialul ca fiind pentru investigație clinică.

Secțiunea 3. Echipamente și facilități

577. În timpul tuturor fazelor dezvoltării clinice, inclusiv în timpul utilizării facilităților sau laboratoarelor la scară mică pentru fabricația seriilor de IFA pentru folosire în studii clinice, trebuie să existe proceduri în locul respectiv, care să asigure că echipamentul este calibrat, curat și corespunzător pentru scopul său.

578. Procedurile pentru folosirea facilităților trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării și al contaminării încrucișate.

Secțiunea 4. Controlul materiilor prime

579. Materiile prime folosite la producerea IFA pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie evaluate prin testare sau să fie primite cu analiza furnizorului și supuse testelor de identificare.

580. În unele situații, conformitatea unei materii prime poate fi determinată înainte de folosire, mai degrabă pe baza acceptării reacțiilor la scară mică, decât numai pe baza testării analitice.

Secțiunea 5. Producție

581. Producerea IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentată în caiete de laborator, în înregistrările seriilor sau prin alte mijloace adecvate. Aceste documente trebuie să includă informații despre folosirea materialelor, echipamentelor, proceselor de producție și observații științifice.

582. Randamentele scontate pot avea variații mai mari și pot fi mai puțin definite decât cele folosite în procesele comerciale. Investigațiile asupra variațiilor randamentelor nu sunt necesare.

Secțiunea 6. Validarea

583. Validarea procesului de producere a IFA pentru folosire în studii clinice este în mod normal neadecvată, atunci când este produsă o singură serie de IFA sau când schimbările procesului în timpul dezvoltării IFA fac reproducerea seriei dificilă sau inexactă. Combinația de controale, calibrări și, când este cazul, calificarea echipamentului, asigură calitatea IFA în timpul acestei faze de dezvoltare.

584. Validarea procesului trebuie să se facă conform Partea II, Cap. XII, când seriile sunt produse pentru comercializare, chiar și când asemenea serii sunt produse la scară pilot sau la scară mică.

Secțiunea 7. Schimbările

585. Schimbările sunt de așteptat în timpul dezvoltării, pe măsură ce cunoștințele se aprofundează și producția crește. Fiecare schimbare în producție, în specificații sau în procedeele de testare trebuie să fie înregistrată corespunzător.

Secțiunea 8. Controale de laborator

586. Dacă metodele analitice efectuate pentru evaluarea seriei de IFA pentru studii clinice nu sunt încă validate, acestea trebuie să fie fundamentate științific.

587. Trebuie să existe un sistem pentru păstrarea contraprobelor tuturor seriilor. Acest sistem trebuie să asigure că o cantitate suficientă din fiecare contraprobă este păstrată un timp adecvat după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare a produselor medicamentoase de uz uman.

588. Datele de expirare și retestare, așa cum se definește în Partea II, Cap. XI, Secț. 5, se aplică IFA existente folosite în studiile clinice. Pentru IFA noi, Partea II, Cap. XI, Secț. 5 nu se aplică în mod normal în stadiile inițiale ale studiilor clinice.

Secțiunea 9. Documentația

589. Trebuie să se aplice un sistem care să asigure că informația obținută în timpul dezvoltării și fabricației IFA pentru folosire în studii clinice este documentată și disponibilă.

590. Dezvoltarea și implementarea metodelor analitice folosite pentru a susține eliberarea seriei de IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentate adecvat.

591. Trebuie să se utilizeze un sistem de păstrare a înregistrărilor și documentelor de producție și control. Acest sistem trebuie să asigure că înregistrările și documentele sunt păstrate un timp corespunzător după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare a produselor medicamentoase de uz uman.

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE STERILE

Secțiunea 1. Principiu

1. Fabricația medicamentelor sterile impune cerințe speciale în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare microbiană, de contaminare cu particule și cu pirogene. Calitatea depinde în mare măsură de priceperea, instruirea și comportamentul personalului implicat. Asigurarea calității are o importanță deosebită și acest tip de fabricație trebuie să urmeze strict metode de fabricație și proceduri riguros stabilite și validate. Sterilitatea sau alte aspecte privind calitatea nu trebuie să se bazeze exclusiv pe un proces terminal sau pe un test al produsului finit.
2. Prezenta anexă nu conține metode detaliate pentru determinarea clasei de curățenie din punct de vedere microbiologic și al numărului de particule din aer, de pe suprafețe etc. Aceste metode se regăsesc în alte documente, precum Standardele EN/ISO.

Secțiunea 2. Generalități

3. Fabricația produselor medicamentoase sterile trebuie să se efectueze în zone curate, accesul în aceste zone realizându-se prin sas-uri pentru personal și/sau pentru echipamente și materiale. Zonele curate trebuie să fie menținute la un standard de curățenie corespunzător și alimentate cu aer care este trecut prin filtre de eficiență corespunzătoare.
4. Diferitele operații de pregătire a componentelor, de preparare a produsului și umplere trebuie să se efectueze în arii separate, în zona curată. Operațiile de fabricație se împart în două categorii; din prima categorie fac parte cele în care produsul este sterilizat în recipientul final, iar din a doua categorie cele care sunt efectuate aseptice în anumite sau în toate etapele.
5. Zonele curate pentru fabricația medicamentelor sterile sunt clasificate conform caracteristicilor cerute mediului. Fiecare operație de fabricație cere o anumită clasă de curățenie a mediului înconjurător la nivel operațional în vederea reducerii la minimum a riscurilor de contaminare microbiană sau cu particule a produsului sau materialelor ce sunt manipulate.
6. În vederea îndeplinirii condițiilor în „stare de operare” aceste zone trebuie să fie astfel proiectate încât să atingă anumite nivele de curățenie a aerului specificate pentru „starea de repaus”. Prin „stare de repaus” se înțelege situația în care instalația este completă cu echipamentul de producție pregătit și în stare de funcționare, dar fără prezența personalului de operare. Prin „stare de operare” se înțelege situația în care instalațiile funcționează într-un mod de operare definit, cu numărul specific de personal în activitate.
7. Statutul de „stare de operare” și „stare de repaus” este necesar a fi stabilit pentru fiecare cameră curată sau un ansamblu de camere curate.
8. Pentru fabricația produselor sterile pot fi diferențiate patru clase de curățenie:
 - 1) Clasa A: Punct de lucru pentru operații cu înalt grad de risc, ca de exemplu zona de umplere, zona de aplicare a dopurilor, fiole și flacoane deschise, realizarea conexiunilor aseptice. În mod normal, aceste condiții sunt asigurate printr-o boxă cu flux de aer laminar. Sistemele cu flux de aer laminar

trebuie să asigure o viteză omogenă a aerului de 0,36 m/s - 0,54 m/s (valoare orientativă) la punctul de lucru, într-o cameră curată deschisă. Menținerea laminarității trebuie demonstrată și validată. Pot fi folosite un flux de aer unidirecțional și viteze mai mici în cazul izolatoarelor închise și al izolatoarelor cu mănuși.

2) Clasa B: Pentru prepararea și umplerea aseptică, clasa B reprezintă mediul înconjurător pentru zona de clasă A.

3) Clasa C și D: Zone curate pentru efectuarea etapelor mai puțin critice, în fabricația produselor sterile.

Secțiunea 3. Clasificarea claselor de curățenie după numărul de particule din aer

9. Clasificarea claselor de curățenie după numărul de particule din aer trebuie să fie îndeplinită în concordanță cu prevederile EN/ISO 14644-1.

10. Clasificarea trebuie să fie clar diferențiată de la procesul de monitorizare a mediului operațional. Numărul maxim permis de particule pentru fiecare clasă este prezentat în tabelul de mai jos.

Tabel 1.1

Clasa	Numărul maxim admis de particule/m³ egal cu sau mai mare			
	Stare de repaus		Stare de operare	
	0,5 mm	5,0 mm	0,5 mm	5,0 mm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinit	nedefinit

11. Pentru clasificarea zonelor de clasă A, pentru fiecare loc de prelevare trebuie luată o probă de aer cu un volum de minim 1 m³. Pentru clasa A, clasificarea particulelor este ISO 4.8 determinată de limita particulelor $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Pentru Clasa B („stare de repaus”), clasificarea particulelor este ISO 5 pentru ambele mărimi de particule luate în considerare. Pentru Clasa C („stare de repaus” și „stare de operare”), clasificarea particulelor este ISO 7 și respectiv ISO 8. Pentru Clasa D („stare de repaus”), clasificarea particulelor este ISO 8. În scopul clasificării, metodologia EN ISO 14644-1 definește atât numărul minim de locuri de prelevare cât și mărimea probei pe baza limitei clasei pentru cea mai mare dimensiune a particulelor luată în considerare și pe baza metodei de evaluare a datelor colectate.

12. Pentru clasificare, trebuie utilizate numărătoare de particule portabile cu un braț scurt al tubului de prelevare din cauza ratei relativ mari de precipitare a particulelor $\geq 5,0 \mu\text{m}$ în sisteme de prelevare cu lungime mare a tubulaturii. Pentru sisteme cu flux de aer unidirecțional, trebuie utilizate capete de prelevare izocinetică.

13. Clasificarea „în stare de operare” poate fi demonstrată în timpul operațiilor normale, operațiilor simulate sau în timpul umplerii cu mediu, deoarece pentru acest lucru este necesară simularea cazului cel mai rău. EN ISO 14644-2 dă informații cu privire la testarea necesară pentru demonstrarea continuă a conformității cu clasificarea stabilită a clasei de curățenie.

Secțiunea 4. Monitorizarea încăperilor curate și dispozitivelor de curățare a aerului

14. Camerele curate și dispozitivele pentru aer curat trebuie monitorizate de rutină în operare iar

locurile pentru monitorizare trebuie alese pe baza unui studiu de analiză de risc și pe baza rezultatelor obținute în timpul clasificării camerelor și/sau dispozitivelor de aer curat.

15. Pentru zonele de clasă A, numărătoarea de particule trebuie făcută pe toată durata procesării critice, incluzând montarea echipamentului, cu excepția situațiilor justificate de contaminanți în proces care ar putea defecta numărătorul de particule sau în cazul prezenței de pericole, de ex. organisme vii și pericole radiologice. În aceste cazuri, monitorizarea trebuie făcută în timpul operațiilor de rutină de montare a echipamentului, înaintea expunerii la risc. De asemenea, trebuie efectuată monitorizarea și în timpul operațiilor simulate. Zona de clasă A trebuie monitorizată cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât toate intervențiile, evenimentele tranzitorii și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite. Este acceptabil că nu este posibil întotdeauna să se demonstreze un nivel scăzut al numărului de particule $\geq 5\mu\text{m}$ la punctul de umplere atunci când se desfășoară umplerea, din cauza generării de particule sau picături de produs.

16. Se recomandă ca să fie folosit un sistem similar și pentru zonele de clasă B, deși frecvența prelevărilor poate fi mai scăzută. Importanța sistemului de monitorizare a particulelor trebuie determinată de eficacitatea separării dintre zonele de clasă A și B adiacente. Zonele de clasă B trebuie să fie monitorizate cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât schimbările în nivelul de contaminare și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite.

17. Sistemul de monitorizare a particulelor poate fi format din numărătoare de particule independente; o rețea de puncte de prelevare accesate secvențial conectate la un singur numărător de particule sau o combinație a celor două. Sistemul ales trebuie să fie adecvat pentru mărimea de particule luată în considerare. Atunci când se utilizează sisteme de prelevare la distanță, lungimea tubulaturii și raza oricărui cot a tubului trebuie luate în considerare în contextul pierderii de particule în tubulatură. Selecția sistemului de monitorizare trebuie să țină seama de orice risc pe care îl prezintă materialele utilizate în procesul de fabricație, de exemplu acelea care implică organisme vii sau radiofarmaceutice.

18. Mărimea probei luate pentru monitorizare utilizând sisteme automate va fi în mod obișnuit în relație cu viteza de prelevare a sistemului utilizat. Nu este necesar ca volumul probei luate să fie la fel cu cel utilizat pentru clasificarea formală a camerelor curate și dispozitivelor de aer curat.

19. În zonele de clasa A și B monitorizarea concentrației de particule $\geq 5\mu\text{m}$ are o importanță deosebită deoarece este un instrument de detectare timpurie a eșecurilor. Indicarea ocazională a numărului de particule $\geq 5\mu\text{m}$ poate fi falsă din cauza zgomotului electronic, a luminii parazite, a coincidențelor etc. Totuși, numărarea consecutivă și regulată a unor nivele scăzute este un indicator al unei posibile contaminări și trebuie investigat. Astfel de evenimente pot indica timpuriu un eșec al sistemului IVAC, al echipamentului de umplere sau poate de asemenea să fie un diagnostic pentru practici necorespunzătoare în timpul montării echipamentului și al operației de rutină.

20. Nivelul admisibil de particule, indicat în Tabelul 1.1 în „starea de repaus” trebuie să fie realizat după o scurtă perioadă de „epurare” de 15-20 minute (valoarea normativă) fără personal, după terminarea operațiilor.

21. Monitorizarea zonelor de clasă C și D în operare trebuie efectuată în acord cu principiile managementului riscului calității. Cerințele și limitele de alertă/acțiune vor depinde de natura operațiilor efectuate, dar perioada recomandată pentru „epurare” trebuie menținută.

22. Alte caracteristici, cum ar fi temperatura și umiditatea relativă vor depinde de natura

produsului, precum și a operațiunilor efectuate. Acești parametri nu ar trebui să interfereze cu standardele de curățenie definite.

23. În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de operații care trebuie efectuate în diferite clase de curățenie (vezi, de asemenea Anexa 1, Secțiunea 7 și Secțiunea 8):

Clasa Exemple de operații pentru produsele sterilizate în recipientul final

(conform Anexei 1, Secțiunea 7)

24. Unde sunt efectuate operații aseptice supravegherea trebuie să fie frecventă folosind metode cum ar fi metoda plăcilor de sedimentare, prelevarea volumetrică de probe de aer sau prelevarea de probe de pe suprafețe (de exemplu metoda tampoanelor și a plăcilor de contact). Metodele folosite pentru prelevarea probelor în timpul operării nu trebuie să interfere cu protecția zonei. Trebuie să se țină seama de rezultatele înregistrate în timpul supravegherii atunci când se revizuește documentația seriei în vederea eliberării produsului finit. Suprafețele și personalul trebuie să fie controlate după fiecare operație critică. Suplimentar, monitorizarea din punct de vedere microbiologic este de asemenea cerută în afara operațiilor de producție, de exemplu, după validarea sistemelor, curățare și igienizare.

25. Limitele recomandate pentru supravegherea contaminării microbiene din zonele curate în timpul operării, sunt:

Limite recomandate pentru contaminare microbiană (acestea sunt valori medii), exprimate în unități formatoare de colonii (u.f.c.)

Clasa	Exemple de operații pentru produsele sterilizate în recipientul final (conform Anexei 1, Secțiunea 7)
A	Umplerea produsului, dacă există riscuri neobișnuite
C	Prepararea soluțiilor dacă există riscuri neobișnuite. Umplerea produselor
D	Prepararea soluțiilor și componentelor pentru umplere ulterioară

26. Trebuie să fie stabilite limitele de alertă și acțiune pentru rezultatele monitorizării numărului de particule și pentru monitorizarea din punct de vedere microbiologic. Dacă aceste limite sunt depășite, se vor aplica măsurile corective prevăzute în procedurile standard de operare.

Secțiunea 5. Tehnologia izolatorului

27. Utilizarea tehnologiei izolatorului în vederea reducerii la minimum a intervențiilor umane în zonele de prelucrare poate conduce la o scădere semnificativă a riscului de contaminare microbiană din mediul înconjurător a produselor medicamentoase fabricate pe cale aseptică. Există multe proiecte de izolatoare și dispozitive de transfer. Izolatorul și mediul înconjurător adiacent trebuie astfel proiectate încât să se realizeze cerința de calitate a aerului pentru zonele respective. Izolatoarele sunt construite din materiale diferite mai mult sau mai puțin expuse la perforare și pierderi prin scurgere. Dispozitivele de transfer pot să varieze de la dispozitive cu ușa simplă sau dublă, pînă la sisteme complet ermetice, ce încorporează mecanisme de sterilizare.

28. Transferul de materiale în și din izolator este una dintre cele mai mari surse de contaminare posibile. În general, aria din interiorul izolatorului este zona pentru manipulările cu cel mai mare risc, deși este recunoscut faptul că fluxul de aer laminar poate să nu existe în zona de lucru a tuturor dispozitivelor de acest fel.

29. Clasa de curățenie a aerului necesară pentru mediul înconjurător al izolatorului depinde de proiectarea izolatorului și de folosirea lui. Clasa de curățenie trebuie să fie controlată și, pentru prelucrări aseptice, să fie de cel puțin clasă D.

30. Izolatoarele trebuie să fie instalate numai după o validare corespunzătoare. Validarea trebuie să ia în considerare toți factorii critici pentru tehnologia izolatorului, de exemplu calitatea aerului din interiorul și exteriorul izolatorului (mediul înconjurător), igienizarea izolatorului, procesul de transfer și integritatea izolatorului.

31. Monitorizarea trebuie să se efectueze în mod regulat și să includă frecvent testarea pierderii prin scurgere și testarea sistemului mănușilor/mînețelor de manipulare.

Secțiunea 6. Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanșă

32. Unitățile de suflare/umplere/ închidere etanșă sunt mașini concepute special pentru formarea de recipiente dintr-un granulat termoplastic, umplerea și închiderea etanșă a acestora, toate operațiile efectuându-se într-un proces continuu și într-o singură mașină automată. Echipamentul de suflare/umplere/ închidere etanșă folosit pentru fabricație pe cale aseptică care este dotat cu un duș de aer eficient de clasă A, poate fi instalat într-un mediu de cel puțin clasă C, cu condiția ca echipamentul de protecție folosit să fie de cel puțin clasă A/B. Condițiile de mediu trebuie să se încadreze în limitele de particule viabile și ne-viabile în starea "de repaus" și numai în limita de particule viabile în timpul operării. Echipamentul de suflare/umplere/ închidere etanșă pentru fabricația de produse medicamentoase destinate să fie sterilizate în recipientul final, trebuie să fie instalat într-un mediu înconjurător de cel puțin clasă D.

33. Datorită acestei tehnologii speciale, o atenție deosebită trebuie să se acorde următoarelor aspecte:

- 1) proiectarea și calificarea echipamentului;
- 2) validarea și reproductibilitatea operațiilor de curățenie și de sterilizare la locul de amplasare;
- 3) mediul înconjurător în care este amplasat echipamentul;
- 4) instruirea și echiparea operatorului;
- 5) intervențiile în zona critică a echipamentului incluzând orice asamblare aseptică dinaintea începerii umplerii.

Secțiunea 7. Produse sterilizate în recipientul final

34. Prepararea componentelor și a celor mai multe produse trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă D, pentru reducerea riscului de contaminare microbiană și cu particule pînă la un nivel adecvat pentru filtrare și sterilizare. Acolo unde există un risc mare sau neobișnuit ca un produs să fie contaminat sub aspect microbiologic (de exemplu, deoarece produsul reprezintă suport activ de creștere microbiană sau trebuie păstrat pentru o lungă perioadă de timp înainte de sterilizare sau este necesară procesarea în vase deschise), prepararea trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C.

35. Umplerea produselor pentru sterilizare în recipientul final, trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă C.

36. Acolo unde există un risc neobișnuit de contaminare a produsului din mediul înconjurător, de

exemplu deoarece operația de umplere este lentă sau recipientele au gâtul larg sau sunt expuse pentru mai mult decît cîteva secunde înainte închiderii etanșe, umplerea trebuie să se efectueze într-un post de lucru de clasă A situat într-un mediu de cel puțin clasă C. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor trebuie să se efectueze în general într-un mediu de clasă C înainte de sterilizarea finală.

Secțiunea 8. Prepararea aseptică

37. După spălare, componentele trebuie să fie manipulate într-un mediu de cel puțin clasă D. Manipularea materiilor prime sterile și a componentelor, mai puțin a celor care vor fi mai târziu sterilizate sau filtrate printr-un filtru care reține microorganismele, trebuie efectuată într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B.

38. Prepararea soluțiilor care vor fi filtrate steril în timpul procesului de fabricație trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C; prepararea materialelor și produselor care nu vor fi filtrate trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.

39. Manipularea și umplerea produselor preparate aseptice trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.

40. Înainte de închiderea completă prin aplicarea dopului de cauciuc, transferul de recipiente parțial închise, cum este cazul celor folosite în liofilizare, trebuie să se facă fie într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B, fie în tăvi de transfer închise etanș într-o zonă de clasă B.

41. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor sterile trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B, cînd produsul este expus și nu este filtrat ulterior.

Secțiunea 9. Personal

42. În zonele curate trebuie să fie prezent numai numărul minim de personal necesar. Acest aspect este deosebit de important în timpul prelucrării aseptice. Inspecțiile și controalele trebuie să se realizeze din afara zonelor curate ori de cîte ori este posibil.

43. Întreg personalul (inclusiv cel responsabil de curățenie și întreținere) angajat pentru aceste zone trebuie să fie instruit regulat în domeniile relevante pentru fabricația corectă a produselor sterile. Această instruire trebuie să includă referiri la igienă și la elementele de bază de microbiologie. Cînd personalul din afara unității de producție, care nu a primit o astfel de instruire (de exemplu: contractorii de construcții sau întreținere), trebuie să fie adus în interiorul zonei curate, este necesar să se ia măsuri speciale pentru instruirea și supravegherea lor.

44. Personalul care este angajat pentru prelucrarea de materiale din țesuturi animale sau de culturi de microorganisme, altul decît acela folosit în mod curent în procesul de fabricație, nu trebuie să intre în zonele de fabricație a produselor sterile, pînă cînd nu sunt urmate proceduri de acces riguroase și clar definite.

45. Sunt esențiale standarde înalte de igienă personală și curățenie. Personalul implicat în fabricația produselor sterile trebuie să fie instruit să raporteze despre orice situație care ar putea ceda un număr sau tipuri anormale de contaminanți; este de dorit să se facă verificări periodice ale stării de sănătate pentru asemenea situații. Acțiunile care trebuie întreprinse în legătură cu personalul care ar putea să introducă riscuri microbiologice excesive trebuie să fie decise de o persoană competentă desemnată.

46. Ceasurile de mână, fardurile și bijuteriile nu sunt acceptate în zona curată.

47. Schimbarea îmbrăcămintei și spălarea trebuie să urmeze proceduri scrise destinate să reducă la minimum contaminarea echipamentului de protecție pentru zona curată sau să transporte contaminanți către zona curată.

48. Echipamentul de protecție și calitatea acestuia trebuie să fie corespunzătoare tipului de proces și gradului de curățenie al zonei de lucru. Trebuie să fie folosit de așa manieră ca să protejeze produsul de contaminare.

49. Descrierea echipamentului cerut pentru fiecare clasă este dată mai jos:

1) Clasă D: Părul și, unde este cazul, barba trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum de protecție generală și încălțăminte corespunzătoare. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni orice contaminare provenită din afara zonei curate.

2) Clasă C: Părul și, unde este cazul, barba și mustața trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum cu pantalon dintr-o singură piesă sau din două piese, strâns la încheieturile mâinilor și cu guler înalt și încălțăminte corespunzătoare sau echipament protector pentru încălțăminte. Ele nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială.

3) Clasă A/B: Părul și, unde este cazul, barba și mustața, trebuie să fie acoperite complet cu o bonetă; aceasta trebuie să fie introdusă în gulerul costumului; trebuie să se poarte o mască de față pentru a preveni căderea de picături de transpirație. Trebuie purtate mănuși, corespunzător sterilizate, din cauciuc sau din material plastic, nepudrate și încălțăminte sterilizată sau dezinfectată. Partea inferioară a pantalonului trebuie să fie introdusă în interiorul încălțăminte și mânecile în mănuși. Echipamentul nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială și trebuie să rețină particulele cedate de corp.

50. Îmbrăcămintea de exterior nu trebuie să fie adusă în vestiarele care conduc în zonele de clasă B și C. Fiecărui operator dintr-o zonă de clasă A/B, trebuie să i se dea, pentru fiecare ciclu de activitate, echipament de protecție curat și steril (sterilizat sau igienizat corespunzător). Mănușile trebuie să fie dezinfectate regulat în timpul operațiilor. Măștile și mănușile trebuie schimbate la fiecare etapă de lucru, iar la necesitate mai frecvent.

51. Echipamentul de protecție pentru zona curată trebuie să fie astfel curățat și manipulat încât să nu se încarce cu contaminanți suplimentari care sunt cedăți ulterior. Aceste operații trebuie să urmeze proceduri scrise. Este de dorit să existe facilități separate de spălare pentru astfel de îmbrăcăminte. Un tratament necorespunzător al echipamentului va deteriora fibrele și poate mări riscul cedării de particule.

Secțiunea 10. Localuri

52. În zonele curate, toate suprafețele trebuie să fie netede, impermeabile și fără fisuri în vederea reducerii la minimum a cedării sau acumulării de particule sau microorganisme și să permită aplicarea repetată a agenților de spălare și, după caz, a dezinfectanților.

53. Pentru a reduce acumularea prafului și pentru a ușura curățenia nu trebuie să existe colțuri greu de curățat și să existe un număr redus la minimum de margini, rafturi, dulapuri și echipamente. Ușile trebuie să fie astfel proiectate încât să nu prezinte locuri greu de curățat; din acest motiv nu sunt recomandate ușile glisante.

54. Plafoanele false trebuie să fie închise etanș pentru a preveni contaminarea din spațiul de

deasupra lor.

55. Conductele, țevile și alte utilități trebuie să fie astfel instalate încât ele să nu creeze colțuri, deschideri neermetizate și suprafețe care să fie dificil de curățat.

56. Chiuvetele și canalele de evacuare trebuie să fie interzise în zonele de clasă A/B folosite pentru fabricația aseptică. În alte zone gurile de aer trebuie să fie montate între echipament sau chiuvetă și conductele de scurgere. Canalele de scurgere din camerele cu clasă de curățenie scăzută trebuie să aibă montate trape sau refluxuri pentru a preveni refularea.

57. Vestiarele trebuie să fie proiectate ca sas-uri și folosite în vederea separării fizice a diferitelor etape ale echipării și pentru a diminua astfel contaminarea microbiană și cu particule a echipamentelor de protecție. Aceste zone trebuie să fie spălate eficient cu jet de aer filtrat. Ultima parte a vestiarului trebuie să fie, în stare de repaus, de aceeași clasă de curățenie ca și zona în care se intră. Este preferabilă uneori folosirea de vestiare distincte pentru intrarea și ieșirea din zonele curate. În general, facilitățile pentru spălarea mâinilor trebuie să fie instalate numai în prima parte a vestiarelor.

58. Cele două uși ale sas-ului nu trebuie să fie deschise simultan. Trebuie să existe un sistem de blocare alternativă sau un sistem de avertizare vizuală și/ sau sonoră pentru a preveni deschiderea a mai mult decât o ușă la un moment dat.

59. O sursă de aer filtrat trebuie să mențină o presiune pozitivă pentru toate condițiile de operare, care să "spele" în mod eficient zona și un flux de aer de un grad de curățenie inferior pentru zonele înconjurătoare. Între camerele adiacente cu clase diferite de curățenie trebuie să existe o presiune diferențială de 10-15 pascali (valori orientative). O atenție deosebită trebuie acordată protecției zonei cu cel mai mare risc, care este cea în care un produs și componentele curate care vin în contact cu produsul sunt expuse. Diversele recomandări privind sursele de aer și presiunile diferențiale pot fi modificate când este necesară reținerea unor materiale, de exemplu: materiale sau produse patogene, de înaltă toxicitate, radioactive, virale vii sau bacteriene. Pentru unele operații poate fi necesară decontaminarea facilităților și tratarea aerului care părăsește o zonă curată.

60. Trebuie să se demonstreze că direcția de circulație a aerului nu prezintă un risc de contaminare, de exemplu, trebuie avut grijă ca fluxurile de aer să nu determine distribuția particulelor de la o persoană, operație sau mașină generatoare de particule, către o zonă de risc înalt pentru produs.

61. Trebuie să existe un sistem de avertizare pentru a indica orice defecțiune a sursei de aer. Între zonele unde diferențele de presiune sunt importante trebuie montați indicatori de presiune. Aceste diferențe de presiune trebuie să fie înregistrate cu regularitate sau consemnate într-un alt mod.

Secțiunea 11. Echipamente

62. O bandă transportoare nu trebuie să treacă printr-o porțiune dintre o zonă de clasă A sau B și o zonă de prelucrare de clasă inferioară de curățenie a aerului dacă banda transportoare însăși nu este continuu sterilizată (de exemplu: într-un tunel sterilizant).

63. În măsura în care este posibil, echipamentele, accesoriile și punctele de intervenție pentru întreținere trebuie să fie astfel proiectate și instalate încât operațiile, întreținerea și reparațiile să poată fi efectuate în afara zonei curate. Dacă este necesară sterilizarea, aceasta trebuie să se efectueze ori de câte ori este posibil, după reasamblarea completă.

64. Când întreținerea echipamentului s-a efectuat în interiorul zonei curate, zona trebuie să fie curățată, dezinfectată și/ sau sterilizată când este cazul, înaintea reluării etapelor de prelucrare,

dacă standardele de curățenie și/ sau asepsie cerute nu au fost menținute în timpul lucrului.

65. Instalațiile de tratare a apei și sistemele de distribuție trebuie să fie astfel proiectate, construite și întreținute încât să asigure o sursă sigură de apă de o calitate corespunzătoare. Acestea nu trebuie să fie folosite peste capacitatea lor proiectată. Apa pentru preparatele injectabile trebuie să fie produsă, păstrată și distribuită într-o manieră care să prevină creșterea microbiană, de exemplu printr-o circulație constantă la o temperatură mai mare de 70o C.

66. Toate echipamentele cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de tratare și filtrare a aerului, ventilele de aer și filtrele de gaz, sistemele de tratare, generare, păstrare și distribuție a apei trebuie să fie subiect de validare și întreținere planificată; reutilizarea lor trebuie să fie aprobată.

Secțiunea 12. Igienizarea

67. Igienizarea zonelor curate este de o importanță deosebită. Ele trebuie să fie curățate minuțios în concordanță cu un program scris. Când sunt folosiți dezinfectanți nu se va folosi un singur tip. Supravegherea trebuie să fie efectuată cu regularitate în vederea detectării oricărei dezvoltări de tulpini rezistente.

68. Dezinfectanții și detergenții trebuie să fie monitorizați cu regularitate privind contaminarea microbiană; diluțiile lor trebuie să fie păstrate în recipiente curățate în prealabil și trebuie păstrate numai pe perioade limitate, dacă nu sunt sterilizate. Dezinfectanții și detergenții folosiți în zonele curate de clasă A și B trebuie să fie sterili înainte de utilizare.

69. Fumigația zonelor curate poate fi de folos pentru reducerea contaminării microbiene în locurile inaccesibile.

Secțiunea 13. Procesarea

70. Trebuie luate precauții în timpul tuturor etapelor de procesare, inclusiv în etapele care preced sterilizarea, în vederea reducerii la minim a contaminării.

71. Preparatele de origine microbiană nu trebuie să fie realizate sau umplute în zonele folosite pentru procesarea altor medicamente; totuși, vaccinurile din organisme inactivate sau din extracte bacteriene pot fi umplute, după inactivare, în aceleași localuri cu alte medicamente sterile.

72. Validarea unei prelucrări aseptice trebuie să includă un test de simulare a procesului folosind un mediu nutritiv (umplere cu mediu). Selectarea mediului nutritiv trebuie făcută în funcție de forma farmaceutică a produsului și de selectivitatea, claritatea, concentrația și disponibilitatea pentru sterilizare a mediului nutritiv.

73. Testul de simulare a procesului trebuie să imite, cât mai fidel posibil, procesul de fabricație pe cale aseptică obișnuit și să includă toate etapele critice care urmează în fabricație. De asemenea, trebuie să țină cont de diferitele intervenții despre care se știe că se produc în timpul fabricației obișnuite precum și de cazul cel mai rău posibil.

74. Testele de simulare a procesului trebuie efectuate inițial, prin trei determinări consecutive satisfăcătoare pe schimb, trebuie repetate la intervale definite și după orice modificare semnificativă a sistemului IVAC, a echipamentului, a procesului sau a numărului de schimburi. Testele de simulare a procesului trebuie repetate cel puțin de 2 ori pe an pe schimb și pe proces.

75. Numărul de recipiente folosite pentru umplere cu mediu trebuie să fie suficient pentru a permite o evaluare corectă. Pentru seriile mici, numărul de recipiente pentru umplere cu mediu trebuie să fie

egal ca mărime cu seria de produs. Țelul trebuie să fie o creștere zero și ar trebui să se aplice următoarele:

1) la umplerea a mai puțin de 5 000 unități, nu trebuie să fie detectate unități contaminate;

2) la umplerea a 5 000 - 10 000 unități:

a) o (1) unitate de contaminare trebuie să conducă la o investigație, inclusiv posibilitatea repetării umplerii cu mediu;

b) două (2) unități de contaminare, vor fi considerate drept motiv pentru o validare repetată, după efectuarea unei investigații.

3) la umplerea a mai mult de 10 000 unități:

a) o (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigație;

b) două (2) unități contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigații.

76. Pentru orice mărime a seriei de testat, incidente intermitente de contaminare microbiană pot fi un indiciu al unui nivel scăzut de contaminare care trebuie să fie investigat. Investigația eșecurilor mari trebuie să includă impactul potențial asupra asigurării sterilității seriilor fabricate de la ultimul test de simulare efectuat cu succes.

77. Orice validare trebuie să fie făcută cu atenție ca să nu compromită procesul de fabricație.

78. Sursele de apă, echipamentele de tratare a apei și apa tratată trebuie să fie monitorizate în mod regulat sub aspectul contaminării chimice și biologice și, dacă este necesar, sub aspectul prezenței endotoxinelor. Înregistrările rezultatelor monitorizării și a oricărei acțiuni întreprinse trebuie să fie păstrate.

79. Activitățile trebuie să fie reduse la minimum în zonele curate și în special când operațiile aseptice sunt în desfășurare, iar deplasarea personalului trebuie să fie controlată și ordonată, pentru a evita cedarea excesivă de particule și microorganisme datorate unei activități intense. Din cauza tipului de echipament de protecție, temperatura și umiditatea mediului ambiant nu trebuie să fie excesiv de ridicate.

80. Contaminarea microbiană a materiilor prime trebuie să fie minimă. Specificațiile trebuie să includă cerințe privind calitatea microbiologică când această necesitate a fost indicată prin control.

81. Recipientele și materialele susceptibile de a genera fibre trebuie reduse la minimum în zonele curate.

82. Unde este necesar, trebuie luate măsuri de a reduce la minimum contaminarea cu particule a produsului finit.

83. Componentele, recipientele și echipamentul trebuie să fie mînuite după procesul de curățare finală într-o asemenea manieră ca ele să nu se recontamineze.

84. Intervalul dintre spălarea, uscarea și sterilizarea componentelor, recipientelor și echipamentului, ca și cel dintre sterilizarea lor și utilizare, trebuie să fie redus la minimum și să fie subiectul unei limitări în timp adecvate condițiilor de depozitare.

85. Timpul dintre începerea preparării unei soluții și sterilizarea sa sau filtrarea printr-un filtru care reține microorganismele trebuie să fie redus la minimum. Trebuie să fie stabilit un timp maxim limitat pentru fiecare produs, care să țină cont de compoziția sa și de metoda de păstrare indicată.

86. Încărcătura microbiană, trebuie să fie controlată înaintea sterilizării. Trebuie să existe limite de lucru privind contaminarea imediat înainte de sterilizare, limite care sunt corelate cu eficacitatea metodei care urmează a fi folosită. Determinarea cantitativă pentru încărcătura microbiană trebuie să fie efectuată pentru fiecare lot, atât pentru produsele fabricate prin umplerea aseptică, cât și pentru produsele fabricate prin sterilizare în recipient final. Când parametrii de sterilizare pentru fabricarea prin sterilizare în recipient final sunt nejustificați, încărcătura microbiană poate fi monitorizată doar la intervale adecvate programate. Pentru sistemele de eliberare parametrică, determinarea cantitativă a încărcăturii microbiene trebuie să fie efectuată pentru fiecare lot, și să fie considerat drept test efectuat în procesul de fabricație. Când este necesar trebuie să fie monitorizat nivelul de endotoxine. Toate soluțiile, și în special fluidele perfuzabile în volume mari, trebuie să fie trecute printr-un filtru care reține microorganismele, situat, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.

87. Componentele, recipientele, echipamentul și orice alt articol cerut într-o zonă curată unde are loc activitate în condiții aseptice, trebuie să fie sterilizate și trecute în zonă printr-un sterilizator cu uși duble montat etanș în perete, sau printr-o procedură care să atingă același obiectiv de neinducere a contaminării. Gazele necombustibile trebuie să fie trecute prin filtre care rețin microorganismele.

88. Eficacitatea oricărei noi proceduri trebuie să fie validată și validarea verificată la intervale regulate bazată pe istoricul performanței sau când se efectuează o schimbare semnificativă în proces sau echipament.

Secțiunea 14. Sterilizarea

89. Toate procesele de sterilizare trebuie să fie validate. O atenție deosebită trebuie să se acorde metodelor de sterilizare adoptate care nu sunt descrise în ediția în vigoare a Farmacopeei Europene sau atunci când metoda este folosită pentru un produs care nu este o soluție simplă apoasă sau uleioasă. Când este posibil se alege metoda sterilizării prin căldură. În toate cazurile, procedeul de sterilizare trebuie să fie în concordanță cu autorizația de fabricație și certificatul de înregistrare.

90. Înainte ca un proces de sterilizare să fie adoptat, trebuie să se demonstreze prin măsurători fizice și prin indicatori biologici dacă este cazul, că procesul este corespunzător pentru produs și este eficace în atingerea condițiilor de sterilizare dorite în toate punctele fiecărui tip de încărcătură ce trebuie să fie prelucrată. Validitatea procesului trebuie să fie verificată la intervale regulate, o dată pe an (sau mai frecvent la necesitate) și când sunt efectuate modificări semnificative ale echipamentului. Înregistrările rezultatelor trebuie păstrate.

91. Pentru o sterilizare eficientă întreg materialul trebuie să fie supus tratamentului cerut și procesul trebuie să fie astfel conceput încât să asigure atingerea acestui scop.

92. Pentru toate procesele de sterilizare trebuie să fie stabilite modele de încărcare validate.

93 Indicatorii biologici trebuie să fie considerați ca o metodă suplimentară pentru controlul sterilizării. Ei trebuie să fie păstrați și folosiți în concordanță cu instrucțiunile fabricantilor și calitatea lor trebuie verificată prin controale pozitive. Dacă sunt folosiți indicatori biologici, trebuie luate precauții stricte pentru a evita transferul contaminării microbiene din aceștia.

94. Trebuie să existe mijloace clare de diferențiere a produselor care nu au fost sterilizate, față de

acelea care au fost. Fiecare coș, tavă sau alt mijloc de transport al produselor sau componentelor trebuie să fie clar etichetate cu numele materialului, numărul de serie și o indicație dacă a fost sau nu sterilizat. Când este cazul indicatori, cum ar fi banda pentru autoclav, vor fi folosiți pentru a indica dacă o serie (sau subserie) a fost trecută sau nu printr-un proces de sterilizare, dar ei nu dau o indicație sigură că acea serie este, de fapt, sterilă.

95. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie disponibile înregistrările sterilizării. Ele trebuie să fie aprobate ca parte din procedura de eliberare a seriei.

Secțiunea 15. Sterilizarea prin căldură

96. Fiecare ciclu de sterilizare prin căldură trebuie să fie înregistrat pe o diagramă timp/temperatură cu o scală suficient de largă sau printr-un alt echipament corespunzător, cu acuratețe și precizie adecvate. Poziția sondelor folosite pentru controlarea și/ sau înregistrarea temperaturii trebuie să fie determinată în timpul validării și, unde este posibil, verificată de asemenea față de o a doua sondă independentă plasată în aceeași poziție.

97. Se vor folosi de asemenea indicatori chimici sau biologici, dar nu trebuie să ia locul măsurătorilor fizice.

98. Trebuie să se lase să treacă un timp suficient pentru ca întreaga încărcătură să atingă temperatura cerută înainte de începerea măsurării perioadei de timp necesare sterilizării. Acest timp trebuie să fie determinat pentru fiecare tip de încărcătură ce trebuie să fie prelucrată.

99. După faza de temperatură maximă a unui ciclu de sterilizare prin căldură, trebuie luate precauții împotriva contaminării încărcăturii sterilizate, în timpul răcirii. Orice fluid sau gaz de răcire care vine în contact cu produsul trebuie să fie sterilizat, dacă nu se poate arăta că orice recipient fisurat nu va fi acceptat pentru utilizare.

Secțiunea 16. Căldură umedă

100. Atît temperatura, cît și presiunea, trebuie să fie folosite pentru controlul procesului. Instrumentele de control trebuie să fie, în mod normal, independente de instrumentele de supraveghere și diagramele de înregistrare. Acolo unde pentru aceste aplicații sunt utilizate sisteme de control și supraveghere automate, ele trebuie să fie validate pentru a asigura că sunt îndeplinite cerințele critice ale procesului. Defecțiunile sistemului și ciclului trebuie să fie înregistrate de sistem și observate de operator. Citirea indicatorului de temperatură independent trebuie să fie o verificare de rutină comparativ cu diagrama înregistrată în timpul perioadei de sterilizare. Pentru sterilizatoarele prevăzute cu o conductă de evacuare la baza incintei, poate fi de asemenea necesară înregistrarea temperaturii la această poziție, de-a lungul perioadei de sterilizare. Trebuie să fie efectuate frecvent teste de etanșitate la cameră cînd o fază de vid este parte a ciclului.

101. Articolele ce trebuie sterilizate, altele decît produsele în recipiente etanșe, trebuie să fie izolate într-un material care permite ieșirea aerului și penetrarea vaporilor, dar care previne recontaminarea după sterilizare. Toate părțile încărcăturii trebuie să fie în contact cu agentul de sterilizare la temperatura cerută, pe perioada de timp cerută.

102. Trebuie luate măsuri pentru a se asigura că, vaporii folosiți pentru sterilizare sunt de calitate corespunzătoare și nu conțin aditivi la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului.

Secțiunea 17. Căldura uscată

103. Procesul folosit trebuie să includă circulația aerului în interiorul camerei și menținerea unei suprapresiuni pentru a preveni intrarea aerului nesteril. Aerul admis trebuie să fie trecut printr-un filtru HEPA. Când se intenționează ca procesul să îndepărteze și pirogenele, testele de provocare folosind endotoxinele trebuie să fie folosite ca parte a validării.

Secțiunea 18. Sterilizarea prin iradiere

104. Sterilizarea prin iradiere este folosită în special pentru sterilizarea materialelor și produselor sensibile la căldură. Multe produse medicamentoase și anumite articole de ambalare sunt sensibile la radiații, astfel încât această metodă este permisă numai când absența efectelor distructive asupra produsului au fost confirmate experimental. Iradierea cu UV nu este acceptată în mod normal ca metodă de sterilizare.

105. În timpul procedurii de sterilizare trebuie măsurată doza de iradiere. În acest scop trebuie folosiți indicatori dozimetriци care sunt independenți de rata dozei oferind o măsurare cantitativă a dozei primite de către produsul însuși. Dozimetrele trebuie să fie inserate în încărcătură în număr suficient și suficient de dese pentru a asigura că există întotdeauna un dozimetru în iradiator. Când sunt utilizate dozimetre din plastic, acestea trebuie să fie folosite în intervalul de timp limită al calibrării lor. Absorbantele dozimetrelor trebuie să fie citite într-o perioadă scurtă de timp după expunerea la iradiere.

106. La necesitate vor fi folosiți indicatori biologici ca un control suplimentar.

107. Proceduri de validare trebuie să asigure că efectele variațiilor în densitate a ambalajelor au fost luate în considerare.

108. Procedurile de manipulare a materialelor trebuie să prevină amestecarea materialelor iradiate cu cele neiradiate. De asemenea trebuie să fie folosite discurile colorate radiosensibile pe fiecare ambalaj în vederea diferențierii între ambalajele care au fost și acelea care nu au fost supuse iradierii.

109. Doza totală de iradiere trebuie să fie administrată pe parcursul unui interval de timp predeterminat.

Secțiunea 19. Sterilizarea cu oxid de etilen

110. Această metodă trebuie să fie folosită numai când nici o altă metodă nu poate fi aplicată. În cursul procesului de validare trebuie să se demonstreze că nu există efecte negative asupra produsului, și că atât condițiile cât și timpul prevăzute pentru degazare permit scăderea conținutului de gaz rezidual și produși de reacție, pînă la limitele acceptate pentru tipul de produs sau material.

111. Contactul direct între gaz și celulele microbiene este esențial; trebuie luate precauții pentru a evita prezența organismelor susceptibile să fie incluse în material, cum ar fi proteine deshidratate și cristale. Natura și cantitatea materialelor de ambalare pot să influențeze sterilizarea în mod semnificativ.

112. Înaintea expunerii la gaz, materialele trebuie să fie aduse la umiditatea și temperatura cerute de proces. Timpul necesar realizării acestui lucru trebuie să fie echilibrat cu nevoia opusă de a micșora timpul de expunere dinaintea sterilizării.

113. Fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie controlat cu indicatori biologici corespunzători, folosind un număr adecvat de piese test distribuite în întreaga încărcătură. Informația astfel obținută trebuie să facă parte din înregistrarea seriei.

114. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie făcute înregistrări pentru timpul destinat efectuării unui ciclu complet, pentru presiunea, temperatura și umiditatea din incintă în timpul procesului, pentru concentrația gazului și pentru cantitatea totală de gaz folosită. Presiunea și temperatura trebuie să fie înregistrate pentru întreg ciclul, pe o diagramă. Înregistrarea/înregistrările trebuie să facă parte din înregistrarea seriei.

115. După sterilizare, încărcătura trebuie să fie păstrată într-o manieră controlată în condiții de ventilație, pentru a permite gazului rezidual și produșilor de reacție să scadă pînă la nivelul cerut. Acest proces trebuie să fie validat.

Secțiunea 20. Filtrarea medicamentelor care nu sunt sterilizate în recipientul lor final

116. Filtrarea singură nu este considerată suficientă cînd sterilizarea în recipientul final este posibilă. Dintre metodele disponibile în mod obișnuit este preferată sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Dacă produsul medicamentos nu poate fi sterilizat în recipientul final, soluțiile sau lichidele vor fi filtrate printr-un filtru steril cu mărimea porilor de 0,22 micrometri (sau mai puțin) sau printr-un filtru cu proprietăți echivalente de reținere a microorganismelor, filtratul fiind colectat într-un recipient sterilizat anterior. Aceste filtre pot să rețină cele mai multe bacterii și fungi, dar nu toate virusurile sau micoplasmele. Trebuie să se acorde atenție completării procesului de filtrare cu un tratament termic.

117. Filtrarea sterilizantă cuprinde mai mulți factori de risc decît alte metode de sterilizare, astfel încît trebuie să se ia în considerare posibilitatea unei a doua filtrări, printr-un filtru antimicrobian sterilizat, imediat înainte de umplere. Filtrarea sterilizantă finală trebuie să se efectueze cît mai aproape posibil de punctul de umplere.

118. Cedarea de fibre caracteristice filtrelor trebuie să fie minimă.

119. Integritatea filtrului sterilizant trebuie verificată înainte de utilizare și trebuie confirmată imediat după utilizare printr-o metodă cum ar fi "punctul de bulă", testul fluxului difuzat sau testul reținerii presiunii. Timpul necesar filtrării unui volum cunoscut dintr-o soluție vrac și diferența de presiune folosită la traversarea filtrului, trebuie să fie determinate în timpul validării și orice diferență semnificativă în timpul fabricației de rutină privind acestea trebuie să fie notată și investigată. Rezultatele acestor verificări trebuie să fie incluse în înregistrarea seriei. Integritatea filtrelor pentru gazele critice și pentru a ventilele de aer trebuie să fie confirmată după utilizare. Integritatea altor filtre trebuie să fie confirmată la intervale corespunzătoare.

120. Același filtru nu trebuie să fie folosit mai mult de o zi de lucru, decît dacă o astfel de utilizare a fost validată.

121. Filtrul nu trebuie să influențeze produsul prin reținerea ingredientelor din acesta sau prin eliberare de substanțe în produs.

Secțiunea 21. Operațiile finale de fabricație a produselor sterile

122. Recipientele cu produse medicamentoase liofilizate și parțial etanșate, trebuie să fie menținute permanent în condiții de Clasa A, pînă acestea sunt etanșate deplin.

123. Recipientele trebuie să fie închise prin metode corespunzătoare, validate. Recipientele închise prin fuziune de exemplu fiolele din sticlă sau plastic trebuie să fie supuse în proporție de 100% testului de integritate. Probe de alte tipuri de recipiente trebuie să fie verificate din punct de vedere al integrității conform unor proceduri corespunzătoare.

124. Sistemul de închidere a recipientului pentru recipientele umplute aseptice nu este deplin, pînă cînd capsă de aluminiu nu va fi sertizată de asupra dopului recipientului. Sertizarea capsei trebuie să fie înfăptuită cît mai curînd posibil, după închiderea recipientului cu dopul.

125. În ceea ce privește echipamentul folosit pentru sertizarea capselor pe recipiente, acesta poate genera mari cantități de particule non-vizibile. Echipamentul trebuie să fie amplasat la o stație separată, echipată cu un dispozitiv adecvat de extragere a aerului.

126. Capsarea recipientelor poate fi inclusă în procesul de bază aseptice, folosind capsule sterilizate, sau ca o procesare în condiții curate de mediu înafara procesului aseptice de bază. În cazul în care această din urmă abordare este adoptat, recipientele trebuie să fie protejate în condiții de Clasa A, pînă la punctul de a părăsi zona de prelucrare aseptice, și ulterior recipientele etanșate cu dop trebuie să fie protejate în condiții de Clasa A de aer, pînă la sertizarea capsei.

127. Recipientele la care lipsește sau este deplasat dopul sunt respinse înainte de capsare. În cazul, în care potrivit tehnologiei este necesară intervenția omului la stația de capsare, trebuie să fie folosite măsuri pentru a preveni contactul direct cu recipientele, și pentru a reduce la minim contaminarea microbiană.

128. Barierele de acces restricționat și izolatoare, sunt benefice în asigurarea de condiții necesare și a reducerii intervenției umane directe în operația de capsare.

129. Recipientele (ambalajul pimar) închise etanș sub vid trebuie să fie testate pentru a demonstra păstrarea vidului după o perioadă corespunzătoare predeterminată.

130. Recipientele umplute cu produse parenterale trebuie să fie verificate individual pentru o contaminare exterioară sau alte defecte. Cînd se efectuează o verificare vizuală, aceasta trebuie să se facă în condiții corespunzătoare controlate de iluminare și fond. Operatorii care efectuează verificarea trebuie să facă examene oftalmologice regulate, să folosească ochelarii dacă poartă ochelari și să facă pauze frecvente în timpul verificării. Cînd sunt folosite alte metode de verificări, procesul trebuie să fie validat și performanța echipamentului să fie verificată la intervale determinate. Rezultatele trebuie să fie înregistrate.

Secțiunea 22. Controlul calității

131. Testul de sterilitate efectuat pe produsul finit trebuie privit numai ca ultimul test dintr-o serie de măsuri de control prin care este asigurată sterilitatea. Testul trebuie să fie validat pentru produsul/ produsele implicate.

132. În acele cazuri, în care eliberarea parametrică a fost autorizată, trebuie să fie acordată o atenție specială validării și supravegherii întregului proces de fabricație.

133. Probele prelevate pentru controlul sterilității trebuie să fie reprezentative pentru întreaga serie, dar trebuie incluse în special probele prelevate din părți ale seriei considerate ca fiind cel mai mult supuse riscului contaminării, de exemplu:

1) pentru produsele care au fost umplute aseptice, probele prelevate trebuie să includă recipientele (ambalaje primare) umplute la începutul și la sfîrșitul seriei și după orice intervenție semnificativă;

2) pentru produsele care au fost sterilizate prin căldură în recipientul lor final, trebuie acordată atenție prelevării probelor din părțile potențial mai reci ale încărcăturii.

FABRICAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

BIOLOGICE DE UZ UMAN

Secțiunea 1. Domeniu

1. Metodele folosite pentru fabricarea medicamentelor biologice constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător din partea autorității competente. Prin urmare, medicamentele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricație. Medicamentele biologice fac obiectul acestei anexe și includ: vaccinuri, seruri imunologice, antigene, hormoni, citokine, enzime și alte produse de fermentație (inclusiv anticorpi monoclonali și produse derivate din ADN recombinant), preparate prin următoarele metode de fabricație:

- a) culturi microbiene, excluzând pe cele obținute prin tehnici ADN-recombinant (nu toate aspectele din această anexă se pot aplica produselor din această categorie);
- b) culturi microbiene și celulare, inclusiv cele obținute prin tehnici ADN-recombinant sau hibridare;
- c) extracție din țesuturi biologice;
- d) multiplicarea agenților vii în embrioni sau animale.

2. Prezentul standard nu descrie cerințele detaliate pentru clasele specifice de produse biologice. Aceste cerințe sunt descrise în alte ghiduri special elaborate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products - CPMP), de exemplu ghidul privind anticorpii monoclonali și ghidul privind produsele obținute prin tehnologia ADN-recombinant din „Regulile care guvernează medicamentele de uz uman în Comunitatea Europeană”, volumul 3.

Secțiunea 2. Principiu

3. Fabricația medicamentelor biologice implică anumite considerații specifice provenite din natura produselor și proceselor. Modul în care medicamentele biologice sunt produse, controlate și administrate necesită unele precauții particulare.

4. Spre deosebire de produsele medicamentoase convenționale, care se produc folosind tehnici chimice și fizice capabile de un înalt grad de consecvență, fabricarea medicamentelor biologice implică procese și materiale biologice, cum ar fi cultivarea de celule sau extragerea materialului biologic din organisme vii. Aceste procese biologice pot să manifeste o variabilitate inerentă, astfel încât gama și natura produselor secundare este variabilă. Mai mult, materialele folosite în aceste procese de cultivare reprezintă substraturi adecvate pentru creșterea contaminanților microbieni.

5. Controlul medicamentelor biologice implică de obicei tehnici biologice analitice care au o variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice. Controalele în proces capătă, prin urmare, o importanță deosebită în fabricația medicamentelor biologice.

Secțiunea 3. Personal

6. Întregul personal (inclusiv cel destinat pentru curățenie, întreținere sau Control al calității) folosit

în zonele în care se fabrică medicamentele biologice trebuie să primească suplimentar o instruire specifică produselor fabricate și activității lor. Personalul trebuie să fie informat și instruit în domeniul igienei și microbiologiei.

7. Persoanele responsabile cu fabricația și Controlul calității trebuie să aibă o pregătire adecvată în discipline științifice relevante, cum ar fi bacteriologie, biologie, biometrie, chimie, medicină, farmacie, farmacologie, virologie, imunologie și suficientă experiență practică, care să le permită să-și exercite funcția de conducere a procesului respectiv.

8. Pentru siguranța produsului, poate fi luată în considerare starea imunologică al personalului. Întregul personal angajat în fabricație, întreținere, testare și îngrijirea animalelor (și inspectorii) trebuie să fie vaccinați dacă este necesar, cu vaccinuri specifice corespunzătoare și starea sănătății lor trebuie să fie controlată periodic. În afară de probleme evidentă a expunerii personalului la agenți infecțioși, toxine puternice sau alergene, este necesar să se evite riscul contaminării seriei de fabricație cu agenți infecțioși. Vizitatorii trebuie să fie, în general, excluși din zonele de fabricație.

9. Orice schimbare în starea imunologică a personalului, care poate influența negativ calitatea produsului exclude activitatea respectivei persoane în zona de fabricație. Fabricarea vaccinului BCG și a produselor tuberculice trebuie să fie restricționată la personalul care este monitorizat atent prin controale periodice ale stării imunologice sau prin control radiologic pulmonar.

10. În cursul unei zile de lucru, personalul nu trebuie să circule din zonele în care este posibilă expunerea la microorganisme vii sau animale, în zone unde sunt manipulate alte produse sau diferite alte microorganisme. Dacă o astfel de circulație este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare clar definite, incluzând schimbarea îmbrăcăminte și încălțămintei și, unde este necesar, spălarea sub duș a personalului implicat în astfel de procese de fabricație.

Secțiunea 4. Localuri și echipamente

11. Gradul de control al mediului înconjurător din punct de vedere al contaminării cu particule și al contaminării microbiene a spațiilor de fabricație, trebuie să fie adaptat produsului și etapelor de fabricație, având în vedere nivelul de contaminare al materiilor prime și riscul pentru produsul finit.

12. Riscul contaminării încrucișate între medicamentele biologice, în special pe parcursul acelor etape din procesul de fabricație în care se folosesc organisme vii, poate necesita luarea unor precauții suplimentare privind localurile și echipamentele, cum ar fi folosirea facilităților și echipamentelor dedicate, fabricarea în campanie și folosirea sistemelor închise. Natura produsului, precum și echipamentele folosite, vor determina nivelul de segregare necesar pentru a evita contaminarea încrucișată.

13. În principiu, trebuie să fie folosite facilități dedicate pentru fabricarea vaccinului BCG și pentru manipularea organismelor vii folosite în fabricația produselor tuberculice.

14. Trebuie să se folosească facilități dedicate pentru manipularea *Bacillus anthracis*, a *Clostridium botulinum* și a *Clostridium tetani*, pînă cînd procesul de inactivare este terminat.

15. Fabricarea în campanie poate fi acceptată pentru alte organisme generatoare de spori, cu condiția folosirii facilităților dedicate pentru acest grup de produse și cu condiția procesării unui singur produs la un moment dat.

16. Fabricația simultană în aceeași zonă, folosind sistemele închise ale biofermentatoarelor poate fi acceptată pentru produse de tipul anticorpilor monoclonali și pentru produsele preparate prin tehnici ADN.

17. Etapele de procesare care urmează recoltării pot fi efectuate simultan în aceeași zonă de fabricație, cu condiția respectării precauțiilor adecvate pentru prevenirea contaminării încrucișate. Pentru vaccinurile omorâte și toxoizi, o astfel de procesare paralelă se va efectua numai după inactivarea culturii sau după detoxifiere.
18. Pentru prepararea produselor sterile se vor folosi zone cu presiune pozitivă, dar este admisă presiunea negativă în zone specifice, în faza expunerii germenilor patogeni, pentru evitarea răspândirii lor. Acolo unde sunt folosite zonele sau cabinetele de siguranță cu presiune negativă pentru procesarea aseptică a germenilor patogeni, acestea trebuie să fie înconjurate de o zonă sterilă cu presiune pozitivă.
19. Unitățile de filtrare a aerului trebuie să fie specifice pentru zona de procesare respectivă, iar aerul din zonele în care se manipulează organisme patogene vii nu trebuie recirculat.
20. Localizarea și proiectarea zonelor de fabricație și al echipamentelor trebuie să permită curățarea eficientă și decontaminarea (ex. prin fumigație). Procedurile de curățenie și decontaminare trebuie să fie validate.
21. Echipamentele folosite pe durata manipulării microorganismelor vii trebuie să fie proiectate pentru menținerea culturilor în stare pură și necontaminate de surse externe pe timpul procesării.
22. Sistemele de conducte, valvele și filtrele de ventilație trebuie să fie proiectate corespunzător pentru ușurarea curățării și sterilizării. Este indicată folosirea sistemelor de curățare „clean in place” și de sterilizare „sterilise in place”. Valvele recipientelor de fermentație trebuie să fie sterilizabile complet cu vapori de apă. Filtrele de ventilație trebuie să fie hidrofobe și validate pentru durata de funcționare programată.
23. Spațiul de izolare primară va fi proiectat și testat pentru a demonstra lipsa riscului de neetanșitate.
24. Efluenții care pot conține microorganisme patogene trebuie să fie decontaminați eficient.
25. Datorită variabilității produselor sau proceselor biologice, unii adjuvanți sau ingrediente trebuie să fie măsurăți sau cântăriți în cursul procesului de fabricație (de ex. soluțiile tampon). În aceste cazuri, cantități mici din aceste substanțe pot fi păstrate în zona de fabricație.

Secțiunea 5. Spațiile de cazare și îngrijire a animalelor

26. Pentru fabricația unui număr de medicamente biologice sunt folosite animale, de ex. pentru: vaccin antipolio (maimuțe), seruri antivenin de șarpe (cai și capre), vaccin rabic (iepuri, șoareci și hamsteri) și gonadotrofina serică (cai). În plus, animalele pot fi, de asemenea, folosite în Controlul calității celor mai multor seruri și vaccinuri, de exemplu vaccin pertussis (șoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin anti-BCG (cobai).
27. Condițiile generale pentru spațiile de cazare, îngrijire și carantină sunt prezentate în Legea privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice nr. 265-XVI din 28 iulie 2006. Spațiile de cazare a animalelor folosite în fabricația și controlul medicamentelor biologice trebuie să fie separate de zonele de fabricație și control. Starea de sănătate a animalelor de la care provin unele materii prime și a acelor care se folosesc pentru CC și teste de siguranță va fi monitorizată și înregistrată. Personalul folosit în astfel de zone trebuie dotat cu îmbrăcăminte specială și trebuie să existe spații pentru schimbarea acesteia. Acolo unde se folosesc maimuțe pentru fabricația sau CC medicamentelor biologice, se cere o atenție specială așa cum prevăd Cerințele pentru produse biologice Nr. 7 (Requirements for Biological Substances n° 7) elaborate de

OMS (TRS 786, 1989).

Secțiunea 6. Documentație

28. Specificațiile pentru materiile prime biologice pot necesita documentație suplimentară privind sursa, originea, metodele de fabricație și controalele efectuate, în special controalele microbiologice.

29. În mod obișnuit sunt necesare specificații pentru medicamentele biologice intermediare și vrac.

Secțiunea 7. Fabricație

30. Materii prime

1) Sursa, originea și calitatea materiilor prime trebuie să fie clar definite. Atunci când testele necesare durează mult timp, poate fi permisă folisirea materiilor prime înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. În asemenea cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de rezultatele satisfăcătoare ale acestor teste.

2) Atunci când este necesară sterilizarea materiilor prime, aceasta se va efectua, ori de câte ori este posibil, prin căldură. Când este necesar, alte metode corespunzătoare pot fi, de asemenea, folosite pentru inactivarea materialelor biologice (de ex. iradierea).

31. Lot de sămânță și sistem de bancă de celule.

1) În scopul prevenirii apariției de modificări nedorite ale proprietăților, care pot apărea din subcultivări repetate sau generații multiple, fabricația medicamentelor biologice obținute prin cultivare microbiană, cultură celulară sau propagarea celulelor în embrioni sau animale, trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi de sămânță "mamă", "de lucru" și/ sau bănci de celule.

2) Numărul de generații (dublări, pasaje) între lotul de sămânță sau banca de celule și produsul finit va fi în concordanță cu cel din dosarul pentru autorizare. Extinderea la scară industrială a procesului nu trebuie să modifice această relație fundamentală.

3) Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie să fie caracterizate adecvat și testate pentru contaminanți. Conformitatea lor pentru folosire trebuie să fie demonstrată ulterior prin consistența caracteristicilor și calității seriilor succesive de produs. Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie să fie stabilite, depozitate și folosite astfel încât să se reducă la minimum riscurile de contaminare ori alterare.

4) Stabilirea lotului de sămânță și a băncii de celule trebuie să se efectueze într-un mediu controlat, adecvat, pentru a proteja lotul de sămânță și banca de celule și, dacă este cazul, personalul care le manipulează. În timpul stabilirii lotului de sămânță și a băncii de celule nici un alt material viu sau infecțios (de ex. virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) nu trebuie să fie manevrat simultan în aceeași zonă ori de către aceleași persoane.

5) Evidența stabilității și recuperării loturilor de sămânță și a băncilor de celule trebuie documentată. Containerele de păstrare vor fi închise etanș, clar etichetate și ținute la o temperatură corespunzătoare. Trebuie să se păstreze cu meticulozitate un inventar. Temperatura de păstrare va fi înregistrată continuu pentru congelatoare și monitorizată corespunzător pentru azot lichid. Orice abatere de la limitele stabilite și orice acțiune corectivă întreprinsă trebuie să fie înregistrată.

6) Numai personalului autorizat trebuie să îi fie permis să manipuleze materialul și această manipulare trebuie să se facă sub supravegherea unei persoane responsabile. Accesul la materialul

păstrat trebuie să fie controlat. Diferitele loturi de sămînță sau bănci de celule trebuie să fie păstrate astfel încît să se evite confuzia sau contaminarea încrucișată. Este recomandat să se porționeze loturile de sămînță și băncile de celule, iar părțile să se păstreze în diferite locații, pentru a reduce la minim riscul de a pierde totul.

7) Toate containerele cu bănci de celule și loturi de sămînță “mamă” sau “de lucru” trebuie tratate identic pe durata păstrării. Odată mutate din locul de păstrare, containerele nu vor mai fi returnate în stoc.

32. Principii de operare.

1) Proprietățile mediilor de cultură privind promovarea creșterii trebuie să fie demonstrate.

2) Adăugarea materialelor sau a culturilor în fermentatoare și alte recipiente și prelevarea probelor trebuie să fie efectuate în condiții controlate atent pentru a asigura absența contaminării. Trebuie acordată atenție astfel încît recipientele să fie corect conectate atunci cînd are loc adăugarea sau recoltarea de probe.

3) Centrifugarea și amestecarea produselor poate genera formarea de aerosoli, iar izolarea unor astfel de activități este necesară, pentru a preveni transferul de microorganisme vii.

4) Dacă este posibil, mediile de cultură se vor steriliza „in situ”. Acolo unde este posibil, se vor folosi filtre de sterilizare „în linie” pentru adăugarea de rutină în fermentatoare a gazelor, mediilor de cultură, acizilor sau bazelor, agenților antispumați, etc.

5) Se va acorda atenție validării oricărei îndepărtări de virus sau a oricărei inactivării necesare care se efectuează. În aceste scop se recomandă utilizarea ghidurilor biotehnologice aprobate de ICH și CPMP.

6) În cazurile în care în timpul fabricației se efectuează o inactivare virală ori o acțiune de îndepărtare a unui virus, trebuie să se ia măsuri de evitare a riscului recontaminării produselor tratate de către produsele netratate.

7) O largă varietate de echipamente este folosită pentru cromatografie și, în general, un astfel de echipament trebuie să fie dedicat pentru purificarea unui produs și trebuie sterilizat sau igienizat între serii. Folosirea aceluiași echipament în diferite etape ale procesului trebuie descurajată. Criteriile de acceptare, durata de funcționare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor trebuie să fie definite.

Secțiunea 8. Controlul calității

33. Controalele în proces au un rol deosebit de important în asigurarea consistenței calității medicamentelor biologice. Acele controale care sunt cruciale pentru calitate (de ex. îndepărtarea virusurilor), dar care nu pot fi efectuate pe produsul finit, trebuie să fie efectuate într-o fază corespunzătoare a fabricației.

34. Poate fi necesară păstrarea probelor din producții intermediari, în cantități suficiente și în condiții corespunzătoare de depozitare, pentru a permite repetarea ori confirmarea unui control al seriei.

35. Este necesară monitorizarea continuă a anumitor procese de fabricație (de ex. fermentația). Astfel de date trebuie să facă parte din înregistrările seriei.

36 Atunci cînd se folosesc culturi continue, trebuie să se acorde atenție specială cerințelor Controlului calității impuse de acest tip de metodă de fabricație.

Anexa 3

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAȚIA PRODUSELOR RADIOFARMACEUTICE

Secțiunea 1. Principiu

1. Fabricația și manipularea medicamentelor radiofarmaceutice sunt potențial periculoase. Nivelul riscului depinde în mod special de tipurile de radiații emise și timpii de înjumătățire ai izotopilor radioactivi. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate, reținerii contaminanților cu radionuclizi și îndepărtării deșeurilor. Poate fi necesară o atenție specială abordată seriilor mici care sunt fabricate frecvent pentru multe medicamente radiofarmaceutice. Datorită timpului lor de înjumătățire scurt, unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de CC. În acest caz, evaluarea continuă a eficacității sistemului de AC devine foarte importantă.

Secțiunea 2. Personal

2. Întregul personalul (inclusiv cel implicat în curățenie și întreținere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse. În mod special, personalul trebuie să primească informații detaliate și instruire corespunzătoare privind protecția împotriva radiațiilor.

Secțiunea 3. Localuri și echipamente

3. Produsele radioactive trebuie să fie depozitate, procesate, ambalate și controlate în localuri dedicate, autonome. Echipamentul folosit pentru operațiile de fabricație trebuie să fie dedicat exclusiv pentru medicamente radiofarmaceutice.

4. În scopul reținerii particulelor radioactive poate fi necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, față de zonele înconjurătoare. Oricum, întotdeauna este necesar să se protejeze produsul față de contaminarea din mediu.

5. În cazul medicamentelor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerințelor de mediu descrise în Anexa 1 referitoare la Fabricația produselor medicamentoase sterile. Aceste cerințe pot fi realizate prin dotarea punctului de lucru cu un flux de aer laminar trecut prin filtru HEPA și prin instalarea de sas-uri la punctele de acces. Posturile de lucru total izolate pot să îndeplinească aceste cerințe. Ele trebuie să fie situate într-un mediu cel puțin de clasă D.

6. Aerul evacuat din zonele în care sunt manipulate produsele radioactive nu trebuie să fie recirculat; gurile de evacuare a aerului trebuie proiectate astfel încît să evite posibila contaminare a mediului cu particule radioactive și gaze.

7. Trebuie să existe un sistem de prevenire a intrării aerului în zona curată prin conductele de

evacuare, de exemplu cînd sistemul de evacuare nu funcționează.

Secțiunea 4. Producție

8. Trebuie evitată fabricația simultană de produse radioactive diferite în aceleași zone de lucru și în același timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucișate sau a amestecării.

9. Validarea procesului, controalele în proces și monitorizarea parametrilor de proces și de mediu sunt factori de o importanță specială în cazurile în care este necesar să se decidă asupra eliberării sau respingerii unei serii sau a unui produs înainte ca toate testele să fie terminate.

Secțiunea 5. Controlul calității

10. Cînd produsele trebuie să fie expediate înaintea terminării tuturor testelor, acest lucru nu elimină obligația înregistrării oficiale a deciziei pe care trebuie să o ia Persoana Calificată privind conformitatea seriei. În acest caz, trebuie să existe o procedură scrisă care să detalieze toate datele privind fabricația și C.C. care trebuie luate în considerare înainte de expedierea seriei. De asemenea, o procedură trebuie să descrie acele măsuri care trebuie să fie luate de Persoana Calificată dacă se obțin rezultate necorespunzătoare după expediere.

11. Trebuie păstrate contraprobe de referință din fiecare serie, dacă Certificatul de înregistrare nu prevede altfel.

Secțiunea 6. Distribuție și retrageri

12. Trebuie să fie păstrate înregistrările amănunțite privind distribuția și trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile ce trebuie luate pentru oprirea utilizării medicamentelor radiofarmaceutice necorespunzătoare. Trebuie să se demonstreze că operațiile de retragere sunt operabile într-un timp foarte scurt.

Anexa 4

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAȚIA GAZELOR MEDICINALE

Secțiunea 1. Noțiuni generale.

1. Mai jos sunt definite noțiunile ce se referă la fabricația gazelor medicinale care nu sunt definite în partea I al Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

1) Evacuare (evacuate): îndepărtarea gazului rezidual dintr-un recipient prin vidare.

2) Fabrică de separare a aerului (air separation plant): fabrica de separare a aerului preia aer atmosferic și, prin intermediul unor procese de purificare, curățare, comprimare, răcire, lichefiere și distilare, separă aerul în gazele oxigen, azot și argon.

3) Gaz (gas): o substanță sau un amestec de substanțe, care este complet gazoasă/găzos la 1,013 bari (101,325 kPa) și 150C sau are o presiune de vapori care depășește 3 bari (300 kPa) la +500C (ISO 10286).

- 4) Gaz comprimat (compressed gas): un gaz care, atunci cînd este ambalat sub presiune este în totalitate în stare gazoasă la -500C.
- 5) Gaz criogenic (cryogenic gas): gaz care lichefiază la 1,013 bari la temperaturi sub -1500C.
- 6) Gaz lichefiat (liquified gas): un gaz care, atunci cînd este ambalat sub presiune, este parțial lichid (gaz deasupra unui lichid) la -500C.
- 7) Gaz medicinal (medicinal gas): orice gaz sau amestec de gaze destinat administrării la pacienți în scopuri terapeutice, de diagnostic sau profilactice, utilizînd acțiune farmacologică și clasificat ca un produs medicamentos.
- 8) Gaz vrac (bulk gas): orice gaz pentru uz medicinal, care a fost procesat complet cu excepția îmbutelierii finale.
- 9) Golire (blowing down): scăderea presiunii pînă la presiune atmosferică.
- 10) Grup de butelii (cylinder bundle): un ansamblu de butelii, care sunt montate într-un cadru și interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate și folosite ca o unitate.
- 11) Maximul teoretic al impurității reziduale (maximum theoretical residual impurity): impuritate gazoasă care provine de la o posibilă poluare anterioară și rămîne după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere. Calculul maximului teoretic de impurități este relevant numai pentru gazele comprimate și presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.
- 12) Purjare (purge): golirea și curățarea unei butelii
- a) prin golire și evacuare; sau
- b) prin golire, presurizare parțială cu gazul respectiv și apoi golire.
- 13) Recipient (container): un recipient este un vas criogenic, un tanc, un tanc de distribuție mobil, o butelie, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care intră în contact direct cu gazul medicinal.
- 14) Tanc (tank): recipient static pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic.
- 15) Tanc de distribuție mobil (tanker): recipient fixat pe un vehicul, pentru transportarea gazului lichefiat sau gazului criogenic.
- 16) Test de presiune hidrostatică (hydrostatic pressure test): test executat din motive de siguranță pentru a asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiune ridicată, așa cum se prevede în ghidurile naționale sau internaționale.
- 17) Valvă (valve): Dispozitiv pentru deschiderea și închiderea recipientelor.
- 18) Valvă anti-retur (non-return valve): valvă care permite curgerea numai într-o singură direcție.
- 19) Valvă de retenție pentru presiune minimă (minimum pressure retention valve): valvă echipată cu un sistem anti-retur care menține o presiune definită pentru a preveni contaminarea în timpul folosirii.
- 20) Vas criogenic (cryogenic vessel): un recipient static sau mobil, izolat termic, proiectat pentru a conține gaze lichefiate sau criogenice. Gazul este îndepărtat în formă gazoasă sau lichidă.

21) Zonă (area): parte a localurilor specifică fabricației gazelor medicinale.

Secțiunea 2. Principiu

2. Prezenta anexă se referă la fabricația industrială gazelor medicinale, care este un proces industrial specializat, neefectuat în mod normal de către companiile farmaceutice. Anexa nu acoperă fabricația și manipularea gazelor medicinale în spitale. Totuși, părți importante din prezenta anexă vor fi utilizate ca bază pentru astfel de activități.

3. Fabricația gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecință, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuși, există un risc de contaminare încrucișată cu alte gaze.

4. Fabricația gazelor medicinale trebuie să respecte cerințele de bază ale Ghidului, anexele aplicabile, standardele Farmacopeice și următoarele linii directoare detaliate.

Secțiunea 3. Personal

5. Persoana Calificată responsabilă cu eliberarea gazelor medicinale trebuie să dețină un grad de calificare în vederea desfășurării activității de producție și control a gazelor medicinale.

6. Întreg personalul implicat în fabricația gazelor medicinale trebuie să înțeleagă cerințele BPF relevante pentru gaze medicinale și trebuie să fie conștient de aspectele cu importanță critică și de posibilele riscuri pentru pacienți provenite de la produsele sub formă de gaze medicinale.

Secțiunea 4. Localuri și echipamente

7. Localuri

1) Gazele medicinale trebuie umplute într-o zonă separată de gazele nemedicinale, iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de recipiente. În cazuri excepționale, poate fi acceptat principiul umplerii în campanie în aceeași zonă, cu condiția să se ia precauții specifice și să se efectueze validarea necesară.

2) Localurile trebuie să ofere spațiu suficient pentru operațiile de fabricație, testare și depozitare pentru a evita riscul amestecării. Localurile trebuie să fie curate și ordonate pentru a încuraja o activitate ordonată și o depozitare adecvată.

3) Zonele de umplere trebuie să fie suficient de mari și să aibă o amplasare ordonată, astfel încât să asigure:

a) zone separate, marcate pentru gaze diferite;

b) identificarea clară și separarea buteliilor goale de cele aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în așteptare pentru umplere”, „umplut”, „în carantină”, „aprobat”, „respins”).

Metoda folosită pentru a realiza aceste diverse nivele de separare, va depinde de tipul, durata și complexitatea tuturor operațiilor, dar pot fi folosite zone marcate pe pardoseală, pereți despărțitori, bariere și semne sau orice alte mijloace corespunzătoare.

8. Echipamente

1) Toate echipamentele de fabricație și testare trebuie să fie calificate și calibrate regulat.

2) Este necesar să se asigure că gazul corect este introdus în recipientul corect. Cu excepția proceselor de umplere automată validate, nu trebuie să existe interconexiuni între conductele transportoare de gaze diferite. Dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni de umplere care corespund numai la valva pentru acel gaz particular sau amestec de gaze particular, astfel încât numai recipiente corespunzătoare să poată fi atașate la dispozitivul de umplere simultană (folosirea unui dispozitiv de umplere simultană și a unor conexiuni cu valva recipientului, poate fi subiectul unor standarde naționale sau internaționale).

3) Operațiile de reparație și întreținere nu trebuie să afecteze calitatea gazelor medicinale.

4) Umplerea gazelor nemedicinale trebuie evitată în zonele și cu echipamentele destinate pentru fabricația gazelor medicinale. Excepțiile pot fi acceptate cu condiția ca gazul folosit pentru scopuri nemedicinale să fie de o calitate cel puțin egală cu calitatea gazului medicinal, și că BPF să fie menținută. Trebuie să existe o metodă validată de prevenire a întoarcerii gazelor în linia care alimentează zona de umplere pentru gazele nemedicinale, pentru a preveni contaminarea gazului medicinal.

5) Tancurile de depozitare și tancurile de distribuție mobile trebuie să fie dedicate unui singur gaz și unei calități bine definite a acestuia. Totuși, gazele medicinale lichefiate pot fi depozitate sau transportate în aceleași tancuri ca aceleași gaze nemedicinale cu condiția ca acestea din urmă să fie de calitate cel puțin egală cu cea a gazului medicinal.

Secțiunea 5. Documentație

9. Datele incluse în înregistrările pentru fiecare serie de butelii umplute trebuie să asigure că fiecare butelie umplută poate fi urmărită din punct de vedere al aspectelor semnificative ale operațiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:

1) numele produsului;

2) data și ora operațiilor de umplere;

3) o referire la boxa de umplere folosită;

4) echipamentul folosit;

5) numele și referirea la specificația gazului sau a fiecărui gaz din amestec;

6) operațiile efectuate înaintea umplerii ;

7) cantitatea înainte și după umplere și mărimea buteliilor;

8) numele persoanei care a efectuat operația de umplere;

9) inițialele operatorilor care efectuează fiecare etapă importantă (eliberarea liniei, recepția buteliilor, golirea buteliilor etc.);

10) parametrii cheie care sunt necesari pentru a asigura corecta umplere în condiții standard;

11) rezultatele testelor de control al calității și unde au fost calibrate echipamentele înainte de fiecare test, specificația gazului de referință și rezultatele verificărilor calibrării;

12) rezultatele verificărilor corespunzătoare pentru a asigura că recipientele au fost umplute;

13) un model al etichetei cu codul seriei;

14) detalii despre orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere;

15) aprobarea, data și semnătura persoanei responsabile cu activitatea de umplere.

Secțiunea 6. Fabricație

10. Toate etapele critice ale proceselor de fabricație trebuie să fie validate.

11. Fabricație vrac

1) Gazele vrac pentru uz medicinal sunt preparate prin sinteză chimică sau obținute din resurse naturale, urmate de etape de purificare dacă este necesar (de exemplu într-o fabrică de separare a aerului). Aceste gaze pot fi considerate IFA sau produse farmaceutice vrac în funcție de decizia autorității naționale competente.

2) Trebuie să fie disponibilă documentația care să specifice puritatea, alte componente și impurități posibile care pot fi prezente în gazul sursă și în etapele de purificare, după caz. Trebuie să fie disponibile diagrame de flux pentru fiecare proces separat.

3) Toate etapele de separare și purificare trebuie să fie proiectate pentru a opera cu eficacitate optimă. De exemplu, impuritățile care pot afecta o etapă de purificare trebuie să fie îndepărtate înainte de a se ajunge la acea etapă.

4) Etapele de separare și purificare trebuie să fie validate în ceea ce privește eficacitatea lor și monitorizate conform rezultatelor validării. Acolo unde e necesar, controlul în proces trebuie să includă testarea continuă, pentru a se monitoriza procesul. Întreținerea și înlocuirea componentelor consumabile ale echipamentelor, cum ar fi filtrele de purificare, trebuie să se bazeze pe rezultatele monitorizării și validării.

5) Dacă este cazul, limitele pentru temperaturile procesului trebuie să fie documentate și monitorizarea din timpul procesului trebuie să includă măsurarea temperaturii.

6) Sistemele de calculatoare folosite în controlul sau monitorizarea proceselor trebuie să fie validate.

7) Pentru procesele continue, definirea unei serii trebuie să fie documentată și asociată testării gazului vrac.

8) Fabricația gazului trebuie monitorizată continuu în ceea ce privește calitatea și impuritățile.

9) Apa folosită pentru răcire în timpul comprimării aerului trebuie să fie monitorizată din punct de vedere al calității microbiologice, atunci când vine în contact cu gazul medicinal.

10) Toate operațiile de transfer, incluzând controalele înainte de transfer, a gazelor lichefiate din depozitul primar trebuie să se facă în conformitate cu proceduri scrise, concepute astfel încât să se evite orice contaminare. Linia de transfer trebuie echipată cu o valvă anti-retur sau trebuie să existe o alternativă corespunzătoare. Trebuie acordată o atenție deosebită la purjarea conexiunilor flexibile, a furtunurilor de cuplare și a conectoarelor.

11) Cantități de gaz pot fi adăugate în tancurile de păstrare a produsului vrac, conținând același gaz din furnizările anterioare. Rezultatele probelor prelevate trebuie să dovedească, calitatea

acceptabilă a gazului furnizat. O astfel de probă se poate preleva din:

- a) gazul furnizat, înainte ca noua cantitate să fie adăugată; sau
- b) din tancul de stocare a vracului, după adăugare și amestecare.

12) Gazele vrac pentru uz medicinal, trebuie definite ca o serie, controlate în conformitate cu monografiile relevante din Farmacopee și eliberate pentru umplere.

12. Umplere și etichetare

1) Pentru umplerea gazelor medicinale trebuie definită seria.

2) Recipientele pentru gaze medicinale trebuie să fie în conformitate cu specificațiile tehnice corespunzătoare. Valvele de evacuare trebuie să fie echipate după umplere cu sigilii de originalizare. De preferință, buteliile trebuie să aibă valve de reținere a unei presiuni minime, cu scopul de a avea o protecție adecvată împotriva contaminării.

3) Dispozitivul de umplere simultană a gazelor medicinale, precum și buteliile trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale (conform Anexei 4, pct. 8, subpunctul 2)). Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor și valvelor.

4) Curățarea și evacuarea echipamentului de umplere și a conductelor trebuie să se facă în conformitate cu proceduri scrise. Acest lucru este extrem de important după operații de întreținere sau în cazul alterării integrității sistemului. Verificarea absenței contaminanților trebuie să se facă înainte ca linia să fie eliberată pentru folosire. Trebuie păstrate înregistrări.

5) Buteliile trebuie supuse unei inspecții vizuale interne atunci când:

- a) sunt noi;
- b) sunt supuse unui test de presiune hidrostatică sau test echivalent.

După potrivirea valvei, aceasta trebuie menținută în poziție închisă pentru a preveni orice contaminare a buteliei.

6) Verificările care trebuie făcute înainte de umplere trebuie să includă:

- a) O verificare pentru a determina presiunea reziduală (>3 până la 5 bar) pentru a se asigura că butelia nu este golită;
- b) Buteliile fără presiune reziduală trebuie puse deoparte pentru măsurări suplimentare, cu scopul de a se asigura că nu sunt contaminate cu apă sau alți contaminanți. Aceste măsurări pot include curățarea prin metode validate sau inspecția vizuală, după caz;
- c) Asigurarea că toate etichetele seriei și alte etichete (dacă sunt deteriorate) au fost îndepărtate;
- d) Inspecția externă vizuală a fiecărei valve și a fiecărui recipient, pentru a detecta zgîrieturi, suduri, fisuri, alte avarii și contaminări cu ulei sau grăsime; buteliile trebuie să fie curățate, testate și păstrate într-un mod corespunzător;
- e) O verificare a fiecărei butelii sau valve de conectare a recipientelor criogenice pentru a determina dacă tipul acestora este corespunzător gazului medicinal implicat;

f) O verificare a buteliei privind „datei codului de testare”, pentru a determina dacă testul de presiune hidrostatică, sau un test echivalent a fost efectuat și este încă valid, așa cum cer ghidurile naționale sau internaționale;

g) O verificare pentru a determina dacă fiecare recipient este codat color în concordanță cu standardul relevant.

7) Buteliile care au fost returnate pentru reumplere trebuie să fie pregătite cu mare grijă pentru a minimiza riscul de contaminare. Pentru gazele comprimate, la o presiune de umplere de 200 bari, trebuie să se obțină o impuritate maximă teoretică de 500 ppm v/v (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).

8) Buteliile sunt pregătite după cum urmează:

a) Orice gaz rămas în butelii trebuie îndepărtat prin evacuarea recipientului (cel puțin pînă la o presiune absolută remanentă de 150 milibari); sau

b) Prin golirea fiecărui recipient, urmată de purjare utilizînd metode validate (presurizare parțială pînă la 7 bari și apoi golire).

9) Pentru butelii echipate cu valve de presiune reziduală (pozitivă), o evacuare sub vacuum la 150 milibari este suficientă, dacă presiunea este pozitivă. Ca o alternativă, testarea completă a gazului remanent trebuie efectuată pentru fiecare recipient individual.

10) Trebuie să se facă verificări corespunzătoare pentru a se asigura că recipientele sunt umplute. Un indiciu al faptului că sunt umplute corespunzător poate fi asigurarea că exteriorul buteliei este cald la atingerea ușoară în timpul umplerii.

11) Fiecare butelie trebuie să fie etichetată și codată color. Numărul seriei și/sau data umplerii și cea de expirare pot fi indicate pe o etichetă separată.

Secțiunea 7. Controlul calității

13. Apa folosită pentru testarea presiunii hidrostatice trebuie să fie de calitate apei potabile sau mai înaltă, și trebuie monitorizată în mod curent privind contaminarea microbiologică.

14. Fiecare gaz medicinal trebuie testat și eliberat în acord cu specificațiile sale. În plus, fiecare gaz medicinal trebuie testat conform tuturor cerințelor relevante din farmacopee, cu o frecvență suficientă pentru asigurarea conformității în mod continuu.

15. Sursa de gaz vrac trebuie să fie eliberată pentru umplere (conform Anexei 4, pct. 11, subpunctul 12)).

16. În cazul unui singur gaz medicinal umplut prin intermediul unui dispozitiv de umplere simultană a mai multor butelii, cel puțin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere simultană trebuie să fie testată pentru identificare, dozare și, dacă este necesar, conținutul de apă, de fiecare dată cînd buteliile sunt schimbate pe dispozitivul de umplere.

17. În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelii, pe rînd, prin operații de umplere individuală, cel puțin o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testată pentru identificare și dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este fabricația într-un schimb, folosind același personal, echipament și serie de gaz vrac.

18. În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze diferite într-o butelie, de la același dispozitiv de umplere, cel puțin o butelie de la fiecare ciclu de operare al dispozitivului de umplere simultană trebuie să fie testată pentru identificare, dozare și, dacă este necesar, conținut în apă pentru toate gazele componente și pentru identificarea echilibrului de gaze din amestec. Când buteliile sunt umplute individual, fiecare butelie trebuie testată pentru identificarea și dozarea tuturor gazelor componente și, cel puțin o butelie din fiecare ciclu de umplere neîntrerupt trebuie testată pentru identificarea echilibrului de gaze din amestec.

19. Când gazele sunt amestecate în conductă înaintea umplerii (de exemplu amestecul protoxid de azot/oxigen), este necesară testarea continuă a amestecului care este umplut.

20. Când o butelie este umplută cu mai mult de un gaz, procesul de umplere trebuie să asigure că gazele sunt corect amestecate în fiecare butelie și sunt complet omogene.

21. Fiecare butelie umplută trebuie să fie testată pentru scurgeri folosind o metodă corespunzătoare, înainte de montarea sigiliului. În cazul în care se efectuează prelevare și testare, testul de scurgere trebuie făcut după testare.

22. În cazul unui gaz criogenic umplut în recipiente criogenice pentru livrare la utilizatori, fiecare recipient trebuie testat pentru identificare și dozare.

23. Nu este necesar să se preleveze probe după umplerea recipientelor criogenice care sunt reținute de către executori și reumplute „pe loc” de la tancurile mobile de livrare, cu condiția ca firma care efectuează operația de umplere să furnizeze un certificat de analiză pentru o probă prelevată din tancul mobil de umplere. Recipientele criogenice reținute de executori trebuie testate periodic pentru a confirma că, conținutul este în conformitate cu cerințele din Farmacopee.

24. Păstrarea de contraprobe nu este necesară, dacă nu se prevede altfel.

Secțiunea 8. Depozitare și eliberare

25. Toate buteliile umplute trebuie păstrate în carantină pînă cînd sunt eliberate de către persoana calificată.

26. Buteliile cu gaz trebuie să fie păstrate acoperite și să nu fie supuse la temperaturi extreme. Zonele de depozitare trebuie să fie curate, uscate, bine ventilate și lipsite de materiale inflamabile, pentru a asigura că buteliile rămîn curate pînă în momentul folosirii.

27. Condițiile de depozitare trebuie să permită separarea gazelor diferite și a buteliilor pline de cele goale și să permită rotația stocului pe principiul primul intrat - primul ieșit.

28. În timpul transportului, buteliile de gaz trebuie protejate de condițiile nefavorabile ale vremii. Condiții specifice de depozitare și transport sunt necesare pentru amestecurile de gaze la care separarea fazelor survine la îngheț.

Anexa 5

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE DE ORIGINE VEGETALĂ

Secțiunea 1. Principiu

1. Datorită naturii lor adesea complexe și variabile, numărului și cantității mici a substanțelor active definite, controlul materiilor prime, depozitarea și procesarea prezintă o importanță specială în fabricația medicamentelor de origine vegetală.

2. „Materia primă” pentru fabricația unui medicament de origine vegetală poate fi o plantă medicinală, o substanță de origine vegetală sau un preparat de origine vegetală.

a) Termenii “medicament de origine vegetală” sau “preparat de origine vegetală” includ “medicamentele tradițional de origine vegetală”.

b) Termenii substanță de origine vegetală (herbal substance) sau preparat de origine vegetală (herbal preparation) sunt considerate a fi echivalente cu termenii folosiți de Farmacopeea Europeană "herbal drug" și "herbal drug preparation" corespunzător, așa cum sunt definite în Directiva 2004.24.CE.

3. Substanța de origine vegetală trebuie să aibă calitate adecvată iar fabricantului de preparate/medicamente de origine vegetală trebuie să i se furnizeze date de susținere. Pentru asigurarea unei calități consistente a substanței vegetale pot fi cerute mai multe informații detaliate referitoare la producția sa agricolă. Selecția semințelor, condițiile de cultivare și recoltare reprezintă aspecte importante ale calității substanței de origine vegetală și pot influența consistența produsului finit. Recomandări pentru un sistem adecvat de asigurare a calității pentru buna practică agricolă și de colectare sunt date de ghidul HMPC „ Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin” („Ghidul de bună practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală”).

4. Prezenta anexă se aplică tuturor materiilor prime vegetale: plante medicinale, substanțe de origine vegetală sau preparate de origine vegetală.

Activitate

Bune practici agricole și de colectare (BPAC)²

Partea II a Ghidului BPF*

Partea I a Ghidului BPF*

Cultivarea, colectarea și recoltarea de plante, alge, fungi și licheni și colectarea de exudate

Tăierea și uscarea plantelor, algelor, fungilor, lichenilor și exudatelor**

Presarea plantelor și distilarea***

Pulverizarea, procesarea exudatelor, extracția din plante, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanțelor de origine vegetală

Procesarea ulterioară într-o formă dozată inclusiv ambalarea ca medicament

¹Acest tabel dezvoltă în detaliu secțiunea privind produsele de origine vegetală din Tabelul 1 din partea II a Ghidului BPF.

²Practici aprobate de Comitetul pentru produsele medicamentoase din plante al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin”.

* Clasificarea BPF a materialului de origine vegetală este dependentă de utilizarea care îi este dată de către deținătorul autorizației de fabricație. Materialul poate fi clasificat ca substanță activă, produs intermediar sau produs finit. Este responsabilitatea fabricantului medicamentului să se asigure că se aplică clasificarea BPF adecvată.

** Fabricanții trebuie să se asigure că aceste etape sunt efectuate în acord cu autorizația de punere pe piață. Pentru acele etape inițiale care au loc pe câmp, așa cum se justifică în autorizația de punere pe piață, sunt aplicabile standardele de Bună practică agricolă și de colectare (BPAC). BPF este aplicabil etapelor ulterioare de tăiere și uscare.

*** Referitor la presarea plantelor și distilare, dacă este necesar ca aceste activități să fie o parte integrală a recoltării pentru a menține calitatea produsului conform specificațiilor aprobate, este acceptabil ca acestea să se realizeze pe câmp, cu condiția ca această cultivare să se desfășoare în acord cu BPAC. Aceste circumstanțe trebuie considerate excepționale și trebuie justificate în documentația relevantă pentru autorizarea de punere pe piață. Pentru activitățile desfășurate pe câmp, trebuie asigurate o documentare corespunzătoare, control și validare în acord cu principiile BPF. Autoritățile de reglementare pot efectua inspecții BPF pentru a evalua conformitatea acestor activități.

Secțiunea 2. Localuri

5. Zone de depozitare

1) Plantele brute (neprelucrate) trebuie să fie depozitate în zone separate. Zona de depozitare trebuie să fie dotată astfel încât să ofere protecție împotriva pătrunderii insectelor sau animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale și microorganisme aduse de plantele brute și pentru a preveni fermentarea sau creșterea mușgaiului și a contaminării încrucișate. Trebuie utilizate zone delimitate pentru carantina substanțelor de origine vegetală care intră și pentru substanțele de origine vegetală aprobate.

2) Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată iar recipientele trebuie poziționate astfel încât să permită libera circulație a aerului.

3) O atenție deosebită trebuie să se acorde curățeniei și bunei întrețineri a zonelor de depozitare, în mod special atunci când se produce praf.

4) Depozitarea substanțelor și preparatelor de origine vegetală poate să necesite condiții speciale de umiditate, temperatură sau de protecție împotriva luminii; aceste condiții trebuie să fie asigurate și monitorizate.

6. Zonă de fabricație

Trebuie luate măsuri specifice în timpul operațiilor de prelevare, cântărire, amestecare și procesare a substanțelor și preparatelor de origine vegetală, ori de câte ori se produce praf, pentru a ușura curățarea și a evita contaminarea încrucișată, ca de exemplu extracția prafului, localuri dedicate etc.

7. Echipament

Echipamentul, materialele de filtrare etc. utilizate în procesul de fabricație trebuie să fie compatibile cu solventul utilizat la extracție, pentru a preveni orice eliberare sau absorbție nedorită a unei substanțe care poate afecta produsul.

Secțiunea 3. Documentație

8. Specificații pentru materiile prime

1) Fabricanții de medicamente de origine vegetală trebuie să se asigure că utilizează numai materii prime de origine vegetală fabricate în acord cu BPF și Certificatul de înregistrare. Trebuie să fie disponibilă o documentație cuprinzătoare cu privire la auditurile efectuate la furnizorii de materii prime de origine vegetală efectuate de către, sau în numele fabricantului medicamentului de origine vegetală. Trasabilitatea substanței active este fundamentală pentru calitatea materiei prime. Fabricantul trebuie să se asigure că furnizorii de substanțe/preparate de origine vegetală sunt în conformitate cu BPAC.

2) În afara datelor descrise în Ghid (Partea I, Cap. 5, pct. 69.), specificațiile pentru plantele medicinale brute trebuie să includă, pe cât posibil:

a) numele științific binar al plantei (gen, specie, subspecie/varietate cu numele autorului clasificării de exemplu Linnaeus); alte informații relevante cum ar fi numele cultivatorului și chemotipul trebuie de asemenea furnizate dacă este cazul;

b) detalii asupra provenienței plantei (țara sau regiunea de origine și, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedurile de colectare, posibile pesticide folosite etc.);

c) dacă se folosește planta întreagă sau numai o parte;

d) când se cumpără o plantă uscată, trebuie specificat sistemul de uscare;

e) descrierea plantei și examinarea sa macro- și microscopică;

f) teste de identificare adecvate, incluzând, unde este cazul, teste de identificare pentru substanțele active cunoscute sau pentru markeri; sunt necesare teste specifice distinctive atunci când o substanță de origine vegetală este posibil să fie modificată/substituită. Trebuie să fie disponibilă o probă de referință autentică în scopul identificării;

g) conținutul de apă pentru substanțele de origine vegetală, determinat în acord cu Farmacopeea Europeană;

h) dozarea, unde este cazul, a constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor; metodele adecvate pentru a determina o eventuală contaminare cu pesticide în acord cu metodele din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestora, cu o metodă adecvată validată, dacă nu se justifică altfel;

i) testele de determinare a contaminării fungice și/ sau microbiene, incluzând aflatoxinele și infestările cu dăunători, și limitele admise;

j) testele pentru metale toxice și pentru eventualii contaminanți și falsificanți;

k) testele pentru materiale străine;

l) orice alt test adițional în acord cu monografia generală pentru substanțe de origine vegetală din Farmacopeea Europeană sau cu monografia specifică pentru substanța de origine vegetală, după caz.

3) Orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice/ microbiene sau a altei infestări

trebuie să fie documentat. Specificațiile pentru astfel de procedee trebuie să fie disponibile și trebuie să includă detalii despre proces, teste și limite pentru reziduuri.

9. Instrucțiuni de procesare

1) Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operații la care sunt supuse substanțele de origine vegetală, cum sunt uscarea, mărunțirea și cernerea și să includă timpul și temperaturile de uscare și metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor.

2) Trebuie să existe mai ales instrucțiuni și înregistrări scrise, care să asigure că fiecare recipient de substanțe de origine vegetală este examinat cu atenție pentru a detecta orice modificare/substituție sau prezența de materii străine, cum ar fi metale sau bucăți din sticlă, părți de animale sau excremente, pietre, nisip etc sau mușchi și semne de putrezire.

3) Instrucțiunile de procesare trebuie de asemenea, să descrie cernerea de siguranță sau alte metode folosite pentru eliminarea materiilor străine și procedurile corespunzătoare pentru curățarea/selectarea plantelor înainte de depozitarea substanțelor de origine vegetală aprobate sau înainte de începerea fabricației.

4) Pentru producția de preparate de origine vegetală, instrucțiunile trebuie să includă detalii cu privire la materialul vegetal sau solventul, timpul și temperaturile de extracție, detalii despre fazele de concentrare și metodele folosite.

Secțiunea 4. Controlul calității

10. Prelevare

1) Datorită faptului că plantele medicinale/substanțele de origine vegetală sunt un complex de plante individuale și conțin un element de heterogenitate, prelevarea lor trebuie să se realizeze cu grijă deosebită de către personal cu experiența necesară. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentația sa proprie.

2) Este necesar să se păstreze o probă de referință a plantelor, în special în acele cazuri în care substanța de origine vegetală nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau într-o altă Farmacopee de referință (conform Ordinului MS RM nr. 113 din 17.02.2011 "Cu privire la aprobarea Farmacopeilor de referință în Republica Moldova"). Dacă se utilizează pulberi, sunt necesare probe de plante nemăcinate.

3) Personalul implicat în controlul calității trebuie să aibă experiență specifică în domeniul substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală și/sau medicamentelor de origine vegetală, pentru a putea efectua testele de identificare și a recunoaște falsificarea, prezența proliferării fungilor, infestările, neuniformitatea la o livrare de plante brute etc.

4) Identitatea și calitatea substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală trebuie determinată în acord cu ghiduri relevante europene cu privire la calitatea și specificațiile medicamentului de origine vegetală și, unde este relevant, cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană sau într-o altă Farmacopee de referință (conform Ordinului MS RM nr. 113 din 17.02.2011 "Cu privire la aprobarea Farmacopeilor de referință în Republica Moldova").

Anexa 6

la Ghidul privind

PRELEVAREA PROBELOR DE MATERII PRIME ȘI A MATERIALELOR DE AMBALARE

Secțiunea 1. Principiu

1. Prelevarea probelor este o operație importantă prin care este luată numai o mică parte dintr-o serie. Concluzii relevante pentru întreaga serie nu vor fi trase pe baza unor teste efectuate pe probe nereprezentative. Prelevarea corectă a probelor este astfel o parte importantă a sistemului de AC (Prelevarea probelor este precaută în Partea I, Cap. VII, secț. 5 al Ghidului. Această anexă conține prevederi suplimentare privind prelevarea probelor de materii prime și materiale de ambalare.).

Secțiunea 2. Personal

2. Personalul care prelevează probe trebuie să fie instruit inițial și continuu pentru a putea efectua această operație corect. Această instruire trebuie să includă:

- 1) planurile de prelevare;
- 2) procedurile scrise de prelevare;
- 3) tehnicile și echipamentele de prelevare;
- 4) riscurile contaminării încrucișate;
- 5) precauțiile care trebuie luate în legătură cu substanțele instabile și/ sau sterile;
- 6) importanța luării în considerație a aspectului materialelor, recipientelor și etichetelor;
- 7) importanța înregistrării oricărui eveniment neprevăzute sau neobișnuite.

Secțiunea 3. Materii prime

3. Identitatea unei serii complete de materii prime poate fi garantată în mod normal numai dacă se prelevează probe individuale din toate recipientele care conțin aceeași serie și se efectuează un test de identificare pe fiecare probă. Este permis să se preleveze numai dintr-o parte din recipiente, atunci când a fost stabilită o procedură validată pentru a garanta că nici un recipient cu materii prime nu a fost etichetat incorect.

4. Această validare trebuie să țină seama de următoarele aspecte:

- 1) tipul, statutul fabricantului și al furnizorului și înțelegerea cerințelor BPF pentru industria farmaceutică, de către aceștia;
- 2) sistemul de AC al fabricantului de materii prime;
- 3) condițiile de fabricație și de control ale materiilor prime;
- 4) natura materiilor prime și a medicamentelor pentru care acestea vor fi folosite.

5. În aceste condiții, este posibil ca o procedură validată care scutește de la testarea identității fiecărui recipient cu materie primă să poată fi acceptată, pentru:

- 1) materii prime care provin de la un fabricant, care realizează un singur produs;
- 2) materii prime care provin direct de la un fabricant sau într-un recipient sigilat de fabricant, când există un istoric referitor la încrederea în fabricantului și audituri regulate privind sistemul de AC al fabricantului, conduse de către achizitor (fabricantul produsului medicamentos) sau de către un organism oficial acreditat.

6. Este improbabil ca o astfel de procedură să poată fi validată satisfăcător pentru:

- 1) materii prime furnizate prin intermediari cum sunt brokerii, unde sursa de fabricație este necunoscută sau nu este auditată;
- 2) materii prime folosite pentru fabricarea produselor medicamentoase parenterale.

7. Calitatea unei serii de materii prime poate fi evaluată prin prelevarea și testarea unei probe reprezentative. Probele luate pentru testarea identității pot să fie folosite în acest scop. Numărul probelor prelevate pentru obținerea unei probe reprezentative trebuie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare. Numărul probelor individuale care poate fi amestecate pentru a forma o probă medie trebuie să fie definit de asemenea, ținând seama de natura materialului, de cunoașterea furnizorului și de omogenitatea probei medii.

Secțiunea 4. Materiale de ambalare

8. Planul de prelevare a materialelor de ambalare trebuie să țină seama de următoarele elemente: cantitatea primită, calitatea necesară, tipul materialului (de exemplu: materiale de ambalare primară și/ sau materiale de ambalare imprimate), metodele de fabricație și ceea ce se cunoaște despre sistemul de AC al fabricantului materialelor de ambalare, pe baza auditurilor. Numărul de probe prelevate trebuie să fie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare.

Anexa 7

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAREA LICHIDELOR, CREMELOR ȘI UNGUENTELOR

Secțiunea 1. Principiu

1. Lichidele, cremele și unguentele sunt în mod deosebit susceptibile la contaminarea microbiană și alte contaminări în cursul fabricației lor. Ca urmare trebuie luate măsuri speciale pentru a se evita orice tip de contaminare.

2. Formele medicamentoase moi posedă proprietăți reologice specifice și de cele mai multe ori prezintă sisteme heterogene disperse. De aceea, o atenție deosebită trebuie acordată desfășurării corecte a procesului tehnologic, echipamentului utilizat și regimului de temperatură la care se înfăptuiește stocarea produselor; în vederea evitării neomogenității produsului medicamentos datorită distribuției neuniforme a componentelor, formarea emulsiilor de gaze, destabilizarea

sistemelor disperse.

Secțiunea 2. Localuri și echipamente

3. Este indicată folosirea sistemelor închise de fabricație și transfer în vederea protejării produsului împotriva contaminărilor. Zonele de producție în care produsele sau recipientele curate, neacoperite, sunt expuse trebuie, în mod normal, să fie ventilate eficient cu aer filtrat.

4. Rezervoarele, recipientele, conductele și pompele trebuie să fie proiectate și instalate astfel încât să poată fi ușor curățate și, dacă este necesar, igienizate. În particular, proiectul echipamentului trebuie să includă un minim de spații moarte și locuri unde s-ar putea acumula reziduuri care să contribuie la proliferarea microbiană.

5. Utilizarea aparaturii din sticlă trebuie să fie evitată oriunde este posibil. Oțelul inoxidabil de calitate superioară este adesea materialul de elecție pentru părțile care vin în contact cu produsele.

Secțiunea 3. Fabricație

6. Calitatea chimică și microbiologică a apei folosite în fabricație trebuie să fie specificată și controlată. Trebuie avută în vedere întreținerea cu grijă a sistemelor de apă, pentru a evita orice risc de proliferare microbiană. După orice igienizare chimică a sistemelor de apă trebuie urmată o procedură de spălare validată care să garanteze că agentul de igienizare a fost îndepărtat eficient.

7. Calitatea materialelor primite în rezervoare vrac trebuie să fie controlată înaintea ca acestea să fie transferate în rezervoarele de stocare a produselor vrac.

8. Trebuie avută grijă ca atunci când transferul materialelor se face prin conducte, să se asigure că acestea sunt transportate la destinația lor corectă.

9. Materialele susceptibile de a elibera fibre sau alți contaminanți (de exemplu: cartonul sau paleții din lemn) nu trebuie să pătrundă în zonele unde produsele sau recipientele curate sunt expuse.

10. Trebuie să se mențină omogenitatea amestecurilor, a suspensiilor etc. în timpul umplerii. Procedurile de amestecare și de umplere trebuie să fie validate. Trebuie acordată o grijă deosebită la începutul unui proces de umplere, după fiecare întrerupere și la sfârșitul procesului ca să se asigure menținerea omogenității.

11. Când produsul finit nu este ambalat imediat, perioada maximă de depozitare și condițiile de depozitare trebuie să fie specificate și respectate.

Anexa 8

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR SUB FORMĂ DE AEROSOLI

PRESURIZAȚI PENTRU INHALAT, CU VALVĂ DOZATOARE

Secțiunea 1. Principiu

1. Fabricația produselor medicamentoase sub formă de aerosoli presurizați pentru inhalat, cu valve dozatoare necesită prevederi speciale datorită naturii particulare a acestei forme farmaceutice. Fabricația trebuie să se desfășoare în condiții care reduc la minim contaminarea microbiană și cu particule. Asigurarea calității componentelor valvei și, în cazul suspensiilor, a uniformității este de o importanță deosebită.

Secțiunea 2. Generalități

2. În prezent, există două metode obișnuite de fabricație și de umplere:

1) sistemul cu două etape (umplere sub presiune). Ingredientul activ este suspendat într-un propulsor cu punct de fierbere ridicat, doza este introdusă în recipient, valva este fixată în lăcaș și propulsorul cu punct de fierbere scăzut este injectat prin țeava valvei pentru a obține produsul finit. Suspensia de ingredient activ în propulsor este menținută la rece pentru a reduce pierderea prin evaporare;

2) sistemul cu o singură etapă (umplere la rece). Ingredientul activ este suspendat într-un amestec de propulsori și menținut fie sub presiune înaltă sau la temperatură scăzută, fie ambele. Suspensia este introdusă apoi în recipient printr-o singură operație.

Secțiunea 3. Localuri și echipamente

3. Fabricația și umplerea trebuie să fie efectuate pe cât posibil în sistem închis.

4. Când produsele sau componentele curate vin în contact cu aerul, zona trebuie să fie alimentată cu aer filtrat, trebuie să fie în conformitate cel puțin cu cerințele clasei de aer D și intrarea în zonă trebuie să se facă prin sas-uri.

Secțiunea 4. Fabricație și controlul calității

5. Valvele dozatoare pentru aerosoli sunt elemente tehnice mai complexe decât cele mai multe articole folosite în fabricația farmaceutică. Specificațiile lor, prelevarea și testarea trebuie să reflecte acest lucru. Auditarea sistemului de AC la fabricantul de valve are o importanță deosebită.

6. Toate fluidele (de exemplu: propulsorii lichizi sau gazeți) trebuie să fie filtrate pentru a îndepărta particulele mai mari de 0,2 microni. Este de dorit o filtrare suplimentară, dacă este posibilă, imediat înaintea umplerii.

7. Recipientele și valvele trebuie să fie curățate conform unei proceduri validate, corespunzătoare utilizării produsului, pentru a garanta absența contaminanților cum sunt adjuvanții (de exemplu lubrifianți) sau contaminanții microbieni în exces. După curățare, valvele trebuie să fie păstrate în recipiente curate și închise și trebuie să se ia precauții pentru a nu induce contaminare în timpul manipulării ulterioare (de exemplu în timpul prelevării probelor). Recipientele alimentate pe linia de umplere trebuie să fie curate ori să fie curate pe linie, imediat înaintea umplerii.

8. Trebuie să se ia precauții care să garanteze uniformitatea suspensiilor la punctul de umplere pe tot parcursul procesului.

9. În cazul unui proces de umplere în două etape este necesar să se asigure că ambele etape au greutatea corectă, astfel încât să se realizeze compoziția corectă. În acest scop, este adesea de dorit controlul 100% al greutății la fiecare etapă.

10. Controalele după umplere trebuie să asigure etanșeitarea. Orice test de etanșeitate trebuie să se

efectueze într-un mod care să evite contaminarea microbiană sau umezeala reziduală.

Anexa 9

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

SISTEME COMPUTERIZATE

Secțiunea 1. Principiu

1. Introducerea sistemelor computerizate în sistemele de fabricație, incluzând depozitarea, distribuirea și Controlul calității, nu presupune omiterea aplicării prevederilor relevante din Ghid. Când un sistem computerizat înlocuiește o operație manuală nu trebuie să rezulte o scădere a calității produsului sau a Asigurării calității. Trebuie luat în considerație riscul pierderii anumitor aspecte ale sistemului anterior prin reducerea implicării operatorilor.

Secțiunea 2. Personal

2. Este esențial să existe cea mai strânsă cooperare între personalul cheie și acela implicat în sistemele computerizate. Persoanele aflate în poziții de răspundere trebuie să aibă o instruire corespunzătoare pentru coordonarea și utilizarea sistemelor computerizate în domeniul lor de responsabilitate care folosește computerele. Acestea trebuie să includă asigurarea că o expertiză adecvată este disponibilă și folosită pentru a furniza asistență în domeniul concepției, validării, instalării și funcționării sistemului computerizat.

Secțiunea 3. Validare

3. Gradul de validare necesar va depinde de un număr de factori incluzând utilizarea pentru care sistemul a fost destinat, de natura sa prospectivă sau retrospectivă și de introducerea sau nu a unor elemente noi. Validarea trebuie să fie considerată ca o parte a ciclului complet de viață al unui sistem computerizat. Acest ciclu include etapele de planificare, întocmire a specificațiilor, programare, testare, punere în funcțiune, documentare, operare, monitorizare și schimbare.

Secțiunea 4. Sistem

4. Echipamentul trebuie amplasat în condiții corespunzătoare, astfel încât factorii externi să nu poată interfera cu sistemul.

5. Trebuie să fie stabilită o descriere detaliată scrisă a sistemului, (incluzând diagrame, după caz) care trebuie păstrată la zi. Aceasta trebuie să descrie principiile, obiectivele, măsurile de siguranță și scopul folosirii sistemului precum și principalele caracteristici ale modului în care computerul este folosit și cum aceasta interacționează cu alte sisteme și proceduri.

6. Software-ul este o componentă critică a sistemului computerizat. Utilizatorul unui software trebuie să ia toate măsurile raționale pentru a se asigura că acesta a fost realizat în concordanță cu un sistem de AC.

7. Sistemul trebuie să includă, unde este cazul, controale automate ale intrărilor corecte și ale procesării datelor.

8. Înainte ca un sistem computerizat să fie pus în funcțiune, el trebuie să fie amănunțit testat și confirmat ca fiind capabil să obțină rezultatele dorite. Dacă urmează să fie înlocuit un sistem manual, cele două sisteme trebuie să funcționeze în paralel pentru un timp, ca parte a acestei testări și validări.

9. Datele trebuie introduse sau modificate numai de persoane autorizate în acest sens. Metodele adecvate pentru împiedicarea introducerii neautorizate a datelor includ: folosirea cheilor, cardurilor, codurilor personale și accesul restrictiv la terminalele computerelor. Trebuie să existe o procedură definită pentru emiterea, anularea și modificarea autorizației de a introduce și modifica date, incluzând schimbarea parolelor personale. Trebuie să se acorde atenție sistemelor care permit înregistrarea tentativelor de acces a persoanelor neautorizate.

10. Când datele critice sunt introduse manual (de exemplu greutatea și numărul seriei unui ingredient activ în timpul cântăririi) trebuie să existe un control suplimentar asupra acurateții înregistrării care se face. Acest control poate să fie efectuat de un al doilea operator sau cu mijloace electronice validate.

11. Sistemul trebuie să înregistreze identitatea operatorilor care introduc sau confirmă date critice. Autoritatea de a modifica datele introduse trebuie să fie restricționată la persoane nominalizate. Orice modificare în introducerea unei date critice trebuie să fie autorizată și înregistrată împreună cu justificarea schimbării. Trebuie luată în considerare includerea în sistem a unei înregistrări complete a tuturor intrărilor și modificărilor (un „audit trail”).

12. Modificări ale sistemului sau ale unui program de computer trebuie făcute numai în concordanță cu o procedură definită care trebuie să includă prevederi privind validarea, controlul, aprobarea și implementarea schimbării. O astfel de modificare trebuie implementată numai cu acordul persoanei responsabile pentru partea sistemului în discuție și modificarea trebuie înregistrată. Fiecare modificare semnificativă trebuie validată.

13. Pentru un audit al calității, trebuie să fie posibilă obținerea de copii tipărite clar ale datelor păstrate electronic.

14. Datele trebuie să fie protejate prin mijloace fizice sau electronice împotriva deteriorării accidentale sau voluntare în conformitate cu Partea I, punctul 67 din Ghid. Datele păstrate trebuie să fie verificate pentru accesibilitate, durabilitate și acuratețe. Dacă se propun modificări ale echipamentului de calcul sau ale programelor sale, controalele mai sus menționate trebuie efectuate cu o frecvență adecvată mediului de păstrare folosit.

15. Datele trebuie să fie protejate prin operații de „salvare” efectuate la intervale regulate. Datele salvate trebuie să fie păstrate atâta timp cât e necesar, într-un loc separat și sigur.

16. Trebuie să fie disponibile mijloace alternative adecvate pentru sistemele care trebuie să funcționeze în eventualitatea unei defecțiuni. Timpul necesar pentru a pune în funcțiune mijloacele alternative trebuie să fie corelat cu gradul de urgență al necesității de utilizare. De exemplu, informația necesară pentru efectuarea unei retrageri trebuie să fie disponibilă în scurt timp.

17. Procedurile care trebuie urmate dacă sistemul se defectează sau în cazul unui accident, trebuie să fie definite și validate. Orice defecțiuni și orice acțiuni de remediere efectuate trebuie să fie înregistrate.

18. Trebuie să se stabilească o procedură pentru a înregistra și a analiza erorile și a permite luarea de acțiuni corective.

19. Cînd sunt folosite agenții externe pentru întreținerea computerelor, trebuie să existe un acord oficial incluzînd prevederi clare cu privire la responsabilitățile agenției externe (conform Părții I, Capitolului VIII).

20. Cînd eliberarea seriilor pentru vînzare sau distribuție este efectuată prin folosirea unui sistem computerizat, sistemul trebuie să permită numai unei persoane calificate să elibereze seriile.

Anexa 10

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE

LA FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

Secțiunea 1. Introducere

1. Posesorul sau solicitantul Certificatului de înregistrare a unui produs medicamentos a cărui procesare include iradierea trebuie să facă referire la Ghidul emis de Comitetului pentru Medicamente Brevetate în care sunt expuse cerințe privind utilizarea „Radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor”.

2. Radiațiile ionizante vor fi folosite în timpul procesului de fabricație în diferite scopuri, care includ reducerea încărcăturii microbiene și sterilizarea materiilor prime, a produselor și tratarea produselor din sînge.

3. Există două tipuri de procese de iradiere: iradierea Gama provenită dintr-o sursă radioactivă și iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiație Beta), provenit de la un accelerator de particule.

1) Iradierea Gama - sunt folosite două moduri de procesare diferite:

a) modul serie: produsul este aranjat în lăcașuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce este expus la sursa de radiații;

b) modul continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, le trece prin sursa de radiații expusă de-a lungul unei traiectorii definite și cu o viteză adecvată și apoi scoase din celulă.

2) Iradierea cu fasciculul de electroni: produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiație Beta) care este baleiat înainte și înapoi de-a lungul traiectoriei produsului.

Secțiunea 2. Responsabilități

4. Tratatamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de produse medicamentoase sau de către un operator al unei instalații de iradiere, sub contract (un “fabricant sub contract”); amîndoi trebuie să dețină o autorizație de fabricație corespunzătoare.

5. Fabricantul de produse medicamentoase este răspunzător de calitatea produsului, inclusiv de

realizarea obiectivului de iradiere. Operatorul instalației de iradiere sub contract are responsabilitatea de a furniza pentru iradierea recipientului (adică a exteriorului recipientului în care medicamentele sunt iradiate) doza cerută de fabricant.

6. Doza necesară, inclusiv limitele justificate, va fi declarată în Certificatul de înregistrare a produsului medicamentos.

Secțiunea 3. Dozimetrie

7. Dozimetria este definită ca măsurarea dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Atît înțelegerea, cît și corecta utilizare a acestei tehnici sunt esențiale pentru validarea, punerea în funcțiune și controlul procesului.

8. Etalonarea seturilor de dozimetre utilizate trebuie să fie efectuată cu periodicitatea maximă între două etalonări consecutive în conformitate cu Hotărîrea Departamentului Standardizare și Metrologie nr.1445-M din 04 ianuarie 2004 referitor la aprobarea Listei Oficiale a mijloacelor de măsurare supuse obligatoriu controlului metrologic al statului L.O. - 2004. Perioada de valabilitate a calibrării trebuie să fie declarată, justificată și respectată.

9. Același instrument trebuie să fie utilizat în mod normal pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor obișnuite (de rutină) și pentru a măsura schimbarea absorbantelor lor după iradiere. Dacă este folosit un instrument diferit, trebuie să fie stabilită absorbanta absolută a fiecărui instrument.

10. În funcție de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerație posibilele cauze ale inexactității, inclusiv schimbarea conținutului umidității, schimbarea temperaturii, a timpului scurs între iradiere și măsurare și a ratei dozei.

11. Lungimea de undă a instrumentului folosit pentru a măsura modificarea absorbantelor dozimetrelor și instrumentul folosit pentru a măsura grosimea lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate ale calibrării la intervale stabilite pe baza stabilității, scopului și utilizării.

Secțiunea 4. Validarea procesului

12. Validarea este acțiunea prin care se demonstrează că procesul, de exemplu furnizarea dozei absorbite dorite produsului, va da rezultatele așteptate. Cerințele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în Ghidul menționat în pct. 1 a prezentei anexe.

13. Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuției dozei absorbite în interiorul recipientului pentru iradiere, încărcat cu produsul medicamentos într-o configurație definită.

14. Specificația unui proces de iradiere trebuie să cuprindă următoarele:

1) detalii cu privire la ambalajul produsului;

2) modelul (modelele) de încărcare a produsului în recipientul de iradiere. O atenție specială trebuie să se acorde cînd în recipientul de iradiere este permis un amestec de produse pentru a nu exista o subdozare a iradierii produselor dense sau o mascare a unor produse de către produsele dense. Orice schemă de dispunere a unui amestec de produse trebuie specificată și validată;

3) modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (modul în serie) sau traiectoria prin celulă (modul continuu);

- 4) limitele maxime și minime ale dozei absorbite de produs (și dozimetria de rutină asociată);
- 5) limitele maxime și minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
- 6) alți parametri de proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.

Cînd iradierea este furnizată prin contract, subpunctele 4) și 5) ale specificației procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

Secțiunea 5. Punerea în funcțiune a instalației

15. Generalități.

1) Punerea în funcțiune este operația de obținere și documentare a dovezilor că instalația de iradiere operează consecvent în limitele prestabilite, atunci cînd se lucrează în conformitate cu specificația procesului. În contextul acestei anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime destinate a fi absorbite de recipientul de iradiere. Nu trebuie să fie posibilă producerea de variații în operarea instalației, care să dea recipientului o doză în afara acestor limite, fără știința operatorului.

2) Punerea în funcțiune trebuie să cuprindă următoarele elemente:

- a) proiectare;
- b) diagrama dozelor;
- c) documentație;
- d) cerințe pentru repunere în funcțiune.

16. Sursa de radiații Gama - proiectare.

1) Doza absorbită de o anumită parte a unui recipient de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiații depinde în primul rînd de următorii factori:

- a) activitatea și geometria sursei;
 - b) distanța de la sursă la recipient;
 - c) durata de iradiere, controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
 - d) compoziția și densitatea materialului, incluzînd alte produse între sursă și o anumită parte a recipientului.
- 2) Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria recipientelor printr-o sursă de radiații continuă sau de modelul de încărcare în sursa de radiații serie și de numărul de cicluri de expunere.
- 3) În cazul sursei de radiații continue cu traiectorie fixă sau al sursei de radiații serie cu model de încărcare fix, cu o putere dată și un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalației, care trebuie controlat de către operator, este viteza de transport sau setarea programatorului de timp.

17. Sursa de radiații Gama - diagrama dozelor.

1) În procedura de întocmire a diagramei dozelor, sursa de radiații trebuie umplută cu recipiente de iradiere care conțin produse de simulare sau un produs reprezentativ cu densitate uniformă. Dozimetrele trebuie amplasate în minim trei recipiente încărcate pentru iradiere, care sunt trecute prin sursa de radiații, înconjurate de recipiente similare sau produse de simulare. Dacă produsul nu este ambalat uniform, dozimetrele trebuie amplasate într-un număr mai mare de recipiente.

2) Poziționarea dozimetrelor depinde de mărimea recipientului de iradiere. De exemplu, pentru containere pînă la 1,0 x 1,0 x 0,5 m vor fi adecvate grile tridimensionale de 20 cm prin recipient, inclusiv pe suprafețele exterioare. Dacă pozițiile estimate pentru doza minimă și maximă sunt cunoscute în urma unei caracterizări anterioare a performanței de iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile cu doză medie și reamplasate în regiunile cu doză extremă, pentru a forma o grilă de 10 cm.

3) Rezultatele acestei proceduri vor furniza dozele minime și maxime absorbite de produs și de pe suprafața recipientului, pentru un set dat de parametri ai instalației, pentru densitatea produsului și pentru modelul de încărcare.

4) În mod ideal, dozimetre de referință trebuie folosite pentru întocmirea diagramei dozelor datorită preciziei lor mai mari. Dozimetre obișnuite sunt permise, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre de referință în vecinătatea lor, în pozițiile în care se estimează doza minimă și maximă, în poziția obișnuită de monitorizare în fiecare din recipientele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatoare care poate fi estimată din variațiile măsurărilor repetate.

5) Doza minimă observată, așa cum e măsurată cu dozimetrele obișnuite, necesară pentru a garanta că toate recipientele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcție de cunoașterea variabilității aleatoare a dozimetrelor de rutină utilizate.

6) Parametrii sursei de radiații trebuie să fie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Înregistrările, rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute trebuie să fie păstrate.

18. Sursa de radiații cu fascicul de electroni - proiectare.

1) Doza absorbită receptionată de o anumită porțiune a produsului iradiat depinde în primul rînd de următorii factori:

a) caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea și uniformitatea baleajului;

b) viteza de transport;

c) compoziția și densitatea produsului;

d) compoziția, densitatea și grosimea materialului dintre fanta de ieșire și o anumită parte a produsului;

e) distanța dintre fanta de ieșire și recipient.

2) Parametrii cheie controlați de operator sunt caracteristicile fasciculului și viteza de transport.

19. Sursa de radiații cu fascicul de electroni - diagrama dozelor.

1) În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie așezate între straturi de hîrtie

absorbantă omogenă, realizând un produs de simulare, sau între straturi de produse reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să poată fi efectuate cel puțin 10 măsurători în limita maximă a electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la pct. 17, subpunctelele 2) - 5) a prezentei anexe.

2) Parametrii sursei de radiații trebuie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Trebuie să fie păstrate înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute.

20. Repunerea în funcțiune.

Punerea în funcțiune trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiații, care ar putea afecta distribuția dozei de iradiere a containerului (de exemplu schimbarea barelor sursei). Extinderea repunerii în funcțiune depinde de dimensiunea schimbării survenite în sursa de radiații sau în încărcătură. Se procedează la repunere în funcțiune ori de câte ori există dubii.

Secțiunea 6. Localuri

21. Localurile trebuie proiectate și realizate astfel încât să separe recipientele iradiate de cele neiradiate, pentru a evita contaminarea lor încrucișată. Când materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise poate să nu fie necesar să se separe materialele farmaceutice de cele nefarmaceutice, cu condiția să nu existe nici un risc ca primele să fie contaminate de celelalte.

22. Orice posibilitate de contaminare a produselor de către radionuclidul din sursă trebuie să fie exclusă.

Secțiunea 7. Procesarea

23. Recipientele de iradiere trebuie să fie ambalate în conformitate cu modelul (modelele) de încărcare specific (specifice) stabilit (stabilite) în timpul validării.

24. În timpul procesului, doza de radiații pentru recipientele de iradiere trebuie să fie monitorizată folosind procedee dozimetrice validate. Relația dintre această doză și doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului și punerii în funcțiune a instalației.

25. Indicatori de radiații trebuie folosiți ca mijloc de diferențiere a containerelor iradiate de cele neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiți ca unice mijloace de diferențiere sau ca indici ale procesării satisfăcătoare.

26. Procesarea unor încărcături mixte de recipiente în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaște din experimentele de la punerea în funcțiune sau din alte evidențe că doza de radiație primită de recipiente individuale rămâne în limitele specificate.

27. Când doza de radiație necesară este dată, conform proiectării, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalație, trebuie să se obțină acordul deținătorului de Certificat de înregistrare a medicamentului și să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute în timpul iradierii trebuie să fie anunțate posesorului Certificat de înregistrare, dacă acestea prelungesc procesul de iradiere peste perioada stabilită anterior.

28. Produsele neiradiate trebuie separate tot timpul de produsele iradiate. Metodele utilizate pentru aceasta includ folosirea indicatorilor de iradiere (conform pct. 25) și proiectarea adecvată a

localurilor (Anexa 10, sect. 6).

29. Sursa de radiații gama

- 1) Pentru modurile de procesare continuu, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puțin două să fie expuse tot timpul iradierii.
- 2) Pentru modurile de procesare serie, cel puțin două dozimetre trebuie expuse în pozițiile asociate cu poziția dozei minime.
- 3) Pentru modurile de procesare continuu trebuie să existe o indicație pozitivă a poziției corecte a sursei de iradiere și un dispozitiv de interblocare între poziția sursei și mișcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie monitorizată continuu și înregistrată.
- 4) Pentru modurile de procesare în serie trebuie monitorizate și înregistrate deplasarea sursei și timpii de expunere, pentru fiecare serie.
- 5) Pentru o doză dorită dată, stabilirea timpului sau vitezei de transport impune ajustarea dezintegrării sursei și suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a setării vitezei de transport trebuie înregistrată și respectată.

30. Sursa de radiații cu fascicul de electroni.

- 1) Trebuie amplasat un dozimetru pe fiecare recipient.
- 2) Trebuie să existe înregistrări permanente ale fluxului mediu al fasciculului, ale energiei electronilor, ale întinderii baleiajului și ale vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepția vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul punerii în funcțiune, întrucât ele sunt predispuse la schimbări instantanee.

Secțiunea 8. Documentația

31. Numărul recipientelor primite, iradiate și expediate trebuie să se reconcilieze între ele și să fie în concordanță cu documentația asociată. Orice diferență trebuie raportată și rezolvată.
32. Operatorul instalației de iradiere trebuie să confirme în scris gama de doze primită de fiecare recipient iradiat dintr-o serie sau dintr-o livrare.
33. Înregistrările procesului și controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate și semnate de o persoană responsabilă desemnată, și păstrate. Metoda și locul de păstrare trebuie decise de comun acord de operatorul instalației și deținătorul certificatului de înregistrare.
34. Documentația validării și punerii în funcțiune a instalației trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puțin cinci ani după eliberarea ultimului produs procesat în instalație, alegându-se cea mai lungă perioadă.

Secțiunea 9. Monitorizarea microbiologică

35. Monitorizarea microbiologică este responsabilitatea fabricantului de produse medicamentoase. Acesta poate include monitorizarea mediului în care este fabricat medicamentul și monitorizarea medicamentului înainte de iradiere, așa cum se specifică în Certificatul de înregistrare.

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

Secțiunea 1. Introducere

1. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie fabricate conform principiilor și liniilor directoare detaliate de BPF pentru medicamente din prezentul Ghid. Deasemenea trebuie luate în considerare și alte Ghiduri/Regulamente, când este relevant, acestea fiind aplicate la etapele corespunzătoare de dezvoltare a medicamentului. Procedurile trebuie să fie flexibile, pentru a face schimbări pe măsură ce cunoștințele despre proces avansează, corespunzător etapei de dezvoltare a medicamentului.

2. În studiile clinice poate exista un risc suplimentar pentru subiecții participanți, comparativ cu pacienții tratați cu medicamente ce posedă un Certificat de înregistrare. Aplicarea BPF în fabricația medicamentelor pentru investigație clinică urmărește să se asigure că subiecții studiului nu sunt expuși riscului și că rezultatele studiilor clinice nu sunt afectate de siguranța, calitatea sau eficacitatea necorespunzătoare provenite din fabricația nesatisfăcătoare. În egală măsură, urmărește să se asigure că există consecvență între seriile aceluiși medicament pentru investigație clinică folosit în același studiu clinic sau în studii diferite și că schimbările din timpul dezvoltării unui medicament pentru investigație clinică sunt documentate și justificate corespunzător.

3. Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică implică o complexitate sporită în comparație cu medicamentele autorizate de punere pe piață, prin lipsa de rutină, varietatea proiectelor de studii clinice, a machetelor de ambalaje ulterioare, adesea necesitatea de randomizare și codificare prin „procedeu orb” și riscul crescut de contaminare încrucișată a medicamentului și de amestecare. Mai mult, cunoștințele privind activitatea și toxicitatea medicamentului pot fi incomplete, poate exista o lipsă a validării întregului proces sau pot fi folosite medicamente autorizate de punere pe piață care au fost reambalate sau modificate într-un anumit fel.

4. Aceste provocări necesită personal cu o înțelegere profundă a aplicării BPF în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și cu instruire în acest domeniu.

5. Este necesară cooperarea cu sponsorii studiului, care au responsabilitatea finală pentru toate aspectele studiului clinic, inclusiv pentru calitatea medicamentului pentru investigație clinică.

6. Complexitatea crescută în operațiile de fabricație necesită un sistem al calității foarte eficient.

7. Prezenta anexă include, de asemenea, îndrumări privind comanda, transportul și returnarea produselor furnizate pentru studiul clinic, care sunt la interfața cu liniile directoare de bună practică în studiu clinic și complementare cu acestea.

8. Medicament noninvestigațional

Medicamente, altele decât medicamentul de testat, placebo sau de referință, pot fi furnizate subiecților participanți în studiu. Astfel de medicamente pot fi folosite ca medicație suport sau

ajutătoare pentru scopuri preventive, de diagnostic sau terapeutice și/sau pot fi necesare pentru a asigura că subiectul beneficiază de îngrijire medicală adecvată; pot fi folosite, de asemenea, în acord cu protocolul, pentru a induce un răspuns fiziologic. Aceste medicamente nu intră în definiția medicamentelor pentru investigație clinică și pot fi furnizate de sponsor sau de investigator. Sponsorul trebuie să garanteze că acestea sunt în acord cu notificarea/cererea de autorizare pentru efectuarea studiului și că au calitatea corespunzătoare pentru scopurile studiului, ținând cont de sursa materialelor, fie că fac sau nu obiectul autorizației de punere pe piață și că au fost reambalate. Avizul și implicarea persoanei calificate sunt recomandate în îndeplinirea acestei îndatoriri.

9. Autorizație de fabricație și reconstituire

1) Atât fabricația totală cât și cea parțială a medicamentelor pentru investigație clinică, precum și diversele procese de divizare, ambalare sau prezentare, fac subiectul unei autorizații de fabricație în conformitate cu art. 17 al Legii nr. 1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1998, nr. 52-53, art. 368). Totuși, această autorizație nu este necesară pentru reconstituire sau ambalare, în cazul în care aceste procese se efectuează în spitale, centre de sănătate sau clinici, farmaciști, sau alte persoane care au autoritate formală să efectueze astfel de procese în Republica Moldova, precum și în cazul în care produsele medicamentoase experimentale sunt destinate exclusiv pentru utilizare în aceste instituții. În scopul acestor prevederi, reconstituirea trebuie înțeleasă ca un proces simplu de:

a) dizolvare sau dispersare a medicamentului pentru investigație clinică pentru administrarea produsului la subiectul studiului,

b) sau diluarea și amestecarea medicamentului pentru investigație clinică cu alte substanțe utilizate ca vehicul cu scopul utilizării sale

2) Reconstituirea nu reprezintă amestecarea împreună a mai multor ingrediente, inclusiv a substanței active, pentru a produce medicamentul pentru investigație clinică.

3) Un medicament pentru investigație clinică există înainte ca un proces să fie definit ca reconstituire.

4) Procesul de reconstituire trebuie efectuat cât de repede este posibil înainte de administrare. Acest proces este definit în solicitarea Studiului Clinic/dosarul medicamentului pentru investigație clinică și protocolul studiului clinic, sau un document similar disponibil în acel loc.

Secțiunea 2. Noțiuni generale

10. Mai jos sunt definite noțiunile ce se referă la fabricația medicamentele pentru investigație clinică care nu sunt definite în Partea I al Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

1) Cod de randomizare (randomization code): o listă prin care este identificat tratamentul distribuit fiecărui subiect prin procesul de randomizare.

2) Comandă (order): O instrucțiune de a procesa, ambala și/ sau transporta un anumit număr de unități din medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică.

3) Fabricant/Importator de medicamente pentru investigație clinică (manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products): Orice deținător al autorizației de fabricație la care se face referire în art. 17 al Legii nr. 1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1998, nr. 52-53, art. 368).

4) Investigator (investigator): O persoană responsabilă de desfășurarea studiului clinic într-un loc de studiu. Dacă studiul este condus de o echipă la locul studiului, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal

5) Medicament pentru investigație clinică (investigational medicinal product): O formă farmaceutică a unei substanțe active sau placebo care se testează sau se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate sau asamblate (formulate sau ambalate) într-o altă formă decât cea autorizată sau când care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată, sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate.

6) „Procedeu orb” (blinding): Procedeu prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este informată/nu sunt informate despre repartizarea tratamentului. Procedeu „simplu-orb” constă în general în neinformarea subiecților studiului, iar procedeu „dublu-orb” în neinformarea subiecților, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor de date, despre medicamentul care se administrează.

În legătură cu un medicament pentru investigație clinică, prin „procedeu orb” se înțelege ascunderea deliberată a identității medicamentului, în conformitate cu instrucțiunile sponsorului. Prin decodificare se înțelege dezvăluirea identității medicamentelor codificate.

7) Medicament de referință (comparator product): Un medicament folosit într-o investigație clinică, ca medicament comparator sau deja autorizat de punere pe piață (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referință într-un studiu clinic.

8) Randomizare (randomisation): Procesul de repartizare a subiecților studiului în grupurile pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard, care să reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

9) Specificațiile medicamentului (product specification file): Un dosar de referință care conține sau se referă la dosare care conțin toate informațiile necesare pentru a întocmi instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea și controlul calității, eliberarea seriei și transportul unui medicament pentru investigație clinică.

10) Sponsor (sponsor): O persoană, companie, instituție sau organizație responsabilă pentru inițierea, managementul și/ sau finanțarea unui studiu clinic.

11) Studiu clinic (clinical trial): Orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/ sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente pentru investigație clinică și/ sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigație clinică, și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică, cu scopul evaluării siguranței și/ sau eficacității lor.

12) Transport (shipping): Operația de ambalare pentru transport și expedierea medicamentelor comandate pentru studii clinice.

Secțiunea 3. Managementul calității

11. Sistemul de asigurare a calității, proiectat, aplicat și verificat de fabricant sau importator trebuie descris în proceduri scrise disponibile sponsorului, ținând cont de principiile și liniile directoare BPF aplicabile medicamentelor pentru investigație clinică.

12. Specificațiile medicamentului și instrucțiunile de fabricație pot fi schimbate în timpul dezvoltării, dar controlul complet și trasabilitatea schimbărilor trebuie să fie păstrate.

Secțiunea 4. Personal

13. Tot personalul implicat în activități cu medicamente pentru investigație clinică trebuie să fie instruit corespunzător cu privire la cerințele specifice pentru aceste tipuri de medicamente.

Chiar și în cazurile în care numărul de personal implicat este mic, trebuie să existe pentru fiecare serie, persoane diferite responsabile pentru producție și controlul calității.

14. Persoana calificată trebuie să se asigure, în special, că există sisteme care îndeplinesc cerințele buneii practici de fabricație și, de aceea, trebuie să aibă cunoștințe vaste despre dezvoltarea farmaceutică și procesele studiilor clinice. Recomandare pentru persoana calificată în legătură cu certificarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică este prezentată la punctele 35. - 38.

Secțiunea 5. Localuri și echipamente

15. Toxicitatea, activitatea și potențialul sensibilizant pot să nu fie deplin înțelese în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și acest fapt întărește nevoia de a reduce la minim toate riscurile de contaminare încrucișată. Proiectarea echipamentelor și localurilor, metodele de verificare/testare și limitele de acceptabilitate care se vor folosi după curățare trebuie să reflecte natura acestor riscuri. Când este cazul, trebuie să se ia în considerare activitatea „în campanie”. Trebuie să se țină seama de solubilitatea medicamentului, în luarea deciziilor privind alegerea solventului de curățare.

Secțiunea 6. Documentație

16. Specificații și instrucțiuni

1) Specificațiile (pentru materii prime, materiale de ambalare primară, produse intermediare, vrac și finite), formulele de fabricație și instrucțiunile de procesare și ambalare trebuie să fie cât se poate de cuprinzătoare, date fiind cunoștințele actuale. Aceste documente trebuie să fie reevaluate periodic în timpul dezvoltării și actualizate, dacă este necesar. Fiecare nouă versiune trebuie să țină cont de ultimele date, de tehnologia actuală folosită, de cerințele reglementărilor și de cele prevăzute în Farmacopee și trebuie să permită trasabilitatea la documentul anterior. Orice schimbări trebuie efectuate în conformitate cu o procedură scrisă, care trebuie să se țină cont de orice implicații asupra calității medicamentului, de exemplu asupra stabilității și bioechivalenței.

2) Motivele schimbărilor trebuie înregistrate, iar consecințele schimbării asupra calității medicamentului și asupra studiilor clinice în derulare trebuie să fie investigate și documentate. Ghiduri privind schimbările care necesită un amendament consistent la dosul MIC după la Agenție se găsesc în ghidul CHMP “Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials”.

17. Comandă

Comanda poate solicita procesarea și/sau ambalarea unui anumit număr de unități și/sau transportul acestora și poate fi dată fabricantului de către sponsor sau în numele acestuia. Trebuie să fie scrisă (deși poate fi transmisă și prin mijloace electronice) și destul de clară, pentru a evita orice ambiguitate. Trebuie să fie autorizată oficial și să facă referire la specificațiile medicamentului și la protocolul relevant al studiului clinic.

18. Specificațiile medicamentului

1) Specificațiile medicamentului (de văzut secțiunea 2. Noțiuni generale) trebuie să fie actualizate permanent, pe măsură ce dezvoltarea medicamentului progresează, asigurând trasabilitatea corespunzătoare la versiunile anterioare. Acestea trebuie să includă sau să facă referire la următoarele documente:

- a) specificații și metode analitice pentru materii prime, materiale de ambalare, produs intermediar, vrac și finit;
- b) metode de fabricație;
- c) testare în proces și metode;
- d) copie a etichetei aprobate;
- e) protocoalele și codurile de randomizare relevante ale studiului clinic, după caz;
- f) acorduri tehnice relevante cu furnizorii de contract, după caz;
- g) datele de stabilitate;
- h) condiții de depozitare și transport.

2) Lista de mai sus nu este exclusivă sau exhaustivă. Conținutul va depinde de medicament și de etapa de dezvoltare. Informațiile trebuie să reprezinte baza pentru evaluarea conformității pentru certificarea și eliberarea unei anumite serii de către persoana calificată și, de aceea, trebuie să fie accesibilă acesteia. Când diferite etape de fabricație sunt efectuate în diferite locuri, sub responsabilitatea a diferite persoane calificate, este acceptabil să se păstreze dosare separate, limitate la informațiile cu relevanță pentru activitățile de la respectivele locuri.

19. Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare

1) Pentru fiecare operație de fabricație sau furnizare trebuie să existe instrucțiuni și înregistrări scrise, clare și adecvate. Atunci când o operație nu se repetă, poate să nu fie necesară emiterea formulei standard și a instrucțiunilor de procesare. Înregistrările sunt importante în special pentru pregătirea versiunii finale a documentelor care vor fi folosite în fabricația de rutină, după acordarea Certificatului de înregistrare.

2) Informațiile din specificațiile medicamentului trebuie să fie folosite pentru a elabora instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea, controlul calității, condițiile de depozitare și transportul.

20. Instrucțiuni de ambalare

Medicamentele pentru investigație clinică sunt în mod obișnuit ambalate într-un mod individual pentru fiecare subiect inclus în studiul clinic. Numărul de unități care urmează a fi ambalate trebuie specificat înainte de începerea operațiilor de ambalare, incluzând unitățile necesare pentru efectuarea controlului calității și orice contraprobe care vor fi păstrate. Trebuie să se facă un număr suficient de reconcilieri, pentru a se asigura că în fiecare etapă de procesare s-a obținut cantitatea corectă din fiecare produs cerut.

21. Înregistrările procesării, testării și ambalării seriei

1) Înregistrările seriei trebuie păstrate suficient de detaliate pentru ca secvența de operații să fie determinată cu exactitate. Aceste înregistrări trebuie să conțină orice observații relevante care justifică procedurile folosite și orice schimbări făcute, trebuie să crească gradul de cunoaștere a medicamentului și să dezvolte operațiile de fabricație.

2) Înregistrările de fabricație ale seriei trebuie să fie păstrate cel puțin 5 ani după finalizarea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic, la efectuarea căruia a fost utilizat lotul de produs.

Secțiunea 7. Fabricația

22. Materiale de ambalare

Specificațiile și verificările de control al calității trebuie să includă măsuri care să prevină decodificarea neintenționată, datorită schimbărilor de aspect ale diferitelor serii de materiale de ambalare.

23. Operații de fabricație

1) În timpul dezvoltării, trebuie identificați parametri critici și controalele în proces trebuie folosite în primul rînd pentru a controla procesul. Parametrii provizorii de fabricație și controalele în proces pot fi deduși din experiența anterioară, inclusiv cea cîștigată din activitatea de dezvoltare incipientă. Se cere o atenție deosebită din partea personalului cheie pentru a formula instrucțiunile necesare și a le adapta permanent la experiența cîștigată în fabricație. Parametrii identificați și controlați trebuie să fie justificabili pe baza cunoștințelor disponibile la momentul respective.

2) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, procesele de fabricație pot să nu fie validate cu același grad de extindere necesar pentru fabricația de rutină, dar este necesar să fie calificate localurile și echipamentele. Pentru medicamentele sterile, validarea proceselor de sterilizare trebuie să fie la același standard ca și pentru medicamentele autorizate de punere pe piață. În mod asemănător, cînd se cere, inactivarea/îndepărtarea virusilor și a altor impurități de origine biologică trebuie să fie demonstrată urmînd principiile și tehnicile științifice definite în ghidurile disponibile în acest domeniu, pentru a asigura siguranța produselor obținute prin biotehnologie.

3) Validarea proceselor aseptice prezintă probleme speciale cînd mărimea seriei este mică; în aceste cazuri, numărul unităților umplute poate fi numărul maxim umplut în fabricație. Consecvent cu simularea procesului, dacă este posibil, un număr mai mare de unități trebuie umplute cu mediu pentru a furniza o mai mare încredere în rezultatele obținute. Umplerea și sigilarea sunt adesea operații manuale sau semi-automate, care prezintă mari probleme pentru sterilitate, de aceea trebuie acordată o atenție sporită instruirii operatorului și validării tehnicii aseptice a fiecărui operator.

24. Principii aplicabile medicamentului de referință

1) Dacă un medicament este modificat, datele trebuie să fie disponibile (de ex. stabilitate, dizolvare comparată, biodisponibilitate), pentru a demonstra că aceste schimbări nu afectează semnificativ caracteristicile de calitate originale ale medicamentului.

2) Data de expirare declarată pentru medicamentul de referință în ambalajul său original poate să nu fie aplicabilă medicamentului, cînd acesta a fost reambalat într-un recipient diferit, care poate să nu ofere protecție echivalentă sau să nu fie compatibil cu medicamentul. Ținînd cont de natura medicamentului, de caracteristicile recipientului și de condițiile de depozitare la care articolul poate fi supus, o dată limită de folosire trebuie să fie stabilită de către sponsor sau în numele acestuia. O astfel de dată trebuie să fie justificată și să nu fie mai îndepărtată decît data de expirare a

ambalajului original. Trebuie să existe compatibilitate între data de expirare și durata studiului clinic.

25. Operații de codificare

Cînd medicamentele sunt codificate, trebuie să existe sisteme care să asigure realizarea și menținerea codificării, care să permită identificarea corectă a medicamentelor codificate (procedeu orb), cînd este necesar, incluzînd numerele de serie ale medicamentelor dinainte de operația de codificare. Trebuie să fie posibilă, de asemenea, identificarea rapidă a medicamentului, în caz de urgență.

26. Codul de randomizare

Procedurile trebuie să descrie emiterea, securizarea, distribuția, manipularea și păstrarea oricărui cod de randomizare folosit pentru ambalarea medicamentelor pentru investigație clinică și a mecanismelor de decodificare. Trebuie păstrate înregistrări corespunzătoare.

27. Ambalare

1) În timpul ambalării medicamentelor pentru investigație clinică poate fi necesară manipularea mai multor medicamente pe aceeași linie de ambalare, în același timp. Riscul de amestecare a medicamentului trebuie să fie redus la minim prin folosirea de proceduri corespunzătoare și/sau de echipamente specializate, după caz și instruirea relevantă a personalului.

2) Ambalarea și etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică este probabil mai complexă și mai expusă la erori (care sunt, de asemenea, greu de detectat) decît pentru medicamentele autorizate de punere pe piață, în special cînd sunt folosite medicamente codificate cu aspect similar. Precauțiile împotriva etichetării greșite, precum reconcilierea etichetelor, eliberarea liniei, controlul în proces efectuat de către personal instruit corespunzător trebuie să fie, prin urmare, intensificate.

3) Ambalarea trebuie să asigure că medicamentul pentru investigație clinică rămîne în condiții bune în timpul transportului și depozitării la destinațiile intermediare. Orice deschidere sau violare a sigiliului ambalajului exterior în timpul transportului trebuie să fie rapid observată.

28. Etichetare

1) Tabelul 11.1 (vezi anexa 1 la prezenta anexă) rezumă conținutul subpunctelor 1) – 5) care urmează. Etichetarea trebuie să fie efectuată în așa mod, ca să asigure protecția subiectului și trasabilitatea, și deasemenea să ofere posibilitatea de a identifica produsul și testul efectuat, și să contribuie la administrarea corectă a produsului medicamentos de investigat. Următoarele informații trebuie să fie incluse pe etichete, cu excepția cazului cînd absența lor este justificată, de ex. prin folosirea sistemului electronic centralizat de randomizare:

a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);

b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;

c) seria și/ sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;

d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și

sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;

e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;

f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)];

g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);

h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;

i) condițiile de depozitare;

j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;

k) „a nu se lăsa la îndemîna copiilor”, cu excepția situației cînd medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecți.

2) Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, cînd subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și cînd a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul.

3) Detaliile trebuie să apară în limba/limbile oficială/oficiale ale țării în care medicamentul pentru investigație clinică va fi folosit. Detaliile enumerate la subpunctul 1) trebuie să apară pe ambalajul primar și pe ambalajul secundar (cu excepția ambalajelor primare din cazurile descrise la subpunctele 4) și 5)). Cerințele privind conținutul etichetei de pe ambalajul primar și de pe ambalajul secundar sunt rezumate în Tabelul 11.1. Pot fi incluse și alte limbi.

4) Cînd medicamentul va fi furnizat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicația, cu un ambalaj primar și cu ambalajul secundar care se intenționează a se păstra împreună, iar ambalajul exterior are detaliile enumerate la subpunctul 1), următoarele informații trebuie să fie incluse pe eticheta ambalajului primar (sau pe orice dispozitiv dozator sigilat care conține ambalajul primar):

a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;

b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare (poate lipsi pentru formele dozate solide orale), cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;

c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;

d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;

e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei.

5) Cînd ambalajul primar este sub formă de blister sau de unități mici, cum sunt fiolele, pe care nu pot fi afișate detaliile cerute la subpunctul 1), ambalajul secundar trebuie să aibă o etichetă cu acele

detalii. Totuși, ambalajul primar trebuie să conțină următoarele:

- a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
 - b) calea de administrare (poate lipsi în cazul formelor dozate solide orale) și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
 - c) seria și/ sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
 - d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
 - e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei
- 6) Pot fi incluse simboluri sau pictograme, pentru a clarifica anumite informații menționate mai sus. Pot să fie menționate informații suplimentare, avertizări și/sau instrucțiuni de manipulare.
- 7) În cazul studiilor clinice, atunci când:
- a) nu este nevoie de procese separate de producție sau de ambalare;
 - b) la testări se utilizează medicamentele, care sunt înregistrate, fabricate sau importate în conformitate cu legislația aplicabilă;
 - c) la testări participă pacienți cu astfel de maladii, care corespund indicațiilor terapeutice, aprobate în procedura de înregistrare ;
 - d) trebuie să fie adăugate ambalajului original următoarele detalii, care nu trebuie să acopere eticheta originală:
 - i) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
 - ii) codul de referință al studiului, care să permită identificarea locului, studiului, a investigatorului și a subiectului studiului.
- 8) Dacă este necesar să se schimbe data limită de folosire, trebuie aplicată medicamentului pentru investigație clinică o etichetă suplimentară. Această etichetă suplimentară trebuie să declare noua dată limită de folosire și să repete numărul seriei; poate să acopere vechea dată limită de folosire, dar, din motive de control al calității, nu și numărul de serie original. Această operație trebuie să fie efectuată la un loc de fabricație autorizat în mod corespunzător. Totuși, când se justifică, se poate efectua la locul de investigație de către sau sub supravegherea farmacistului de la locul studiului sau a altui profesionist din domeniul sănătății, în acord cu reglementările naționale. Când nu este posibil acest lucru, poate fi efectuată de către monitorul/monitorii studiului clinic, care trebuie să fie instruit/instruiți corespunzător. Operația trebuie efectuată în acord cu principiile BPF, cu procedurile standard de operare specifice și pe bază de contract, dacă este cazul, și trebuie să fie verificată de o a doua persoană. Această etichetare suplimentară trebuie documentată adecvat atât în documentația studiului, cât și în înregistrările seriei.

Secțiunea 8. Controlul Calității

29. Deoarece procesele pot să nu fie standardizate sau în întregime validate, testarea capătă mai mare importanță pentru a asigura că fiecare serie își respectă specificația.

30. Controlul calității trebuie să se efectueze în acord cu specificațiile medicamentului și cu informațiile notificate de către sponsor Agenției la solicitarea autorizației de efectuare a studiului clinic. Trebuie să se efectueze și să se înregistreze verificarea eficacității codificării.

31. Trebuie păstrate probe cu 2 scopuri: în primul rând pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și în al doilea rând pentru a furniza un specimen al produsului finit.

1) În acest sens, probele se încadrează în două categorii:

a) Probă de referință: o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

b) Contraprobă: o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective.

2) În multe cazuri, proba de referință și contraproba sunt identice, adică unități ambalate în ambalajul final. În asemenea situații, proba de referință și contraproba pot fi considerate interschimbabile. Proba de referință și contraproba pentru medicamentul de investigație clinică, inclusiv produsele codificate, trebuie păstrate cel puțin doi ani după finalizarea sau după întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă.

3) Trebuie să se ia în considerare păstrarea de contraprobe până când raportul clinic a fost elaborat, pentru a permite confirmarea identității medicamentului în eventualitatea rezultatelor inconsecvente ale studiului și ca parte a unei investigații a acestora.

32. Locul de depozitare al probelor de referință și al contraprobelor trebuie definit într-un Acord Tehnic între sponsor și fabricant(fabricanți) și trebuie să permită Autorităților Competente accesul rapid la acestea.

33. Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite cel puțin efectuarea a două analize complete ale seriei în acord cu dosarul medicamentului de investigație clinică depus pentru autorizarea efectuării studiului clinic.

34. În cazul contraprobelor, este acceptabil ca informația referitoare la ambalajul final să fie depozitată în formă scrisă sau electronică, dacă aceste înregistrări furnizează suficiente informații. În acest din urmă caz, sistemul trebuie să fie în acord cu cerințele Anexei 9 Sisteme computerizate.

Secțiunea 9. Eliberarea seriilor

35. Eliberarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică (de văzut punctul 40 a prezentei anexe) nu trebuie să aibă loc înainte ca persoana calificată să certifice că au fost respectate (de văzut punctul 36). Persoana calificată trebuie să țină cont de elementele enumerate la punctul 32, după caz.

36. Îndatoririle persoanei calificate în legătură cu medicamentele pentru investigație clinică sunt influențate de diferite circumstanțe care pot surveni și la care se face referire mai jos:

1) Medicament fabricat în Republica Moldova, dar care nu este înregistrat în Republica Moldova: este necesar a se prezenta confirmări, că medicamentul pentru investigație clinică este fabricat și supus unui control al calității în conformitate cu BPF descrise în prezentul Ghid, Specificațiile medicamentului și informației furnizate de la Agenție în cazul în care solicită permisiunea de a efectua un studiu clinic.

2) Medicamentul provenit de pe piața deschisă din Republica Moldova, este furnizat de către fabricant sau distribuitor autorizat în Republica Moldova, indiferent de originea fabricației: îndatoririle sunt cele descrise mai sus, totuși domeniul certificării poate fi limitat la asigurarea că medicamentele sunt în acord cu notificarea/cererea pentru autorizarea de efectuare a studiului și a oricărei procesări ulterioare cu scopul codificării, ambalării specifice studiului și etichetării. Specificațiile medicamentului vor fi limitate ca domeniu, în mod similar (de văzut punctul 18).

3) Medicament importat direct dintr-o altă țară: este necesar a se prezenta confirmări că medicamentul pentru investigație clinică este fabricat și supus unui control al calității în conformitate cu BPF (cel puțin echivalente cu cele expuse în prezentul Ghid), Specificațiile medicamentului și informației furnizate de sponsor către Agenție la solicitarea permisiunii de efectuare a studiului clinic. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt importate dintr-o altă țară și fac obiectul acordurilor încheiate între Republica Moldova și acea țară, precum Acordul de Recunoaștere Mutuală (ARM), se aplică standarde de BPF echivalente, cu condiția ca orice astfel de acord să fie relevant pentru medicamentul în cauză. În absența unui ARM, persoana calificată trebuie să stabilească, prin cunoașterea sistemului calității folosit de fabricant, faptul că se aplică standarde de BPF echivalente. Această cunoaștere se dobândește, în mod normal, prin participarea la auditul sistemului calității fabricantului. În oricare din cazuri, persoana calificată poate apoi să certifice, pe baza documentației furnizate de fabricantul din altă țară (de văzut punctul 37 a prezentei anexe).

4) Pentru medicamentele de referință importate pentru care nu se poate obține o asigurare potrivită pentru a certifica faptul că fiecare serie a fost fabricată conform standardelor de BPF echivalente, obligația persoanei calificate este de a confirma că fiecare serie fabricată a fost supusă controlului calității, testelor și verificărilor necesare pentru a confirma calitatea, în conformitate cu informațiile furnizate de sponsor la Agenție în cazul în care solicită permisiunea de a efectua un studiu clinic.

37. Evaluarea fiecărei serii pentru certificare înainte de eliberare poate include, după caz:

1) înregistrări ale seriei, inclusiv rapoarte de control, rapoarte de teste în proces și rapoarte de eliberare care demonstrează conformitatea cu specificațiile medicamentului, comanda, protocolul și codul de randomizare. Aceste înregistrări trebuie să includă toate deviațiile sau schimbările planificate și orice verificări și teste suplimentare ulterioare, trebuie să fie completate și aprobate de personalul autorizat pentru aceasta, conform sistemului calității;

2) condițiile de fabricație;

3) starea validării facilităților, proceselor și metodelor;

4) examinarea ambalajelor finite;

5) când este cazul, rezultatele oricăror analize sau teste efectuate după import;

6) rapoartele de stabilitate;

7) proveniența și verificarea condițiilor de depozitare și transport;

8) rapoartele de audit privind sistemul calității fabricantului;

9) documentele care certifică faptul că fabricantul este autorizat de autoritățile competente din țara de export să fabrice medicamente pentru investigație clinică sau medicamente de referință, pentru export;

10) când este relevant, cerințele de reglementare pentru autorizarea de punere pe piață, standardele BPF aplicabile și orice verificare oficială a respectării BPF;

11) toți ceilalți factori de care persoana calificată are cunoștință că sunt relevanți pentru calitatea seriei.

Relevanța elementelor de mai sus este influențată de țara de origine a medicamentului, de fabricant și de statutul pe piață al medicamentului (cu sau fără un Certificat de înregistrare, în Republica Moldova sau într-o altă țară) și de etapa sa de dezvoltare. Sponsorul trebuie să se asigure că elementele avute în vedere de persoana calificată la certificarea seriei sunt consecvente cu informațiile notificate de către sponsor la Agenție în momentul solicitării permisiunii de a efectua studiul clinic (de văzut, de asemenea, punctul 41).

38. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt fabricate și ambalate în locuri de fabricație diferite, sub supravegherea unor persoane calificate diferite, recomandările enumerate în anexa 14 a Ghidului trebuie să fie urmate.

39. Atunci când, în acord cu reglementările naționale, ambalarea sau etichetarea sunt efectuate la locul de investigație clinică de către sau sub supravegherea unui farmacist pentru studii clinice sau a altui profesionist în domeniul sănătății, după cum permit acele reglementări, nu e necesar ca persoana calificată să certifice activitatea în cauză. Totuși, sponsorul este responsabil să asigure că activitatea este documentată și efectuată corespunzător, în conformitate cu principiile BPF și trebuie să obțină avizul persoanei calificate în această privință.

Secțiunea 10. Transportul

40. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să rămână sub controlul sponsorului pînă la încheierea unei proceduri de eliberare în două etape: certificarea de către persoana calificată; și eliberarea de către sponsor, pentru utilizare într-un studiu clinic, după îndeplinirea cerințelor cu privire la începerea unui studiu clinic. Ambele etape trebuie înregistrate (vezi formatul armonizat pentru certificarea seriei în anexa 3 la prezenta anexă) și păstrate în dosarele relevante ale studiului păstrate de sau în numele sponsorului. Sponsorul trebuie să se asigure că acestea sunt consecvente cu detaliile din dosarul studiului clinic deșus și trebuie considerate de persoana calificată ca fiind consistente cu ceea ce a fost acceptat de către autoritatea competentă. Pentru îndeplinirea acestor cerințe trebuie stabilite aranjamente adecvate. Din punct de vedere practic, acest lucru poate fi cel mai bine obținut printr-un proces de control al schimbării pentru Specificația medicamentului și definit într-un acord tehnic între persoana calificată și sponsor.

41. Transportul medicamentelor pentru investigație clinică trebuie să se realizeze în conformitate cu instrucțiunile date de sponsor sau în numele acestuia, în comanda de transport.

42. Acordurile privind decodificarea trebuie să fie la dispoziția personalului responsabil potrivit, înainte ca medicamentele pentru investigație clinică să fie transportate la locul de investigație.

43. Trebuie păstrat un inventar detaliat al transporturilor făcute de fabricant sau importator. Acesta trebuie să menționeze, în mod deosebit, identitatea destinatarului.

44. Transferurile medicamentelor pentru investigație clinică de la un loc al studiului la altul, trebuie să rămână o excepție. Astfel de transferuri trebuie să facă obiectul procedurilor standard de operare. Istoria medicamentului pe timpul cât nu se află sub controlul fabricantului, trebuie să fie analizată (de exemplu prin rapoarte de monitorizare a studiului și înregistrări ale condițiilor de depozitare la locul original al studiului) ca parte a evaluării conformității pentru transfer a medicamentului și trebuie să se obțină avizul persoanei calificate. Dacă este necesar, medicamentul trebuie returnat la fabricant sau la un alt fabricant autorizat pentru re-etichetare și certificare de către o persoană calificată. Trebuie păstrate înregistrări și trebuie asigurată trasabilitatea completă.

Secțiunea 11. Reclamații

45. Concluziile oricărei investigații efectuate în legătură cu o reclamație care poate surveni în legătură cu calitatea medicamentului trebuie discutate între fabricant sau importator și sponsor (dacă sunt diferiți). Această discuție trebuie să implice persoana calificată și pe cei responsabili de studiul clinic respectiv, pentru a evalua orice posibil impact asupra studiului, asupra dezvoltării medicamentului și asupra subiecților.

Secțiunea 12. Retrageri și returnări

46. Retrageri

1) Trebuie să fie stabilite de către sponsor, în colaborare cu fabricantul sau importatorul, dacă sunt diferiți, proceduri privind recuperarea medicamentelor pentru investigație clinică și documentarea acestei recuperări. Este necesar ca investigatorul și monitorul să înțeleagă obligațiile care le revin conform procedurii de recuperare

2) Sponsorul trebuie să asigure că furnizorul oricărui medicament de referință sau al altei medicații care va fi folosit/folosită în studiul clinic are un sistem de a comunica sponsorului necesitatea de a retrage orice medicament furnizat.

47. Returnări

1) Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie returnate în condițiile stabilite, definite de sponsor, specificate în proceduri scrise aprobate.

2) Medicamentele pentru investigație clinică returnate trebuie să fie identificate în mod clar și păstrate într-o zonă dedicată, controlată corespunzător. Trebuie păstrate înregistrările de inventar ale medicamentelor returnate.

Secțiunea 13. Nimicire

48. Sponsorul este responsabil de nimicirea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite și/sau returnate. Prin urmare, medicamentele pentru investigație clinică nu trebuie nimicite fără aprobarea scrisă prealabilă a sponsorului.

49. Cantitățile de medicament pentru investigație clinică furnizate, folosite și recuperate trebuie să fie înregistrate, reconciliate și verificate de către sponsor sau în numele său, pentru fiecare loc al studiului și pentru fiecare perioadă de studiu. Nimicirea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite trebuie să se realizeze pentru un loc al studiului dat sau pentru o perioadă de studiu dată, numai după ce orice neconcordanțe au fost investigate și explicate mulțumitor, iar reconcilierea a fost acceptată. Înregistrarea operațiilor de nimicire trebuie efectuată astfel încât toate operațiile să poată fi dovedite. Înregistrările trebuie păstrate de sponsor.

50. Când are loc nimicirea medicamentelor pentru investigație clinică, trebuie să fie predat/predată sponsorului un certificat datat sau o chitanță de distrugere. Aceste documente trebuie să identifice clar seriile și/ sau numărul pacienților implicați și cantitățile exacte distruse sau să permită trasabilitatea seriilor și pacienților implicați și a cantităților exacte nimicite.

Anexa 1

la anexa 11 la Ghidul privind buna practică
de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman

Tabelul 11.1: Rezumatul detaliilor de etichetare [pct. 28, subpunctele 1) - 5)]

- a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);
- b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, numărul unităților dozate și, în cazul studiilor deschise, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
- c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
- d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
- e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;
- f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)]
- g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);
- h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;
- i) condițiile de depozitare;
- j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;
- k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor” cu excepția situației când medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecți.

CAZ GENERAL

Atît pentru ambalajul secundar, cît și pentru ambalajul primar [pct. 28, subpunctul 1)]

Detalii

a¹ la k

AMBALAJUL PRIMAR

Cînd ambalajul primar și cel secundar rămîn împreună tot timpul [pct. 28, subpunctul 4)]²

a³ b⁴ c d e

AMBALAJUL PRIMAR

Blistere sau mici unități de ambalare [pct. 28, subpunctul 5)]²

a³ b^{4,5} c d e

¹ Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, cînd subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și cînd a fost instruit să

îl/o păstreze cu sine tot timpul [pct. 28, subpunctul 2)].

² Când ambalajul secundar conține detaliile enumerate la pct. 28, subpunctul 1).

³ Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să fie incluse.

⁴ Calea de administrare poate fi exclusă, pentru formele dozate solide orale.

⁵ Forma farmaceutică dozată și cantitatea unităților dozate pot fi omise.

[Anexa 2](#)

Anexa 3

la anexa 11 la Ghidul privind buna practică
de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman

La care se face referire în pct. 40 din prezenta anexa

(1) Numele produsului(produselor)/ identificarea(identificările) produsului așa cum sunt ele în dosarul studiului clinic, unde este cazul

(2) Numărul(numerele) EudraCT și numărul de cod al protocolului sponsorului, când este cazul

(3) Concentrație

Identitatea(numele) și cantitatea pe unitate dozată a tuturor substanțelor active pentru toate medicamentele de investigație clinică (inclusiv placebo). Modul în care sunt acestea furnizate nu trebuie să decodifice studiul.

(4) Forma dozată (forma farmaceutică)

(5) Mărimea ambalajului (conținutul recipientului) și tipul (de ex. flacon, blister etc.).

(6) Numărul seriei/lotului

(7) Data de expirare/retestare/utilizare

(8) Numele și adresa fabricantului care deține persoana calificată care emite certificatul

(9) Autorizația de fabricație pentru locul menționat la punctul (8).

(10) Comentarii/remarci

(11) Orice informații suplimentare considerate relevante de către persoana calificată.

(12) Concluzia certificatului

(13) "Certific că această serie este în conformitate cu cerințele Regulamentului privind autorizarea desfășurării studiilor clinice al medicamentelor de uz uman"

(14) Numele persoanei calificate care semnează certificatul

(15) Semnătura

(16) Data semnării

* Notă explicativă:

Medicamentele de investigație clinică nu pot fi utilizate într-un studiu clinic efectuat în Republica Moldova pînă la finalizarea celor două etape ale procedurii descrise la punctul 40 ale prezentei Anexe la Ghid. Prima etapă este certificarea fiecărei serii de către persoana calificată a fabricantului sau importatorului referitoare la conformitatea cu Regulamentul privind autorizarea desfășurării studiilor clinice al medicamentelor de uz uman o serie de medicament de investigație clinică. Pentru a ușura importul în Republica Moldova a medicamentelor de investigație clinică, conținutul acestor certificate trebuie să fie în acord cu formatul de mai sus armonizat. Acest format poate fi utilizat și pentru certificarea seriilor destinate a fi utilizate în Republica Moldova ale fabricantului sau importatorului.

Anexa 12

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

DERIVATE DIN SÎNGE ȘI PLASMĂ UMANE

Secțiunea 1. Principiu

1. Pentru medicamentele biologice derivate din sînge sau plasmă umane, materiile prime includ materialele-sursă, cum ar fi celule sau fluide, inclusiv sînge sau plasmă. Medicamentele derivate din sînge sau plasmă umane au anumite caracteristici speciale care rezultă din natura biologică a materialului-sursă. De exemplu, materialul-sursă poate fi contaminat cu agenții etiologici ai unor boli, mai ales virusuri. De aceea, siguranța acestor produse se bazează atît pe controlul materialelor-sursă și pe originea lor, cît și pe procedeele de fabricație ulterioare, incluzînd îndepărtarea și inactivarea virusului.

2. Capitolele generale expuse în Partea I ale Ghidului se aplică medicamentelor derivate din sînge sau plasmă umane, dacă nu se stabilește altfel. De asemenea, vor fi aplicate unele anexe, de exemplu cele referitoare la fabricația medicamentelor sterile, utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor, fabricația medicamentelor biologice și sisteme computerizate.

3. Deoarece calitatea produsului final poate fi afectată în toate etapele de fabricație, incluzînd recoltarea sîngelui sau plasmei, toate operațiile trebuie să se desfășoare conform prevederilor Sistemului de AC și BPF.

4. Se impune luarea de măsuri pentru prevenirea transmiterii bolilor infecțioase și puse în aplicare cerințele Farmacopeei Europene sau altei farmacopei de referință (vezi Ordinului MS RM nr. 113 din 17.02.2011 "Cu privire la aprobarea Farmacopeilor de referință în Republica Moldova") și a Legii nr. 241 din 20 noiembrie 2008 privind donarea de sînge și transfuzia sanguină; referitoare la fracționarea plasmei și la medicamentele derivate din sînge sau plasmă umană.

5. Prezenta anexă trebuie să fie citită de asemenea, în legătură cu liniile directoare adoptate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products - CPMP), mai ales „Ghid privind medicamentele derivate din plasmă (CPMP/BWP/269/95 rev. 3)”, „Studii de validare virală: proiectarea, contribuția și interpretarea studiilor de validare a inactivării și a îndepărtării virusurilor”, publicate în Volumul 3A, din seriile „Reguli care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană” și „Contribuții la partea a II-a a structurii dosarului de solicitări pentru autorizarea de punere pe piață - controlul materiilor prime pentru fabricația derivatelor din sânge” (III/5272/94). Aceste documente sunt revizuite cu regularitate, iar pentru prezentul Ghid trebuie să se facă referire la ultimele versiuni.

6. Această anexă nu acoperă componentele din sânge utilizate în medicina transfuzională. Totuși, multe din aceste prevederi sunt aplicabile acestor componente și autoritățile competente pot cere conformitatea cu acestea.

Secțiunea 2. Noțiuni generale

7. Mai jos sunt definite noțiunile, care nu sunt menționate în Ghidul curent, dar care sunt utilizate în prezenta anexă.

1) Sânge (blood): sânge total colectat de la un singur donator și procesat, fie pentru transfuzie, fie pentru fabricație ulterioară.

2) Componente din sânge (blood components): componente ale sângelui, utilizate în terapie (hematii, celule albe, plasmă, plachete) care pot fi obținute prin centrifugare, filtrare și congelare folosind metodologia convențională a băncii de sânge.

3) Produse medicamentoase derivate din sânge sau plasmă (medicinal products derived from blood or plasma): produse medicamentoase bazate pe constituenți care sunt obținuți industrial în fabrici publice sau private.

Secțiunea 3. Managementul calității

8. Asigurarea calității trebuie să acopere toate etapele care conduc la produsul finit, de la colectare (incluzând selectarea donatorilor, pungile de sânge, soluțiile de anticoagulant și kit-urile de testare) pînă la depozitare, transport, procesare, controlul calității și livrarea produsului finit, toate în conformitate cu textele la care s-a făcut referire în Principiul de la începutul acestei anexe.

9. Sângele sau plasma folosite ca material-sursă pentru fabricația produselor medicamentoase trebuie colectate în centrele de recoltare și testate în laboratoare care sunt supuse inspecției și aprobate de o autoritate competentă.

10. Procedurile prin care se stabilește dacă persoanele sunt apte de a dona sânge sau plasmă utilizate ca material-sursă în fabricația produselor medicamentoase și rezultatele testării acestor donări trebuie să fie documentate către centrele de colectare și trebuie să stea la dispoziția fabricantului de produse medicamentoase.

11. Monitorizarea calității produselor medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umane, trebuie să fie astfel condusă astfel încît să poată fi detectată orice deviație de la specificațiile de calitate.

12. Produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umane, care au fost returnate nefolosite, în mod normal, nu trebuie reutilizate; (vezi de asemenea Partea I, pct. 154, din Ghid).

Secțiunea 4. Localuri și echipamente

13. Localurile utilizate pentru colectarea sîngelui sau plasmei trebuie să fie corespunzătoare din punct de vedere al dimensiunilor, construcției și localizării, pentru a ușura operarea lor corectă, curățarea și întreținerea. Colectarea, procesarea și testarea sîngelui și plasmei nu trebuie să se facă în aceeași zonă. Trebuie să existe facilități adecvate pentru interviewarea donatorilor astfel încît, aceste interviuri să se desfășoare în particular.

14. Echipamentul de fabricație, colectare și testare, trebuie să fie proiectat, calificat și întreținut pentru a corespunde scopului și nu trebuie să prezente nici un pericol. Întreținerea periodică și calibrarea trebuie să se realizeze și să fie documentate conform procedurilor stabilite.

15. În fabricarea produselor medicamentoase derivate din plasmă, se folosesc proceduri de inactivare sau îndepărtare a virusurilor și trebuie să se ia măsuri de precauție pentru a se preveni contaminarea încrucișată a produselor tratate, de cele netratate; trebuie să fie folosite localuri și echipamente dedicate și distincte pentru produsele tratate.

Secțiunea 5. Colectarea sîngelui și a plasmei

16. Trebuie încheiat un contract standard între fabricantul de produse medicamentoase derivate din sînge sau plasmă și centrele de colectare de sînge/plasmă, sau alte instituții responsabile de colectare.

17. Fiecare donator trebuie să fie identificat clar la recepție și apoi din nou înainte de venopunctură; de văzut de asemenea Legea nr. 241 din 20 noiembrie 2008 privind donarea de sînge și transfuzia sanguină.

18. Metoda folosită pentru dezinfectarea pielii donatorilor trebuie să fie clar specificată și dovedită a fi eficientă. Metoda trebuie apoi utilizată permanent.

19. Trebuie verificate independent etichetele de numerotare a donărilor pentru a se asigura că cele de pe pungile de sînge, de pe eprubetele cu probe și înregistrările donărilor sunt identice.

20. Înainte de a fi folosite pentru colectarea de sînge sau plasmă, pungile pentru sînge și sistemele de afereză trebuie inspectate în ceea ce privește integritatea și contaminarea. În vederea asigurării trasabilității, trebuie înregistrate numărul de serie al pungilor pentru sînge și numărul de serie al sistemelor de afereză.

Secțiunea 6. Trasabilitate și măsuri care trebuie luate după colectare

21. Respectînd în totalitate confidențialitatea, trebuie să existe un sistem capabil să permită trasabilitatea fiecărei donări, atît de la donator la produsul finit, cît și de la produsul finit la donator, incluzînd beneficiarul (spital sau alte instituții de îngrijire a sănătății). Responsabilitatea identificării celui care a primit produsul revine în mod normal beneficiarului.

22. Măsuri care trebuie luate după colectare: trebuie întocmită o procedură standard de operare care să descrie sistemul de informare reciprocă între centrele de recoltare a sîngelui/ plasmei și unitățile de fabricație/ fracționare, astfel încît să se poată informa unul pe celălalt dacă, după donare:

1) se constată că donatorul nu îndeplinește criteriile de sănătate relevante;

2) o donare ulterioară de la un donator, anterior găsit negativ pentru markeri virali, este găsită pozitivă pentru oricare dintre markeri;

- 3) se constată că testările pentru markeri virali nu s-au făcut conform procedurilor agreeate;
- 4) se constată că donatorul a contactat o boală infecțioasă cauzată de un agent infecțios potențial transmisibil prin produse derivate din plasmă (HBV, HCV, HAV, și alte virusuri care provoacă hepatită non-A, non-B, non-C, HIV 1 și 2 și alți agenți cunoscuți pînă acum);
- 5) se constată că donatorul se îmbolnăvește de boala Creutzfeldt-Jacob (CJD sau vCJD);
- 6) se constată că primitorul sîngelui sau al unui component de sîngelui se îmbolnăvește de o boală infecțioasă după o transfuzie/ infuzie care îl implică sau conduce pînă la donator.

23. Procedeele care trebuie aplicate într-unul din cazurile de mai sus trebuie să fie documentate prin proceduri standard de operare. Urmărirea trebuie să poată fi făcută pe baza donărilor din cel puțin ultimele 6 luni dinaintea ultimei donări găsite negative. În oricare din cazurile de mai sus trebuie întotdeauna reevaluată documentația seriei. Stabilirea necesității retragerii seriei respective trebuie să se facă cu grijă, avînd în vedere criteriile legate de agentul transmisibil implicat, de dimensiunea amestecului de plasmă, de perioada de timp dintre donare și seroconversie, de natura produsului și metoda sa de fabricație. Dacă există semnale că o donație care a intrat în compoziția unui amestec de plasmă a fost infectată cu HIV sau hepatită A, B sau C, cazul trebuie anunțat autorității/autorităților competente responsabile de autorizarea produsului medicamentos și trebuie să se prezinte punctul de vedere al companiei referitor la continuarea producției din același amestec sau la retragerea produsului (produselor) respectiv (respective) de pe piață.

Secțiunea 7. Fabricația și controlul calității

24. Înainte ca orice donări de plasmă sau sînge sau orice produs derivat din acestea să fie eliberate pentru folosire și/sau fracționare, trebuie făcută o testare utilizînd o metodă sensibilă și specifică de testare validată, pentru următorii markeri ai agenților etiologici specifici:

- 1) Ag HBs;
- 2) anticorpi față de HIV 1 și HIV 2;
- 3) anticorpi față de HCV;
- 4) anticorpi față de sifilis.

Dacă prin repetarea oricărui din aceste teste se obține un rezultat pozitiv, donarea nu este acceptată.

25. Temperaturile specifice de depozitare a sîngelui, plasmei și a produselor intermediare în timpul transportului de la centrele de colectare la fabricanți, sau între diferitele localuri de fabricație, trebuie verificate și validate. Același lucru se aplică și livrării acestor produse.

26. Primul amestec de plasmă omogen, (de exemplu după separarea crioprecipitatului) trebuie testat, folosind o metodă de testare validată, sensibilă și specifică și găsit non-reactiv pentru următorii markeri ai agenților etiologici specifici:

- 1) Ag HBs;
- 2) Anticorpi față de HIV 1 și HIV 2;
- 3) Anticorpi față de HCV

4) anticorpi față de sifilis.

Amestecurile găsite pozitive trebuie respinse.

27. Trebuie eliberate numai seriile derivate din amestecurile de plasmă testate și găsite non-reactive pentru HCV RNA prin tehnica de amplificare a acizilor nucleici (nucleic acid amplification technology - NAT), folosind o metodă de testare validată, corespunzătoare din punct de vedere a sensibilității și specificității.

28. Cerințele de testare pentru virusuri sau alți agenți infecțioși, trebuie să aibă în vedere informațiile științifice, la zi, despre agenții infecțioși și disponibilitatea metodelor de testare potrivite.

29. Etichetele unităților individuale de plasmă depozitate pentru amestecare și fracționare trebuie să fie în concordanță cu prevederile monografiei din Farmacopeea Europeană "Human Plasma for Fractionation" și trebuie să cuprindă următoarea informație: numărul de identificare al donării, numele și adresa centrului de colectare sau referințe la serviciul pentru transfuzii de sânge responsabil de preparare, numărul de serie al recipientului, temperatura de depozitare, volumul sau greutatea totală a plasmei, tipul de anticoagulant utilizat și data de colectare și/sau separare.

30. În scopul minimizării riscului contaminării microbiologice a plasmei pentru fracționare sau al introducerii materialelor străine, operațiile de dezghețare și amestecare trebuie desfășurate în zone curate, cel puțin de clasă D, iar personalul trebuie să poarte echipament adecvat și, suplimentar mască pe față și mănuși. Metodele folosite pentru deschiderea pungilor, amestecare și dezghețare trebuie să fie monitorizate cu regularitate, de exemplu prin testarea încărcăturii microbiene. Cerințele în ceea ce privește camera curată pentru toate operațiile în sistem deschis trebuie să fie conforme cu cerințele prevăzute în anexa 1 al Ghidului.

31. Trebuie puse la punct metode prin care să se facă clar deosebirea între produsele sau intermediarii care au fost supuși unui proces de îndepărtare sau inactivare a virusurilor și cele care nu au fost supuse acestui proces.

32. Validarea metodelor folosite pentru îndepărtarea sau inactivarea virusurilor nu trebuie să se desfășoare în facilități de fabricație, pentru a nu expune fabricația de rutină nicunui risc de contaminare cu virusurile utilizate pentru validare.

Secțiunea 8. Contraprobe

33. Pe cât posibil, probe din donări individuale trebuie depozitate astfel încât să ușureze orice procedură necesară de trasabilitate. Aceasta, în mod normal, trebuie să fie responsabilitatea centrului de colectare. Contraprobe din fiecare amestec de plasmă trebuie să fie depozitate în condiții corespunzătoare pe o perioadă de cel puțin un an după data de expirare a produsului finit cu cea mai lungă perioadă de valabilitate.

Secțiunea 9. Nimicirea sîngelui, a plasmei și a produselor intermediare respinse

34. Trebuie să existe o procedură standardă de operare pentru nimicirea sigură și eficientă a sîngelui, plasmei și a produselor intermediare.

Anexa 13

la Ghidul privind

CALIFICAREA ȘI VALIDAREA

Secțiunea 1. Principiu

1. Această Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică în fabricația produselor medicamentoase. Este o cerință a BPF, ca fabricanții să identifice ce activități de validare sunt necesare pentru a menține sub control aspectele critice ale operațiilor lor specifice. Schimbările semnificative privind facilitățile, echipamentul și procesele, care pot afecta calitatea produsului, trebuie validate. Trebuie folosit un studiu de evaluare a riscului, pentru a determina scopul și extinderea validării.

Secțiunea 2. Noțiuni generale

2. Mai jos sunt definite noțiunile ce se referă la calificare și validare care nu sunt definite în Partea I a Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

1) Analiza riscului (risk analysis): metodă de evaluare și caracterizare a parametrilor critici în funcționarea unui echipament sau proces.

2) Calificarea instalării (installation qualification - IQ): verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

3) Calificarea performanțelor (performance qualification - PQ): verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile sistemele și echipamentele conectate împreună, pot funcționa eficient și reproductibil pentru proces și a specificațiilor produsului.

4) Calificarea operațională (operational qualification - OQ): verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

5) Calificarea proiectării (design qualification - DQ): verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

6) Cazul cel mai rău (worst case): o condiție, sau un set de condiții care include limitele superioare și inferioare și circumstanțele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu induc neapărat un eșec de proces sau produs.

7) Controlul schimbării (change control): un sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acțiuni care să asigure și să documenteze că sistemul este menținut în starea validată.

8) Produs simulată (simulated product): un proces care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice și, unde este practic pe cele chimice (de ex. vâscozitate, dimensiunea particulelor, pH etc.) ale produsului supus validării. În multe cazuri, aceste caracteristici pot fi satisfăcute prin fabricarea unei serii de produs placebo.

- 9) Revalidarea (re-validation): o repetare a procesului de validare care asigură că schimbările în proces/echipament, introduse în acord cu procedurile de control al schimbărilor, nu afectează negativ caracteristicile procesului și calitatea produsului.
- 10) Sistem de echipamente : un grup de echipamente folosite în același scop.
- 11) Validarea concurrentă (concurrent validation): validarea realizată în timpul fabricației de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.
- 12) Validarea curățirii (cleaning validation): validarea curățirii este dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va furniza echipament corespunzător pentru procesarea produselor medicamentoase.
- 13) Validarea procesului (process validation): evidența, pe bază de documente care să ateste că procesul, condus la parametrii stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru a fabrica medicamente care să se încadreze în specificațiile și caracteristicile de calitate prestabilite.
- 14) Validarea prospectivă (prospective validation): validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor, care se intenționează a fi comercializate.
- 15) Validarea retrospectivă (retrospective validation): validarea unui proces al unui produs care a fost deja comercializat, pe baza datelor acumulate referitoare la fabricație, testare și controlul seriei.

Secțiunea 3. Planificarea validării

3. Toate activitățile de validare trebuie planificate. Elementele cheie ale programului de validare trebuie clar definite și documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau în documente echivalente.
4. PSV trebuie să fie un document - rezumat scurt, concis și clar.
5. PSV trebuie să conțină date despre următoarele:
- 1) politica de validare;
 - 2) structura organizatorică a activităților de validare;
 - 3) o prezentare concisă a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor care vor fi validate;
 - 4) tipizate pentru documente: tipizatul folosit pentru protocoale și rapoarte;
 - 5) planificări și programe;
 - 6) monitorizarea schimbărilor;
 - 7) referiri la documentele existente.
6. În cazul unor proiecte mari, este necesară crearea de planuri standard de validare separate.

Secțiunea 4. Documente

7. Trebuie să existe un protocol scris prin care să se specifice cum vor fi conduse calificarea și validarea. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat. Protocolul trebuie să menționeze etapele critice și criteriile de acceptabilitate.

8. Trebuie pregătit un raport care face referire la protocolul de calificare și/sau validare, care să prezinte pe scurt rezultatele obținute, comentarii asupra deviațiilor observate, concluziile rezultate, incluzând recomandările pentru schimbările care se impun pentru a corecta deficiențele. Orice schimbare față de planul definit în protocol trebuie documentată și justificată corespunzător.

9. După finalizarea satisfăcătoare a unei calificări, aprobarea oficială pentru următoarea etapă în calificare și validare trebuie făcută sub forma unei autorizații scrise.

Secțiunea 5. Calificarea

10. Calificarea proiectului

1) Primul element în validarea noilor facilități, sisteme sau echipamente, poate fi calificarea proiectului (CPr).

2) Trebuie demonstrată și documentată, conformitatea proiectului cu GMP.

11. Calificarea instalării.

1) Calificarea instalării (CI) trebuie efectuată atât pentru facilitățile, sistemele sau echipamentele noi cât și pentru cele modificate.

2) CI trebuie să includă, următoarele:

a) instalarea echipamentului, a tubulaturii, a utilităților și instrumentelor prevăzute în proiectele și specificațiile curente;

b) colectarea și verificarea instrucțiunilor de operare și utilizare de la furnizor și a cerințelor privind întreținerea;

c) cerințele privind calibrarea;

d) verificarea materialelor de construcție.

12. Calificarea operațională

1) Calificarea operațională (CO) trebuie să urmeze după calificarea la instalare.

2) CO trebuie să includă, următoarele:

a) teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor;

b) teste care să includă o condiție sau un set de condiții care să cuprindă limitele de operare inferioare și superioare, denumite uneori condițiile „celui mai rău caz”.

3) Efectuarea cu succes a calificării operaționale trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare și curățare, a instruirii operatorilor și a cerințelor de întreținere preventivă. Aceasta trebuie să permită o aprobare oficială a facilităților, sistemelor și a echipamentelor.

13. Calificarea performanței

1) Calificarea performanței (CP) trebuie să urmeze după finalizarea reușită a CI și CO.

2) CP trebuie să includă, următoarele:

a) teste, folosind materiale din fabricație, substituenți calificați sau produse simulate, care au rezultat din cunoașterea procesului și a facilităților, sistemelor sau echipamentelor;

b) teste care să includă o condiție, sau un set de condiții, care să cuprindă limitele de operare superioare și inferioare.

3) Deși CP este descrisă ca operație separată, acesta, în unele cazuri, se poate desfășura împreună cu CF.

14. Calificarea facilităților, sistemelor și echipamentelor aflate în uz

Trebuie să existe dovezi disponibile pentru a susține și verifica parametrii de funcționare și limitele parametrilor critici ai echipamentului. În plus, trebuie să existe proceduri referitoare la calibrare, curățare, întreținere preventivă, operare și de instruire a operatorilor, iar înregistrările trebuie să fie documentate.

Secțiunea 6. Validarea procesului

15. Generalități

1) Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea formelor medicamentoase dozate. Ele cuprind validarea inițială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate și revalidarea.

2) În mod normal, validarea procesului trebuie să fie terminată înaintea distribuției și vânzării produsului medicamentos (validare prospectivă). În cazuri excepționale, când acest lucru nu este posibil, poate fi necesar să se valideze procesele în timpul fabricației de rutină (validare concurrentă). Procesele folosite de un anumit timp trebuie de asemenea validate (validare retrospectivă).

3) Facilitățile, sistemele și echipamentele care vor fi folosite trebuie să fie calificate, iar metodele de testare analitică trebuie să fie validate. Personalul care ia parte la activitatea de validare trebuie să fie instruit corespunzător.

4) Facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă ele funcționează încă într-un mod validat.

16. Validarea prospectivă

1) Validarea prospectivă trebuie să includă, următoarele:

a) descrierea pe scurt a procesului;

b) rezumatul etapelor critice de procesare care trebuie să fie investigate;

c) lista echipamentelor/facilităților care trebuie să fie utilizate (incluzând echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare), împreună cu statutul lor referitor la calibrare;

d) specificațiile produsului finit, pentru eliberare;

e) lista metodelor analitice;

f) controalele în proces propuse, cu criteriile lor de acceptabilitate;

g) testări suplimentare care trebuie să fie realizate, cu criterii de acceptabilitate și validarea

analitică, după cum este cazul;

h) planul de prelevare;

i) metode pentru înregistrarea și evaluarea rezultatelor;

j) funcții și responsabilități;

k) calendarul propus.

2) Folosind acest proces definit (incluzând componentele specificate), pot fi produse în condiții de rutină, un număr de serii ale unui produs finit. Teoretic, numărul de cicluri de procese realizate și observațiile făcute ar trebui să fie suficiente pentru a permite stabilirea extinderii normale a variației și stabilirea tendințelor și pentru a furniza suficiente date pentru evaluare. În general, pentru validarea unui proces este considerată acceptabilă situația în care trei serii/cicluri consecutive s-au finalizat, în parametrii aprobați.

3) Seriile fabricate pentru validarea procesului trebuie să fie identice ca mărime cu seriile care vor fi produse la scară industrială.

4) Dacă se intenționează vânzarea sau distribuirea seriilor fabricate pentru validare, condițiile în care au fost produse trebuie să corespundă, în totalitate, cu cerințele Ghidului, incluzând rezultatul satisfăcător al procesului de validare și cu certificatul de înregistrare.

17. Validarea concurentă

1) În situații excepționale, se poate accepta ca fabricația de rutină să înceapă înainte ca programul de validare să se termine.

2) Decizia privind efectuarea unei validări concomitente trebuie justificată, documentată și aprobată de personal autorizat.

3) Documentația necesară pentru validarea concurentă este aceeași cu cea specificată pentru validarea prospectivă.

18. Validarea retrospectivă

1) Validarea retrospectivă este acceptată numai în cazul proceselor bine stabilite și este nepotrivită atunci când au avut loc schimbări recente în compoziția produsului, în procedurile de operare sau echipamente.

2) Validarea unor astfel de procese trebuie să se bazeze pe date istorice. Pașii următori necesită pregătirea unui protocol specific și raportarea rezultatelor verificării datelor, care trebuie să conducă la o concluzie și o recomandare.

3) Sursa datelor necesare pentru această validare trebuie să includă, dar nu să se limiteze la: înregistrările de fabricație și de ambalare ale seriei, graficele de control ale procesului, registrele de întreținere a echipamentelor, înregistrările schimbărilor de personal, studii privind eficiența procesului, date referitoare la produsul finit, incluzând evidențele tendințelor și rezultatele stabilității în timpul depozitării.

4) Seriile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie reprezentative pentru toate seriile de produse fabricate în perioada aleasă pentru verificare, incluzând oricare din seriile care nu au fost

conforme cu specificațiile și trebuie să fie suficiente ca număr pentru a demonstra consecvența procesului. Pot fi necesare teste suplimentare pe contraprobe, pentru a obține cantitatea necesară sau categoria de informații necesare pentru validarea retrospectivă a procesului.

5) În general, pentru validarea retrospectivă, trebuie să fie examinate datele a 10 până la 30 de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar, dacă se justifică, se pot examina și mai puține serii.

Secțiunea 7. Validarea curățirii

19. Validarea curățirii trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare. Argumentația în alegerea limitelor urmelor de produs, de agenți de curățare și de contaminare microbiană trebuie să se bazeze în mod logic pe materialele folosite. Limitele trebuie să poată fi realizabile și verificabile.

20. Trebuie să se folosească metode analitice validate a căror sensibilitate să permită detectarea reziduurilor sau contaminanților. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a decela nivelul stabilit de reziduu sau de contaminant acceptat.

21. În mod normal, trebuie validate numai procedurile de curățare pentru suprafețele echipamentelor care vin în contact cu produsul. Trebuie luate în considerare și părțile echipamentului, care nu vin în contact cu produsul. Trebuie validate atât intervalele între utilizare și curățare, cât și cele dintre curățare și reutilizare. Trebuie determinate intervalele și metodele de curățare .

22. În cazul produselor și proceselor similare, pentru procedurile de curățare se acceptă selectarea unei game de produse și procese similare. Se va face un singur studiu de validare folosind situația „celui mai rău caz”, care să țină cont de punctele critice.

23. În mod normal, trebuie efectuate și dovedite a fi reușite trei aplicări consecutive, ale procedurii de curățare, pentru a dovedi că metoda este validată.

24. Testarea „până este curat” nu se consideră o alternativă corespunzătoare pentru validarea curățării.

25. Se pot utiliza, în mod excepțional, produse care simulează proprietățile fizico-chimice ale substanțelor care trebuie îndepărtate, în locul substanțelor respective, dacă acestea sunt toxice sau periculoase.

Secțiunea 8. Controlul schimbărilor

26. Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propune o schimbare referitoare la o materie primă, component intermediar, echipament de proces, mediul procesului (sau locul de fabricație), metoda de fabricație sau de testare, sau orice altă schimbare care poate afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului. Procedurile de control al schimbărilor trebuie să asigure că sunt generate date suficiente, care să demonstreze că procesul revizuit va duce la obținerea unui produs de calitate dorită, conform cu specificațiile aprobate.

27. Toate schimbările care pot afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului trebuie oficial solicitate, documentate și acceptate. Trebuie evaluat impactul posibil al schimbării facilităților, sistemelor și echipamentelor asupra produsului, incluzând analiza riscului. Trebuie determinată necesitatea de recalificare și revalidare precum și extinderea acestora.

Secțiunea 9. Revalidare

28. Periodic, facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele, inclusiv curățarea, trebuie evaluate pentru a se confirma că acestea rămân validate. Acolo unde nu s-au făcut modificări semnificative față de statutul validat, este suficientă pentru revalidare o verificare a evidențelor, pentru a se stabili dacă facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele îndeplinesc cerințele pentru a fi revalidate.

Anexa 14

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

CERTIFICAREA DE CĂTRE PERSOANA CALIFICATĂ ȘI ELIBERAREA SERIEI

Secțiunea 1. Noțiuni generale

1. Mai jos sunt definite noțiunile, care se referă la certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei ce nu sunt menționate în Partea I al Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

1) Acord de recunoaștere mutuală (ARM) (Mutual recognition agreement): Pentru medicamentele importate, în cazul în care au fost încheiate acorduri corespunzătoare între Republica Moldova și țara exportatoare prin care să se asigure că producătorul de medicamente aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Republica Moldova și că au fost efectuate în țara exportatoare controalele unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizând cel puțin toate substanțele active, precum și tuturor celorlalte teste și verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor în conformitate cu cerințele autorizației de import, persoana calificată poate fi absolvită de responsabilitatea de a efectua aceste controale.

2) Certificarea unei serii de produs finit (certification of the finished product batch): certificarea într-un registru sau un document echivalent de către PC definită în Partea I, pct. 24, înainte ca o serie să fie eliberată pentru vânzare sau distribuție.

3) Confirmare (confirmation): o declarație scrisă care atestă că un proces sau o testare au fost efectuate în acord cu BPF și cu certificatul de înregistrare al produsului, așa cum se menționează în acordul scris cu PC responsabilă cu certificarea seriei de produs finit înainte de eliberare. Cuvintele "confirm" ("confirm") și "confirmat" ("confirmed") au același înțeles.

4) Importator (importer): deținătorul unei autorizații de import eliberată conform Hotărârii Guvernului nr. 920 din 30 august 2005 cu privire la Nomenclatorul autorizațiilor, permisiunilor și certificatelor, eliberate de către autoritățile administrative centrale și organele subordonate acestora persoanelor fizice și juridice pentru practicarea activității antreprenoriale pentru importul produselor medicamentoase.

5) Serie de produs finit (finished product batch): o serie de produs în ambalajul final pentru eliberarea pe piață.

6) Serie de produs vrac (bulk production batch): o serie de produs, cu mărimea descrisă în dosarul pentru autorizare, fie gata pentru ambalare în recipientele finale, fie în recipiente individuale gata pentru ambalare în ambalajele finale. (O serie de produs vrac poate, de exemplu, să fie o cantitate vrac dintr-un produs lichid, o formă solidă dozată cum sunt comprimatele sau capsulele, sau fiole umplute).

Secțiunea 2. Scop

2. Această Anexă a Ghidului oferă îndrumări privind certificarea de către o Persoană Calificată (PC) și eliberarea seriei pentru produsele medicamentoase care dețin un Certificat de înregistrare sau sunt destinate exportului. Cerințele legislative relevante sunt incluse în Partea I, pct.pct. 24 și 25.

3. Anexa se referă în special la acele cazuri în care o serie are diferite etape de fabricație sau testare efectuate în locuri diferite sau de către fabricanți diferiți și în cazul în care o serie de produs intermediar sau vrac este divizată în mai multe serii de produs finit. De asemenea, se referă și la eliberarea seriilor importate în Republica Moldova indiferent dacă există sau nu un acord de recunoaștere mutuală între Republica Moldova și țara exportatoare. Prezentul Ghid se poate aplica de asemenea și medicamentelor pentru investigație clinică pentru care pot exista prevederi legale specifice și mai ales Anexa 11 a acestui Ghid.

4. Prezenta anexă nu descrie toate acordurile posibile care sunt acceptate din punct de vedere legal. De asemenea, nu se referă la eliberarea seriei de către autoritatea competentă care poate fi specificată pentru anumite produse din sânge sau imunologice în acord cu Legea nr.241 din 20 noiembrie 2008 privind donarea de sânge și transfuzia sanguină.

5. Prevederile de bază referitoare la eliberarea seriei unui produs sunt definite de către Certificatul de înregistrare. Aceste prevederi nu sunt substituite de prezenta Anexă.

Secțiunea 3. Principiu

6. Fiecare serie de produs finit trebuie să fie certificată de către o PC din Republica Moldova înainte de a fi eliberată pentru vânzare în țară sau pentru export.

7. Scopul controlării seriei în acest fel este de a asigura că:

1) seria a fost fabricată și verificată în acord cu cerințele Certificatului de înregistrare, principiilor și liniilor directe ale Ghidului sau ale Regulilor de bună practică de fabricație dintr-o altă țară recunoscut ca fiind echivalent de către un acord de recunoaștere mutuală și oricăror alte cerințe legale, înainte de a fi comercializată; și

2) în cazul în care o deficiență trebuie să fie investigată sau o serie să fie retrasă, de a se asigura că PC care a certificat seria și înregistrările relevante sunt ușor de identificat.

Secțiunea 4. Introducere

8. Fabricația, incluzând testarea calității, unei serii de medicament are loc în etape care pot fi efectuate în locuri diferite și de către fabricanți diferiți. Fiecare etapă trebuie efectuată în acord cu respectivul Certificat de înregistrare, cu BPF și trebuie luată în considerare de către PC care certifică seria de produs finit înainte de eliberarea pe piață.

9. Totuși, în industrie nu este totdeauna posibil ca o singură PC să fie implicată de aproape în fiecare etapă de fabricație. În consecință, poate fi necesar ca PC care certifică o serie de produs finit să bazeze parțial pe sfatul și deciziile altora. Înainte de a face acest lucru trebuie să se asigure că

Încrederea sa este bine fundamentată, fie prin cunoașterea personală fie prin confirmarea de către o altă PC din cadrul unui sistem al calității care a fost acceptat.

10. Atunci când anumite etape de fabricație au loc într-o altă țară este totuși o cerință ca fabricația și controlul să fie în acord cu Certificatul de înregistrare, fabricantul să posede o licență/autorizație în acord cu legile statului respectiv și ca fabricația să se facă conform BPF, cel puțin echivalente cu cele din Republica Moldova.

11. Anumite cuvinte utilizate în prezenta anexă au anumite sensuri atribuite așa cum sunt definite în Noțiuni generale.

Secțiunea 5. Generalități

12. O serie de produs finit poate avea diferite etape de fabricație, import, testare și depozitare înainte de eliberare, efectuate în locuri diferite. Fiecare loc trebuie să fie aprobat prin una sau mai multe autorizații de fabricație și trebuie să aibă la dispoziția sa cel puțin o PC. Totuși, indiferent de numărul de locuri implicate, corecta fabricație a unei anumite serii de produs, trebuie să fie responsabilitatea totală a PC care certifică eliberarea produsului finit.

13. Serii diferite ale unui produs pot fi fabricate sau importate și eliberate în locuri diferite de fabricație din Republica Moldova. De exemplu, un certificat de înregistrare poate nominaliza mai multe locuri pentru eliberare. În acest caz, deținătorul Certificatului de înregistrare și al fiecărui loc autorizat să elibereze seriile de produs trebuie să fie capabili să identifice locul în care orice serie particulară a fost eliberată și persoana calificată care a fost responsabilă de certificarea acelei serii.

14. PC care certifică o serie de produs finit înainte de eliberare poate face acest lucru pe baza propriilor cunoștințe privind toate facilitățile și procedurile folosite, a experienței persoanelor implicate și a sistemului calității în cadrul căruia operează acestea. Alternativ, PC se poate baza pe confirmarea de către una sau mai multe Persoane Calificate a conformității diferitor etape intermediare de fabricație din cadrul sistemului calității acceptat. Această confirmare de către o altă PC trebuie să fie documentată și trebuie să identifice clar aspectele care au fost confirmate. Trebuie să existe un acord scris care să definească aceste prevederi sistematice.

15. Acordul menționat mai sus este necesar ori de câte ori o PC dorește să se bazeze pe confirmarea altei PC. Acordul trebuie să fie în conformitate cu Partea I, Capitolul VIII al acestui Ghid. PC care certifică seria de produs finit trebuie să se asigure că prevederile acordului sunt verificate. Forma acestui acord trebuie să fie adecvată relației dintre părți; de exemplu o procedură standard de operare în cadrul unei companii și un contract oficial între companii diferite chiar dacă acestea fac parte din același grup.

16. Acordul trebuie să includă obligația furnizorului unui produs vrac sau intermediar de a anunța beneficiarul/beneficiarii asupra oricăror deviații, rezultate în afara specificațiilor, neconformități privind BPF, investigații, reclamații, sau alte probleme care trebuie luate în considerație de către PC care este responsabilă cu certificarea seriei de produs finit.

17. Atunci când pentru înregistrarea certificării și pentru eliberarea seriei se folosește un sistem computerizat, trebuie ținut cont de Anexa 9 al prezentului Ghid.

18. Certificarea unei serii de produs finit în ceea ce privește conformitatea cu un certificat de înregistrare relevantă de către o persoană calificată din Republica Moldova nu trebuie să se repete dacă această serie rămîne în Republica Moldova.

19. Indiferent de acordurile existente privind certificarea și eliberarea seriilor, trebuie întotdeauna

să fie posibilă identificarea și retragerea fără întârzieri a tuturor produselor care pot deveni periculoase printr-o neconformitate de calitate a seriei.

Secțiunea 6. Testarea seriei și eliberarea medicamentelor fabricate în Republica Moldova

20. Toată fabricația se face într-un singur loc autorizat

Atunci când toată fabricația și controlul se desfășoară într-un singur loc, efectuarea anumitor verificări și controale poate fi delegată altora, dar PC din acel loc care certifică seria de produs finit trebuie în mod normal să aibă responsabilitatea aceasta în cadrul unui sistem al calității definit. Alternativ, totuși PC poate lua în considerare confirmarea etapelor intermediare de către alte PC din acel loc, care sunt responsabile pentru acele etape.

21. Diferite etape de fabricație se desfășoară în locuri diferite din cadrul aceleiași companii

Atunci când diferite etape de fabricație a unei serii se desfășoară în locuri diferite din cadrul aceleiași companii (care pot face sau nu obiectul aceleiași autorizații de fabricație), o PC trebuie să fie responsabilă pentru fiecare etapă. Certificarea seriei de produs finit trebuie făcută de o PC a deținătorului autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei pe piață, care își poate asuma personal responsabilitatea pentru toate etapele sau poate lua în considerare confirmarea primelor etape de către PC responsabilă pentru acele etape.

22. Anumite etape intermediare sunt contractate unei companii diferite

Una sau mai multe etape de fabricație și control pot fi contractate unui deținător de autorizație de fabricație într-o altă companie. O PC a beneficiarului poate lua în considerare confirmarea etapelor relevante de către o PC a executorului, dar este responsabilă să se asigure că această activitate se efectuează conform termenilor contractului scris. Seria de produs finit trebuie certificată de o PC a deținătorului autorizației de fabricație responsabil cu eliberarea seriei pe piață.

23. Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unui singur Certificat de înregistrare.

1) O alternativă este ca o PC a deținătorului autorizației de fabricație a seriei de produs vrac să certifice toate seriile de produs finit înainte de eliberarea lor pe piață. Făcând acest lucru, poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea obținerii produselor finite de către PC de la locul de obținere a acestora.

2) O altă alternativă este ca certificarea fiecărei serii de produs finit înainte de eliberarea pe piață să fie efectuată de o PC a fabricantului care a efectuat operația finală de obținere a produsului finit. Făcând acest lucru, PC, poate fie să-și asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o PC a fabricantului seriei vrac.

3) În toate situațiile de obținere a produselor finite în locuri diferite sub un singur certificat de înregistrare, trebuie să existe o persoană, în mod normal PC a fabricantului seriei de produs vrac, care are toată responsabilitatea pentru toate seriile de produs finit eliberate, derivate dintr-o serie de produs vrac. Sarcina acestei persoane este să se informeze asupra tuturor problemelor de calitate raportate pentru oricare din seriile de produs finit și să coordoneze orice acțiuni necesare ivite ca urmare a unor probleme legate de seria de produs vrac. Deoarece numerele de serie ale produsului vrac și ale produsului finit nu sunt în mod necesar aceleași, trebuie să existe o legătură documentată între cele două numere astfel încât să se poată stabili istoricul lor.

24. Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unor Certificate de înregistrare diferite. Acest lucru se poate întâmpla de exemplu atunci când o organizație multinațională deține Certificate de înregistrare naționale pentru un produs în mai multe state sau când un fabricant de generice achiziționează produse vrac pe care le ambalează și eliberează pentru vânzare sub Certificatul de înregistrare propriu.

1) O PC a fabricantului care face ambalarea și care certifică seria de produs finit poate, fie să-și asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o PC a fabricantului de produs vrac.

2) Orice problemă identificată în oricare din seriile de produs finit care ar fi putut să apară în seria de produs vrac trebuie comunicată PC responsabile pentru confirmarea seriei de produs vrac, care trebuie să ia toate măsurile necesare referitoare la toate seriile de produs finit fabricate din seria de produs vrac suspectată. Această prevedere trebuie definită într-un acord scris.

25. O serie de produs finit este achiziționată și eliberată pe piață de către un deținător de autorizație de fabricație în acord cu propriul său Certificat de înregistrare. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu, atunci când o companie care furnizează produse generice și deține un Certificat de înregistrare pentru produsele fabricate de altă companie, achiziționează produse finite care nu au fost certificate conform propriului Certificat de înregistrare și le eliberează sub propria sa autorizația de fabricație în acord cu propriul Certificat de înregistrare. În această situație o PC a cumpărătorului trebuie să certifice seria de produs finit înainte de eliberare. Făcând acest lucru poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de către o PC a vânzătorului fabricant.

26. Laboratorul de control al calității și locul de fabricație dețin autorizații de fabricație diferite

O PC care certifică o serie de produs finit poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru testarea de laborator, fie să ia în considerare confirmarea de către o altă PC a testelor și rezultatelor. Nu este necesar ca celălalt laborator și persoana calificată să fie în același stat cu deținătorul de autorizație de fabricație care eliberează seria. În absența unei astfel de confirmări, persoana calificată trebuie să dețină cunoștințe solide referitoare la controlul de laborator și la procedurile relevante ale produsului finit pe care îl certifică. În absența unei astfel de confirmări, PC trebuie să dețină cunoștințe solide referitoare la controlul de laborator și procedurile sale relevante pentru produsul finit pe care îl certifică.

Secțiunea 7. Testarea și eliberarea seriei medicamentelor importate

27. Generalități

1) Importul produselor finite trebuie efectuat de către un importator așa cum este definit în glosarul prezentei anexe.

2) Fiecare serie de produs finit importată trebuie să fie certificată de o persoană calificată a importatorului înainte de eliberarea pentru vânzare în Republica Moldova.

3) Probe din fiecare serie de produs trebuie să fie testate în Republica Moldova înainte de certificarea seriei de produs finit de către o persoană calificată, cu excepția cazurilor când un acord de recunoaștere mutuală între Republica Moldova și cealaltă țară (de văzut secț. 8 al prezentei anexe) este operațional.

4) Indrumările din prezenta secțiune trebuie de asemenea să se aplice unde este cazul și importului produselor parțial fabricate.

28. O serie întreagă sau o parte a unei serii dintr-un medicament este importată

Seria întreagă sau partea din serie trebuie să fie certificată de o persoană calificată a importatorului înainte de eliberare. Această persoană calificată poate lua în considerare confirmarea verificării, prelevării sau testării seriei importate de către o persoană calificată a altui deținător de autorizație de fabricație (de ex. din CE/SEE).

29. O parte a seriei de produs finit este importată după ce o altă parte a aceleiași serii a fost importată anterior la același sau într-un loc diferit.

1) O persoană calificată a importatorului care primește o parte ulterioară a seriei poate lua în considerare testarea și certificarea de către o persoană calificată care a eliberat prima parte a seriei. În această situație, persoana calificată trebuie să se asigure, cu dovezi, că cele două părți provin într-adevăr din aceeași serie, că cea de-a doua parte a fost transportată în aceleași condiții cu prima și că probele care au fost testate sunt reprezentative pentru întreaga serie.

2) Condițiile de la subpunctul 1) sunt cel mai probabil întâlnite atunci când fabricantul dintr-o altă țară și importatorul/importatorii din Republica Moldova aparțin aceleiași organizații care operează în cadrul unui sistem de asigurare a calității al corporației. Dacă persoana calificată nu poate asigura respectarea condițiilor de la subpunctul 1), fiecare parte a seriei trebuie tratată ca o serie separată.

3) Când sunt eliberate părți diferite ale unei serii pe baza unui certificat de înregistrare, o persoană, în mod normal persoana calificată a importatorului primei părți a seriei, trebuie să-și asume întreaga responsabilitate de a asigura că sunt păstrate înregistrări referitoare la importul tuturor părților din acea serie și că distribuția tuturor părților seriei poate fi urmărită în Republica Moldova. Persoana calificată trebuie să cunoască orice probleme de calitate raportate în legătură cu orice parte a seriei și trebuie să coordoneze orice acțiuni necesare referitoare la aceste probleme și la rezolvarea lor.

Acest aspect trebuie reglementat printr-un acord scris între toți importatorii implicați.

30. Locul de prelevare pentru testare este în Republica Moldova.

1) Probele trebuie să fie reprezentative pentru serie și trebuie să fie testate în Republica Moldova. Pentru a reprezenta seria, este de preferat ca prelevarea să fie făcută în timpul procesării din țara locului de fabricație. De exemplu, probe pentru testarea sterilității pot fi prelevate cel mai bine în timpul operației de umplere. Totuși pentru a reprezenta o serie după depozitare și transport, trebuie luate unele probe și după primirea seriei în Republica Moldova.

2) Atunci când orice probe se prelevează în altă țară, acestea trebuie să fie transmise în aceleași condiții ca și seria pe care o reprezintă, sau, dacă sunt transmise separat, trebuie să se demonstreze că probele sunt încă reprezentative pentru serie, de exemplu prin definirea și monitorizarea condițiilor de depozitare și transport. Atunci când persoana calificată dorește să se bazeze pe testarea probelor prelevate în altă țară, acest lucru trebuie justificat pe baze tehnice.

Secțiunea 8. Testarea seriei și eliberarea medicamentelor importate dintr-o țară terță cu care Republica Moldova are un acord de recunoaștere mutuală (ARM)

31. Cu excepția cazului în care se specifică în acord, un ARM nu anulează cerința ca o persoană calificată din Republica Moldova să certifice a serie înainte de eliberarea sa spre vânzare sau distribuție în Republica Moldova. Totuși, în funcție de detaliile particulare ale aceluiași acord, persoana calificată a importatorului se poate baza pe confirmarea fabricantului că seria a fost produsă și testată în acord cu certificatul său de înregistrare și cu BPF din țara terță, nemaifiind necesară

repetarea testării. Persoana calificată poate certifica seria pentru eliberare atunci când este mulțumit cu această confirmare și când seria a fost transportată în condițiile cerute și a fost recepționată și depozitată în Republica Moldova de către un importator așa cum este definit în sect. 9 al prezentei anexe.

32. Alte proceduri, inclusiv cele pentru recepția și certificare a unor părți diferite de serie la momente diferite și/sau la locuri diferite, trebuie să fie la fel cu cele descrise în sect. 7 al prezentei anexe.

Secțiunea 9. Sarcinile de rutină ale Persoanei Calificate

33. Înainte de certificarea unei serii în vederea eliberării, PC trebuie să se asigure, ținând cont de îndrumările anterioare, ca următoarele cerințe au fost întrunite:

- 1) seria și fabricația sa sunt în conformitate cu prevederile Certificatului de înregistrare (inclusiv autorizația necesară pentru import unde este cazul);
- 2) fabricația s-a efectuat în acord cu BPF sau, în cazul unei serii importate dintr-un alt stat, în acord cu GMP echivalente cu cele din Republica Moldova.
- 3) principalele procese de fabricație și de testare au fost validate; s-au luat în considerare condițiile actuale de fabricație și înregistrările fabricației;
- 4) orice deviații și schimbările planificate în fabricație sau controlul calității au fost autorizate de persoane responsabile în acord cu un sistem definit. Orice schimbări care necesită variații ale Certificatului de înregistrare sau autorizației de fabricație au fost anunțate și autorizate de autoritatea competentă;
- 5) toate verificările și testările necesare au fost efectuate, incluzând orice prelevări, inspecție, teste și verificări suplimentare inițiate din cauza deviațiilor sau schimbărilor planificate;
- 6) toată documentația de fabricație și control necesară a fost completată și aprobată de persoanele autorizate pentru acest scop;
- 7) toate auditurile au fost efectuate conform sistemului de asigurare a calității;
- 8) în plus, PC trebuie să țină seama și de alți factori pe care îi cunoaște și care sunt relevanți pentru calitatea seriei.

34. O PC care confirmă respectarea unei etape intermediare de fabricație, așa cum se descrie în pct. 14 din prezenta anexă, are aceleași obligații ca cele menționate mai sus referitor la acea etapă, cu excepția cazului în care există alte prevederi în acordul dintre Persoanele Calificate.

35. O PC trebuie să fie la curent cu toate noutățile privind progresul tehnic și științific și cu schimbările în managementul calității relevante pentru produsele pe care trebuie să le certifice.

36. Dacă o PC este desemnată să certifice o serie dintr-un produs cu care nu este familiarizată, de exemplu deoarece fabricantul pentru care lucrează introduce o nouă gamă de produse sau deoarece începe să lucreze pentru un alt fabricant, trebuie mai întâi să se asigure că are cunoștințele și experiența relevante pentru a îndeplini această sarcină.

În acest caz, PC trebuie să informeze autoritatea competentă despre schimbările efectuate, pentru a se evalua necesitatea actualizării Autorizației de fabricație.

la Ghidul privind
buna practică de fabricație a
medicamentelor (GMP) de uz uman

ELIBERAREA PARAMETRICĂ

Secțiunea 1. Noțiuni generale

1. Mai jos sunt definite noțiunile ce se referă la eliberarea parametrică care nu sunt definite în alte părți ale Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

1) Eliberarea parametrică (parametric release): un sistem de eliberare care oferă siguranța că produsul este de calitate intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică.

2) Sistem de asigurare a sterilității (sterility assurance system): suma totală a măsurilor luate pentru a asigura sterilitatea produselor. Pentru produsele sterilizate în recipient final acestea includ în general următoarele etape:

a) proiectarea produsului;

b) cunoașterea și, dacă este posibil, controlul contaminării microbiologice a materiilor prime și a adjuvanților (de exemplu gaze și lubrifianți);

c) controlul contaminării procesului de fabricație pentru a evita pătrunderea și multiplicarea microorganismelor în produs. Aceasta se realizează de obicei prin curățarea și igienizarea suprafețelor de contact cu produsul, prin prevenirea contaminării purtate de aer prin manipulare în camere curate, prin includerea limitelor de timp pentru controlul procesului și, dacă este aplicabil, prin etape de filtrare;

d) prevenirea intersectării dintre fluxurile de produse sterile și ne-sterile;

e) menținerea integrității produsului;

f) procesul de sterilizare;

g) ansamblul sistemului calității care conține sistemul de asigurare a sterilității, de exemplu controlul schimbării, instruire, proceduri scrise, verificări ale eliberării, întreținere preventivă planificată, modul de analiză al eșecului, prevenirea erorii umane, validarea, calibrarea, etc.

Secțiunea 2. Principiu

2. Definiția eliberării parametrice, utilizată în prezenta anexă, se bazează pe cea propusă de Organizația Europeană pentru Calitate (European Organization for Quality): „Un sistem de eliberare care conferă siguranța că produsul este de calitate intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică”.

3. Eliberarea parametrică trebuie să se conformeze cerințelor de bază ale Ghidului, anexelor aplicabile și următoarelor linii directoare.

Secțiunea 3. Eliberarea parametrică

4. Este recunoscut faptul că un set cuprinzător de teste și controale în proces poate furniza o siguranță mai mare că produsul finit îndeplinește specificația, decât testarea produsului finit.
5. Eliberarea parametrică poate fi autorizată pentru anumiți parametri specifici ca o metodă alternativă la testarea de rutină a produselor finite. Autorizarea pentru eliberarea parametrică trebuie acordată, refuzată sau retrasă în comun de către cei responsabili cu evaluarea produselor și inspectorii BPF.

Secțiunea 4. Eliberarea parametrică pentru medicamente sterile

6. Această secțiune se referă numai la eliberarea parametrică care implică eliberarea de rutină a produselor finite fără efectuarea unui test de sterilitate. Eliminarea testului de sterilitate este valabilă numai prin demonstrarea cu succes a faptului că au fost îndeplinite condiții de sterilizare predeterminate, validate.
7. Un test de sterilitate oferă numai prilejul detectării unui eșec major al sistemului de asigurare a sterilității provocat de limitările statistice ale metodei.
8. Eliberarea parametrică poate fi autorizată dacă datele care demonstrează procesarea corectă a seriei furnizează suficientă siguranță prin ele însele că procesul proiectat și validat să asigure sterilitatea produsului a fost realizat.
9. În prezent, eliberarea parametrică poate fi aprobată numai pentru produse sterilizate în recipientul final.
10. Metodele de sterilizare care utilizează abur, căldură uscată și radiații ionizante, în acord cu cerințele Farmacopeii Europene, vor fi luate în considerație pentru eliberarea parametrică.
11. Este puțin probabil ca un produs complet nou să fie considerat corespunzător pentru eliberarea parametrică deoarece o perioadă cu rezultate satisfăcătoare ale testului de sterilitate va fi parte a criteriilor de acceptabilitate. Pot exista cazuri în care un produs nou este numai o variație minoră, din punct de vedere al asigurării sterilității și pot fi considerate ca relevante date existente ale testului de sterilitate pentru alte produse.
12. Trebuie realizată o analiză a riscului sistemului de asigurare a sterilității, orientată pe o evaluare a eliberării produselor nesterilizate.
13. Fabricantul trebuie să aibă un istoric al conformității cu BPF.
14. Istoria non-sterilității produselor și al rezultatelor testelor de sterilitate realizate pe produsul în cauză, împreună cu produse procesate prin același sistem de asigurare a sterilității sau unul similar trebuie luate în considerare când se evaluează conformitatea cu BPF.
15. Un inginer calificat, cu experiență în asigurarea sterilității și un microbiolog calificat trebuie în mod normal să fie prezenți la locul de producție și sterilizare.
16. Proiectarea și validarea inițială a produsului trebuie să asigure că integritatea poate fi menținută în toate condițiile relevante.
17. Sistemul de control al schimbării trebuie să ceară analiza schimbării de către personalul de asigurare a sterilizării.

18. Trebuie să existe un sistem pentru a controla contaminarea microbiologică a produsului înainte de sterilizare.
19. Nu trebuie să existe nici o posibilitate de amestecări între produsele sterilizate și cele nesterilizate. Barierele fizice sau sistemele electronice validate pot furniza o astfel de siguranță.
20. Înregistrările sterilizării trebuie verificate în ceea ce privește conformitatea cu specificația, de cel puțin două sisteme independente. Aceste sisteme pot fi constituite din două persoane sau dintr-un sistem computerizat validat și o persoană.
21. Următoarele aspecte adiționale trebuie confirmate înainte de eliberarea fiecărei serii de produs:
- 1) toate întreținerile planificate și verificările de rutină au fost finalizate în sterilizatorul utilizat;
 - 2) toate reparațiile și modificările au fost aprobate de către inginerul de asigurare a sterilității și de către microbiolog;
 - 3) toate instrumentele au fost calibrate;
 - 4) sterilizatorul are o validare la zi pentru încărcătura de produs procesată.
22. După ce eliberarea parametrică a fost acordată, deciziile de eliberare sau respingere a unei serii trebuie să se bazeze pe specificațiile aprobate. Neconformitatea cu specificația pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de un test de sterilitate acceptabil.

Anexa 16

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

PROBE DE REFERINȚĂ ȘI CONTRAPROBE

Secțiunea 1. Scop

1. Prezenta anexă la Ghid oferă îndrumări referitor la prelevarea și păstrarea probelor de referință de materii prime, materiale de ambalare sau produse finite și de contraprobe de produs finit.
2. Cerințe specifice pentru medicamentele pentru investigație clinică sunt prevăzute în Anexa 11 a Ghidului.
3. Această anexă conține, de asemenea, orientări privind prelevarea de contraprobe pentru medicamente din import paralel/distribuție paralelă.

Secțiunea 2. Principiu

4. Probele se păstrează în două scopuri: în primul rând, pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și, în al doilea rând, pentru a furniza o mostră din produsul finit. Probele se pot încadra astfel în 2 categorii:
 - 1) Probă de referință (reference sample): o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această

necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

2) Contraprobă (retention sample): o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective. Pot exista circumstanțe excepționale, când această cerință poate fi îndeplinită fără păstrarea de probe duble, de exemplu atunci când cantități mici dintr-o serie sunt ambalate pentru piețe diferite sau când se fabrică medicamente foarte scumpe.

3) Pentru produsele finite, în multe cazuri probele de referință și contraprobele vor fi prezentate în mod identic cu unitatea ambalată complet. În asemenea situații, probele de referință și contraprobele pot fi considerate a fi interschimbabile.

5. Este necesar ca fabricantul, importatorul sau locul de eliberare a seriei, așa cum se precizează în secțiunile 7 și 8, să păstreze probe de referință și/sau contraprobe din fiecare serie de produs finit și fabricantul să păstreze o probă de referință dintr-o serie de materie primă (cu unele excepții - de văzut punctul 9 a prezentei anexe) și/sau de produs intermediar. Fiecare loc de ambalare trebuie să păstreze probe de referință din fiecare serie de materiale de ambalare primară și materiale de ambalare inscripționate. Materialele inscripționate care sunt disponibile ca parte componentă a contraprobei și/sau probei de referință a produsului finit pot fi acceptate.

6. Probele de referință și/sau contraprobele servesc ca înregistrare a seriei de produs finit sau materie primă și pot fi evaluate în cazul, de exemplu, al unei reclamații privind calitatea unei forme dozate, al unei probleme referitoare la conformitatea cu certificatul de înregistrare, al unei probleme privind etichetarea/ambalarea sau al unui raport de farmacovigilență.

7. Înregistrări privind trasabilitatea probelor trebuie păstrate și puse la dispoziția autorității competente pentru verificare.

Secțiunea 3. Durata de păstrare

8. Probele de referință și contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie păstrate cel puțin un an după data de expirare. Proba de referință trebuie păstrată în ambalajul său primar sau în ambalaj compus din același material ca recipientul primar în care produsul este pus pe piață.

9. Probele de materii prime (altele decât solvenții, gazele sau apa folosită în procesul de fabricație) trebuie păstrate cel puțin doi ani după data de eliberare a produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada de stabilitate a materialului, așa cum este indicată în specificația acestui material, este mai scurtă. Materialele de ambalare trebuie păstrate pe perioada de valabilitate a produsului finit respective.

Secțiunea 4. Cantitatea probelor de referință și a contraprobelor

10. Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite efectuarea, în cel puțin două ocazii, a controalelor analitice complete ale seriei, în conformitate cu dosarul pentru autorizare care a fost evaluat și aprobat de către autoritatea/autoritățile competente relevante. În cazul în care acest lucru este necesar, trebuie folosite ambalaje nedeschise atunci când se efectuează fiecare set de controale analitice. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.

11. Dacă este cazul, trebuie urmate cerințele naționale referitoare la mărimea probelor de referință și dacă este necesar, a contraprobelor.

12. Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria de materie primă, produs intermediar sau produs finit din care sunt luate. Alte probe pot fi luate, de asemenea, pentru a monitoriza cea mai dificilă parte a unui proces (de ex. începutul sau sfârșitul unui proces). În cazul în care o serie este ambalată în două sau mai multe operații de ambalare distincte, cel puțin o contraprobă trebuie luată din fiecare operație de ambalare individuală. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.

13. Trebuie să se asigure că toate materialele și echipamentele analitice necesare sunt încă disponibile, sau pot fi ușor obținute, pentru a efectua toate testele din specificație un an după data de expirare a ultimei serii fabricate.

Secțiunea 5. Condiții de depozitare

14. Depozitarea probelor de referință ale produselor finite și ale substanțelor active trebuie făcută în acord cu Ghidul privind Declararea condițiilor de depozitare a medicamentelor și substanțelor active.

15. Condițiile de depozitare trebuie să fie în acord cu certificatul de înregistrare (de ex. depozitare în frigider când este relevant).

Secțiunea 6. Acorduri scrise

16. Atunci când deținătorul certificatului de înregistrare nu este aceeași entitate legală cu locul/locurile responsabil/responsabile de eliberarea seriei în Republica Moldova, responsabilitatea pentru luarea și păstrarea probelor de referință/contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între cele 2 părți, în conformitate cu prevederile Părții I, Capitolului VIII al Ghidului de BPF. Aceasta se aplică, de asemenea, atunci când orice activitate de fabricație sau eliberare a seriei se efectuează într-un alt loc față de cel care are întreaga responsabilitate a seriei pe piața farmaceutică a Republicii Moldova, iar înțelegerile dintre diferitele locuri pentru luarea și păstrarea de probe de referință și contraprobe trebuie definite într-un acord scris.

17. Persoana calificată care certifică o serie în vederea comercializării trebuie să se asigure că toate probele de referință și contraprobele relevante sunt disponibile în orice moment. Când este necesar, prevederile pentru un astfel de acces trebuie definite într-un acord scris.

18. Atunci când mai mult de un loc de fabricație este implicat în fabricația produsului finit, existența acordurilor scrise este esențială pentru a controla luarea și localizarea probelor de referință și contraprobelor.

Secțiunea 7. Probe de referință - aspecte generale

19. Probele de referință sunt destinate analizelor și, deci, trebuie să fie în mod convenabil disponibile pentru un laborator cu metodologie validată. Pentru materiile prime folosite la fabricația medicamentelor în Republica Moldova, acesta este locul original de fabricație a produsului finit. Pentru produsele finite fabricate în Republica Moldova, acesta este locul original de fabricație.

20. Pentru produsele finite fabricate de un fabricant dintr-o altă țară:

1) Atunci când există un ARM (Mutual Recognition Agreement - MRA) operațional, probele de referință pot fi luate și depozitate la locul de fabricație. Acest lucru trebuie inclus într-un acord scris

(aşa cum se face referire în secțiunea 6 de mai sus) între importator/locul de eliberare a seriei și fabricantul situat în afara Republicii Moldova.

2) Atunci când nu există un ARM operațional, probele de referință de medicament finit trebuie luate și depozitate la un fabricant autorizat localizat în Republica Moldova. Aceste probe trebuie luate în conformitate cu un acord scris între toate părțile implicate. Probele trebuie, să fie depozitate în locația unde s-a efectuat testarea importului.

3) Probe de referință pentru materii prime și materiale de ambalare trebuie păstrate la locul de fabricație original unde au fost folosite la fabricarea medicamentului.

Secțiunea 8. Contraprobe - aspecte generale

21. O contraprobă trebuie să reprezinte o serie de produs finit așa cum este distribuită în Republica Moldova și poate fi necesar să fie examinată pentru a confirma caracteristici ne-tehnice privind conformitatea cu certificatul de înregistrare sau cu legislația Republicii Moldova. În consecință, contraprobele trebuie în toate situațiile să se găsească în Republica Moldova. Este de preferat ca acestea să fie depozitate la locul unde persoana calificată care a certificat seria de produs finit este situată.

22. În acord cu punctul 21 al prezentei secțiuni, atunci când există un ARM operațional și probele de referință sunt păstrate la un fabricant dintr-o altă țară (vezi punctul 20, subpunctul 2)), contraprobe separate trebuie păstrate în Republica Moldova.

23. Contraprobele trebuie depozitate în localurile unui fabricant autorizat pentru a fi ușor accesibile autorității competente.

24. Atunci când mai mult de un loc de fabricație din Republica Moldova este implicat în fabricația/importul/ambalarea/testarea/eliberarea seriei, responsabilitatea pentru luarea și depozitarea contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între părțile implicate, în funcție de fiecare produs.

Secțiunea 9. Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel

25. Atunci când ambalajul secundar nu este deschis, numai materialul de ambalare folosit trebuie păstrat, deoarece riscul de amestecare a produselor nu există sau este foarte mic.

26. Atunci când ambalajul secundar este deschis, de exemplu pentru a înlocui cutia sau prospectul (instrucțiunea pentru administrare) cu informații pentru pacient, trebuie luată o contraprobă de produs pentru fiecare operație de ambalare, deoarece există un risc de amestecare a produsului în timpul procesului respectiv. Este important să se poată identifica ușor responsabilul în cazul unei amestecări (fabricantul original sau ambalatorul importului paralel), deoarece acest lucru va influența extinderea oricărei retrageri ulterioare.

Secțiunea 10. Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului

27. Atunci când un fabricant se închide și autorizația de fabricație a acestuia este returnată, revocată, sau când încetează să mai existe, este posibil ca multe serii neexpirate de medicamente fabricate de acel fabricant să rămână pe piață. Pentru ca aceste serii să rămână pe piață, fabricantul trebuie să aibă acorduri detaliate pentru transferul probelor de referință și al contraprobelor (și a documentației BPF relevante) către un loc de depozitare autorizat. Fabricantul trebuie să dovedească autorității competente că acordurile privind depozitarea sunt mulțumitoare și că probele

pot, dacă este cazul, să fie ușor accesibile și analizate.

28. Dacă nu poate să facă toate acordurile necesare, fabricantul poate delega aceasta unui alt fabricant. Deținătorul certificatului de înregistrare este responsabil de această delegare și de furnizarea tuturor informațiilor necesare autorității competente. În plus, deținătorul certificatului de înregistrare trebuie, în conexiune cu conformitatea acordurilor propuse pentru depozitarea probelor de referință și a contraprobelor, să se consulte cu autoritatea competentă în cazul când orice serie încă neexpirată a fost pusă pe piață.

29. Aceste cerințe se aplică, de asemenea, și în eventualitatea închiderii unui fabricant localizat în afara Republicii Moldova. În asemenea situații, importatorul are, în particular, responsabilitatea să se asigure că există acorduri mulțumitoare și că autoritatea/autoritățile competente este/sunt consultată/consultate.

Anexa 17

la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

MANAGEMENTUL RISCULUI ÎN DOMENIUL CALITĂȚII

Secțiunea 1. Domeniu de aplicare

1. Prezenta anexă la Ghid corespunde ghidului ICH Q9 referitor la Managementul Riscului în domeniul calității. Acesta oferă îndrumare pentru realizarea unei abordări sistematice a managementului riscului în domeniul calității și facilitează respectarea BPF și a altor cerințe de calitate.

2. În mod obișnuit, termenul de risc se definește ca o combinație între probabilitatea apariției unui fenomen nociv și gravitatea acestuia. Cu toate acestea, realizarea unei înțelegeri comune a aplicării conceptului de management al riscului între diferitele părți interesate este dificilă, deoarece fiecare parte interesată percepe posibilitatea apariției altor aspecte nocive, percepe altfel probabilitatea de apariție a fiecărui fenomen nociv și poate atribui gravități diferite fiecărui astfel de fenomen nociv.

3. Fabricarea și utilizarea unui medicament, inclusiv a componentelor acestuia, implică în mod inevitabil un anumit grad de risc. Riscul cu care se confruntă calitatea acestuia este doar una dintre componentele riscului global. Este important de înțeles că, în cazul medicamentului, calitatea acestuia trebuie menținută pe toată durata sa de viață, astfel încât caracteristicile importante pentru calitatea acestuia să nu difere de cele utilizate în studiile clinice. O abordare eficientă de management al riscului în domeniul calității poate asigura ulterior calitatea superioară a medicamentului pentru pacient, prin asigurarea de mijloace proactive de identificare și control al problemelor de calitate care pot apărea în timpul dezvoltării și fabricației. În plus, utilizarea managementului riscului în domeniul calității poate îmbunătăți procesul de luare a deciziilor în cazul apariției problemelor de calitate. Un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea de decizii precum și îmbunătăți calitatea acestora, poate spori încrederea autorităților de reglementare în capacitatea companiei de soluționare a riscurilor potențiale și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere din partea autorității de reglementare.

4. Acest Ghid prezintă principii și exemple de instrumente de management al riscului în domeniul calității, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calității în domeniul farmaceutic. Astfel de

aspecte includ dezvoltarea, fabricația, distribuția și procesele de inspecție și depunere spre evaluare/evaluare pe toată durata de viață a unei substanțe, medicament, produs biologic și produs obținut prin biotehnologie (inclusiv utilizarea de materii prime, solvenți, excipienți, materiale de ambalare și etichetare pentru medicamente, produse biologice și produse obținute prin biotehnologie).

Secțiunea 2. Noțiuni generale

5. Mai jos sunt definite noțiunile ce se referă la managementul riscului în domeniul calității care nu sunt definite în partea I al Ghidului curent, dar care sunt utilizate în prezenta Anexă.

- 1) Acceptarea riscului (risk acceptance): decizia de a accepta riscul (ISO Guide 73);
- 2) Analiza riscului (risk analysis): aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate;
- 3) Caracter depistabil (detectability): capacitatea de a descoperi sau determina existența, prezența sau realitatea unui pericol;
- 4) Cerințe (requirements): necesitățile implicite sau explicite sau așteptările pacienților sau ale reprezentanților acestora (de ex. profesioniști din domeniul sănătății, autorități de reglementare). În acest document, termenul de „cerință” se referă nu numai la cele statutare, legislative sau de reglementare dar și la necesități și așteptări;
- 5) Ciclul de viață al medicamentului (product lifecycle): toate fazele din viața unui medicament, de la dezvoltarea inițială, trecând prin punerea pe piață și pînă la încetarea existenței medicamentului;
- 6) Comunicarea riscului (risk communication): împărtășirea informației referitoare la risc și management al riscului între decident și alte părți interesate;
- 7) Controlul riscului (risk control): acțiuni de implementare a deciziilor de management a riscului (ISO Guide 73);
- 8) Decident/Decidenți (decision maker(s)): persoană/persoane care dispune/dispun de competență și autoritate pentru luarea de decizii corecte și la timp în domeniul managementului riscului
- 9) Estimarea riscului (risk assessment): un proces sistematic de organizare a informației pentru a sprijini luarea deciziei de risc în cadrul procesului de management al riscului. Constă în identificarea pericolelor și analiza și evaluarea riscurilor asociate cu expunerea la aceste pericole.
- 10) Evaluarea riscului (risk evaluation): compararea riscului estimat cu criteriile de risc date prin intermediul unei scale cantitative sau calitative pentru determinarea importanței riscului;
- 11) Fenomen nociv (harm): deteriorarea sănătății, inclusiv cea determinată de pierderea calității sau disponibilității medicamentului;
- 12) Gravitate (severity): o măsură a consecințelor posibile ale pericolului;
- 13) Identificarea riscului (risk identification): utilizarea sistematică a informației pentru identificarea surselor potențiale de fenomene nocive (pericole) referitoare aspectul de risc în sine sau la descrierea acestuia;
- 14) Managementul riscului (risk management): aplicarea sistematică a politicilor, procedurilor și practicilor de management al riscului pentru sarcinile de estimare, control, comunicare și re-

examinare a riscului;

15) Managementul riscului în domeniul calității (quality risk management): un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și re-examinare a riscurilor cu privire la calitatea medicamentului pe parcursul ciclului său de viață;

16) Parte interesată (stakeholder): orice individ, grup sau organizație care pot influența, suferi influența sau se pot percepe ei însuși ca fiind afectați de risc. Decidenții pot fi și părți interesate. În scopul acestui Ghid, principalele părți interesate sunt pacienții, profesioniștii din domeniul sănătății, autoritățile de reglementare și industria;

17) Pericol (hazard): potențiala sursă a aspectului nociv (ISO/IEC Guide 51);

18) Reducerea riscului (risk reduction): acțiunile întreprinse pentru reducerea probabilității de apariție a fenomenului nociv și gravitatea acestuia;

19) Re-examinarea riscului (risk review): re-examinarea sau monitorizarea rezultatelor procesului de management al riscului luând în calcul (dacă este cazul) noi cunoștințe și experiențe privitoare la risc;

20) Risc (risk): combinația dintre probabilitatea de apariție a fenomenului nociv și gravitatea acestuia (ISO/IEC Guide 51);

21) Sistem de calitate (quality system): suma tuturor aspectelor unui sistem care implementează politica de calitate și asigură realizarea obiectivelor calității;

22) Tendință (trend): un termen statistic care se referă la direcția sau frecvența de modificare a variabilei/variabilelor.

Secțiunea 3. Principiile Managementului riscului în domeniul calității

5. Următoarele sunt două dintre principiile fundamentale ale managementului riscului în domeniul calității:

1) evaluarea riscului în domeniul calității trebuie să se bazeze pe cunoaștere științifică și să se raporteze în final la protecția pacientului; și

2) nivelul de efort, formalizare și documentare a procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc.

Secțiunea 4. Procesul general de management al riscului în domeniul calității

6. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și evaluare a riscurilor în domeniul calității medicamentului pe parcursul duratei de viață a acestuia. În diagrama de mai jos (Figura 1) se prezintă un model de management al riscului în domeniul calității, putându-se utiliza și alte modele. Accentul pus pe fiecare componentă din cadrul respectiv poate diferi de la caz la caz, dar un proces sigur are în vedere toate elementele și la un nivel de detaliu proporțional cu riscul specific.

Inițierea procesului de management al riscului în domeniul calității

Figura 1: Prezentare generală a unui proces tipic de management al riscului în domeniul calității

7. Diagrama de mai sus nu înfățișează și nodurile de decizie deoarece acestea se pot lua în orice punct al procesului. Exemple de astfel de decizii pot fi revenirea la pasul anterior și acumularea de informații suplimentare pentru ajustarea modelelor de risc sau chiar stoparea procesului de management al riscului pe baza informațiilor care susțin o astfel de decizie. Mențiunea „inacceptabil” din Figura 1 nu se referă numai la cerințe statutare, legislative sau de reglementare ci și la nevoia de revenire la procesul de măsurare a riscului.

8. Responsabilități

1) De obicei, dar nu invariabil, activitățile de management al riscului în domeniul calității se desfășoară în cadrul unor echipe multidisciplinare. Atunci când se formează echipele, acestea trebuie să includă experți din domeniile corespunzătoare (de ex. din departamentul pentru calitate, cel de dezvoltare, mecanică, de reglementare, operații de producție, vânzări și marketing, juridic, statistic și clinic) în afară de persoanele care cunosc procesul de management al riscului în domeniul calității.

2) Decidenții trebuie:

a) Să își asume responsabilitatea pentru coordonarea managementului riscului în domeniul calității transversal prin diferite funcțiuni și departamente ale organizației; și

b) Să se asigure de definirea, implementarea și evaluarea procesului de management al riscului în domeniul calității precum și de disponibilitatea resurselor adecvate.

9. Declanșarea procesului de management al riscului în domeniul calității.

1) Managementul riscului în domeniul calității trebuie să cuprindă procese sistematice proiectate în vederea coordonării, facilitării și îmbunătățirii calității științifice a deciziilor referitoare la risc. Printre etapele posibile ale demersului de inițiere și proiectare a unui proces de management al riscului în domeniul calității sunt următoarele:

a) definirea problemei și/sau a riscului, precum și formularea de ipoteze pertinente pentru identificarea potențialului de risc;

b) strângerea de informații de bază și/sau de date cu privire la potențialul pericol, risc sau impact asupra sănătății publice relevante pentru estimarea riscului;

c) identificarea unui lider și a resurselor necesare;

d) specificarea unor termene, a tipului de rezultate așteptate și a nivelului adecvat de luare a deciziilor pentru procesul de management al riscului.

10. Estimarea riscului

1) Estimarea riscului constă din identificarea pericolelor și analiza și evaluarea riscurilor asociate cu expunerea la aceste pericole (vezi definiția de mai sus).

2) Estimarea riscului în domeniul calității debutează cu descrierea unei probleme bine definite sau a unui aspect de risc. Dacă riscul este bine definit, este mai ușor de identificat un instrument adecvat de management al riscului (vezi exemplele secțiunii 5 din prezenta anexă) și tipurile de informații

necesare pentru abordarea problemei de risc. Următoarele trei întrebări fundamentale sunt adesea utile pentru definirea clară a riscului/riscurilor) în scopul estimării riscului:

a) Ce ar putea să nu se desfășoare cum trebuie?

b) Ce probabilitate există ca lucrurile să nu se desfășoare cum trebuie?

c) Care sunt consecințele (gravitatea)?

3) Identificarea riscului - constă din utilizarea sistematică a informațiilor pentru identificarea pericolelor care se pot atribui problemei de risc sau caracterizarea problemei. Informațiile pot include date istorice, analize teoretice, opinii informate și temeri ale părților interesate. Identificarea riscului se referă la întrebarea „Ce ar putea să nu se desfășoare cum trebuie?”, și include identificarea posibilelor consecințe. Aceasta constituie baza pentru următoarele etape ale procesului de management al riscului în domeniul calității.

4) Analiza riscului - înseamnă aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate, procesul calitativ sau cantitativ de stabilire a legăturii dintre probabilitatea apariției aspectului nociv și gravitatea acestuia. În cadrul anumitor instrumente de management al riscului, capacitatea de depistare a aspectelor nocive reprezintă și un factor de apreciere a riscului.

5) Evaluarea riscului - realizează o comparație între riscul identificat și analizat și unele criterii de risc date. Evaluarea riscului ia în considerare ponderea răspunsurilor la toate cele trei întrebări fundamentale.

6) Pentru o estimare eficientă a riscului, soliditatea setului de date este importantă deoarece determină calitatea rezultatului. Formularea ipotezelor și precizarea unor surse logice de incertitudine sporesc încrederea în rezultat și/sau ajută la identificarea limitărilor acestuia. Incertitudinea este rezultatul combinației dintre cunoașterea incompletă a unui proces și variabilitatea prevăzută sau neprevăzută a acestuia. Printre sursele tipice de incertitudine sunt lacunele cunoașterii științifice, ale științei farmaceutice și de înțelegere a procesului, sursele generatoare de inconveniente (de ex. modurile în care poate eșua un proces, sursele de variabilitate) și probabilitatea depistării problemelor.

7) Rezultatul estimării riscului este fie o apreciere cantitativă, fie o descriere calitativă a unui domeniu de risc. Atunci când riscul este exprimat cantitativ, se utilizează o probabilitate numerică. În mod alternativ, riscul poate fi exprimat folosind descriptori calitativi, precum „superior”, „mediu” sau „inferior”, care trebuie definiți cât se poate de detaliat. Cîteodată se utilizează o „scară de risc” pentru a defini în continuare descriptori de ierarhizare a riscului. În estimarea cantitativă a riscului, o estimare a riscului dezvăluie probabilitatea unei consecințe specifice, pornind de la un set de condiții generatoare de risc. Estimarea cantitativă a riscului este deci utilă pentru cîte o consecință luată separat. În mod alternativ, unele instrumente de management al riscului utilizează o măsură de risc relativ pentru combinarea mai multor nivele de gravitate și probabilitate și obținerea unei estimări generale a riscului relativ. Etapele intermediare din cadrul unui proces de ierarhizare pot uneori folosi estimarea cantitativă a riscului.

11. Controlul riscului

1) Controlul riscului constă în luarea deciziilor în vederea reducerii și/sau acceptării riscurilor. Scopul controlului riscului este de a reduce riscul la un nivel acceptabil. Pentru a înțelege nivelul optim de control al riscului, decidenții pot utiliza procese diferite, printre care și analiza beneficiu-cost.

2) Controlul riscului s-ar putea concentra pe următoarele întrebări:

- a) Riscul se situează deasupra unui nivel acceptabil?
- b) Ce se poate face pentru reducerea sau eliminarea riscurilor?
- c) Care este echilibrul corespunzător între beneficii, riscuri și resurse?
- d) Controlul riscurilor identificate generează noi riscuri?

3) Reducerea riscului - se concentrează pe procesele de micșorare sau evitare a riscului în domeniul calității atunci când acesta depășește un nivel specificat (acceptabil) (vezi Figura 1). Reducerea riscului poate consta din acțiuni de reducere și probabilității de apariție a aspectului nociv. Procesele care îmbunătățesc posibilitatea de depistare a pericolelor și riscurilor în domeniul calității pot fi utilizate și în cadrul strategiei de control al riscului. Punerea în practică a măsurilor de reducere a riscului poate genera noi riscuri în sistem sau accentua importanța altor riscuri deja existente. De aici rezultă că, după punerea în practică a unui proces de reducere a riscului, poate fi indicat să se reia estimarea riscului pentru a se putea identifica și evalua posibilele modificări ale riscului.

4) Acceptarea riscului - reprezintă o decizie de a accepta riscul. Acceptarea riscului poate fi o decizie oficială de a accepta riscurile reziduale sau o decizie pasivă, în care riscurile reziduale nu sunt specificate. În cazul anumitor tipuri de aspecte nocive, este posibil ca și cele mai bune practici de management al riscului în domeniul calității să nu elimine în totalitate riscul. În astfel de condiții, se poate conveni că s-a aplicat o strategie adecvată de management al riscului în domeniul calității și că riscul în domeniul calității este redus la un nivel specificat (acceptabil). Acest nivel acceptabil (specificat) depinde de mulți parametri și trebuie decis de la caz la caz.

12. Comunicarea riscului

Comunicarea riscului reprezintă schimbul de informații cu privire la risc și gestionarea acestuia între decidenți și alții. Părțile pot comunica în orice etapă a procesului de management al riscului (vezi săgețile punctate din Figura 1). Rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie comunicat și documentat adecvat (vezi săgețile cu linie neîntreruptă din Figura 1). Comunicările se pot referi la schimburile dintre părțile interesate; de ex. autorități de reglementare și industrie, industrie și pacient, cele din cadrul unei companii, industrie sau autoritate de reglementare etc. Informațiile incluse pot avea legătură cu existența, natura, forma, probabilitatea, gravitatea, acceptabilitatea, controlul, tratarea, caracterul depistabil sau alte aspecte ale riscului în domeniul calității. Acceptarea riscului nu necesită întotdeauna realizarea unei comunicări. Între industrie și autoritățile de reglementare, comunicarea care implică decizii referitoare la managementul riscului în domeniul calității se poate realiza prin canalele existente conform specificărilor din reglementări și ghiduri.

13. Re-examinarea riscului

Managementul riscului trebuie să fie un demers permanent al procesului de management al calității. Trebuie implementat un mecanism care să re-examineze sau să monitorizeze evenimentele. Rezultatele procesului de management al riscului trebuie re-examinate pentru a introduce în ecuație noile cunoștințe și experiențe. După declanșarea procesului de management al riscului, acesta trebuie să fie aplicat în continuare asupra unor evenimente cu posibil impact asupra deciziei inițiale de management al riscului, indiferent dacă aceste evenimente sunt planificate (de ex. rezultate ale evaluării produsului, ale inspecțiilor, auditurilor și controlului schimbărilor) sau neplanificate (de ex. cauza primară descoperită în urmare a investigării eșecurilor, retrageri). Frecvența oricărei re-

examinări trebuie să se bazeze pe nivelul de risc. Re-examinarea riscului poate presupune reconsiderarea deciziilor de acceptare a riscului (pct. 11).

Secțiunea 5. Metodologia de management al riscului

14. Managementul riscului în domeniul calității asigură un suport științific și practic pentru luarea deciziilor. Acesta asigură metode documentate, transparente și reproductibile pentru realizarea etapelor procesului de management al riscului în domeniul calității pe baza cunoștințelor curente despre evaluarea probabilității, gravității și uneori a caracterului depistabil al riscului.

15. În mod tradițional, riscurile din domeniul calității au fost evaluate și gestionate într-o gamă diversă de modalități neoficiale (proceduri empirice și/sau interne) bazate de exemplu pe compilația de observații, tendințe și alte informații. Astfel de abordări continuă să furnizeze informații utile care ar putea fi de folos în rezolvarea de reclamații, neconformități de calitate, deviații și alocarea resurselor.

16. În plus, industria farmaceutică și autoritățile de reglementare pot evalua și gestiona riscul folosind instrumente recunoscute de management al riscului și/sau proceduri interne (de ex. proceduri de operare standard). În cele ce urmează se prezintă o listă neexhaustivă a unor astfel de instrumente (mai multe detalii se găsesc în Anexa I, secț. 8 la prezenta anexă):

- 1) Metode de facilitare a managementului riscului de bază (diagrame de flux, foi de verificare etc.).
- 2) Analiza efectelor modalităților de eșec (Failure Mode Effects Analysis - FMEA).
- 3) Analiza efectelor și caracterului critic al modalităților de eșec (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA).
- 4) Analiza arborelui eșecului (Fault Tree Analysis - FTA).
- 5) Analiza pericolelor și punctele critice de control (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP).
- 6) Analiza operabilității eșecului (Hazard Operability Analysis - HAZOP).
- 7) Analiza pericolelor preliminare (Preliminary Hazard Analysis - PHA).
- 8) Ierarhizarea și filtrarea riscurilor.
- 9) Instrumente statistice de sprijin.

Secțiunea 6. Integrarea managementului riscului în domeniul calității în industrie și operații de reglementare

17. Managementul riscului în domeniul calității este un proces care sprijină deciziile luate pe baze științifice și practice atunci când este integrat în sistemul calității (vezi Anexa II la prezenta anexă). Așa cum s-a subliniat în introducere, utilizarea corectă a managementului în domeniul calității nu anulează obligația industriei de a respecta cerințele de reglementare. Totuși, un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea unor decizii mai bune și mai informate, poate asigura în mai mare măsură autoritățile de reglementare în ceea ce privește capacitatea companiei de a rezolva riscurile posibile și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere directă din partea autorității de reglementare. În plus, managementul riscului în domeniul calității poate ușura utilizarea mai eficientă a resurselor de către toate părțile.

18. Instruirea personalului angajat atât în industrie cât și în cadrul autorităților de reglementare cu privire la procesele de management al riscului în domeniul calității asigură o mai bună înțelegere a proceselor decizionale și dă încredere în rezultatele managementului riscului în domeniul calității.

19. Managementul riscului în domeniul calității trebuie integrat în operațiile existente și trebuie documentat adecvat. Anexa II al prezentei anexe, oferă exemple de situații în care utilizarea procesului de management al riscului în domeniul calității poate asigura informații care pot fi utilizate apoi într-o gamă diversă de operații farmaceutice. Aceste exemple au exclusiv scop ilustrativ iar lista nu trebuie considerată definitivă sau exhaustivă. Exemplele nu au scopul de a institui noi cerințe față de cerințele reglementărilor actuale.

20. Exemple pentru industrie și operații de reglementare (vezi Anexa II al prezentei anexe):

a) Managementul calității

21. Exemple pentru operații și activități din industrie (vezi Anexa II al prezentei anexe):

a) dezvoltarea;

b) loc de producție, echipament și utilități;

c) gestionarea materialelor;

d) producție;

e) control de laborator și testarea stabilității;

g) ambalare și etichetare.

22. Exemple pentru operațiile de reglementare (vezi Anexa II al prezentei anexe)

a) activități de inspecție și evaluare.

23. În timp ce deciziile de reglementare vor continua să se ia pe baze regionale, înțelegerea și aplicarea comună a principiilor de management al riscului în domeniul calității pot duce la o mai mare încredere reciprocă și pot promova luarea unor decizii mai unitare între autoritățile de reglementare pe baza acelorași informații. Această colaborare poate fi importantă în dezvoltarea de politici și ghiduri care să integreze și să sprijine practicile de management al riscului în domeniul calității.

Anexa I

la anexa 17 la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

METODE ȘI INSTRUMENTE DE MANAGEMENT AL RISCULUI

Această anexă a fost elaborată pentru a oferi o prezentare generală și documente de referință cu privire la unele dintre instrumentele principale pe care industria sau autoritățile de reglementare să le poată utiliza în managementul riscului în domeniul calității. Documentele de referință au fost incluse pentru a sprijini acumularea cât mai multor cunoștințe și detalii despre un anumit

instrument. Aceasta nu este o listă exhaustivă. Important este de observat faptul că nu există instrumente sau seturi de instrumente specifice care să se aplice în situații anume care necesită o procedură de management al riscului în domeniul calității.

I.1 Metodele de facilitare a managementului riscului

Unele dintre cele mai simple tehnici utilizate de obicei pentru a structura managementul riscului prin organizarea datelor și facilitarea deciziilor sunt:

- diagramele de flux
- foile de verificare
- schematizarea procesului
- diagrame cauză-efect (denumite și diagrama Ishikawa (Ishikawa diagram) sau diagrama “os de pește”)

I.2 Analiza efectelor modalităților de eșec (Failure Mode Effects Analysis - FMEA)

FMEA (vezi IEC 60812) asigură evaluarea potențialelor eșecuri ale proceselor precum și posibilul efect al acestora asupra rezultatelor și/sau performanței medicamentului. Odată stabilite modalitățile de eșec, se poate recurge la căi de reducere a riscului pentru eliminarea, limitarea, reducerea sau controlul eșecurilor potențiale. FMEA se bazează pe înțelegerea medicamentului și a procesului. FMEA constă din divizarea metodică a analizei unor procese complexe în pași care pot fi gestionați. Este un instrument eficient de sintetizare a celor mai importante modalități de eșec, a factorilor care produc astfel de eșecuri precum și a efectelor probabile ale unor astfel de eșecuri.

Domenii posibile de utilizare

FMEA poate fi utilizată în scopul prioritizării riscurilor și al monitorizării eficacității activităților de control al riscului.

FMEA se poate aplica la echipamente și facilități și se poate utiliza în scopul analizării unei operații de fabricație și a efectelor acestora asupra produsului sau procesului. Prin aceasta se identifică elementele/operațiile din cadrul sistemului care îl fac vulnerabil. Rezultatele FMEA pot fi utilizate ca bază pentru proiectare sau în realizarea unor analize ulterioare ori pentru orientare în repartizarea resurselor.

I.3 Analiza efectelor și a nivelului critic al modalităților de eșec (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA)

FMEA poate fi extinsă astfel încât să încorporeze o analiză a gradului de gravitate a consecințelor, probabilitatea apariției acestora și caracterul lor depistabil, transformându-se astfel într-o Analiză a efectelor și nivelului critic al modalităților de eșec (FMECA; vezi IEC 60812). Pentru efectuarea unei astfel de analize, trebuie stabilite specificațiile medicamentului sau procesului. FMECA poate identifica în ce loc poate fi nevoie de acțiune preventivă suplimentară pentru micșorarea riscurilor.

Domenii posibile de utilizare

În industria farmaceutică, FMECA trebuie în mod special aplicată în cazul eșecurilor și riscurilor asociate cu procesele de fabricație, fără a se limita însă la acestea. În urma aplicării FMECA rezultă o „scară” relativă de risc pentru fiecare modalitate de eșec, utilizată pentru clasificarea acestor

modalități pe baza riscului relativ.

I.4 Analiza arborelui de eșec (Fault Tree Analysis - FTA)

Instrumentul FTA (vezi IEC 61025) este o abordare care presupune eșec în funcționarea unui produs sau proces. Acest instrument evaluează pe rînd eșecurile sistemului (sau subsistemului), putînd în același timp și combina cauze multiple de eșec prin identificarea lanțurilor cauzale. Rezultatele sunt reprezentate sub forma unui arbore al modalităților de eșec. La fiecare nivel al arborelui, combinațiile de modalități de eșec sunt descrise cu ajutorul operatorilor logici ("ȘI", "SAU" etc.). FTA se bazează pe înțelegerea de către experți a procesului în vederea identificării factorilor cauzali.

Domenii posibile de utilizare

FTA poate fi utilizată pentru a stabili calea către cauza de bază a eșecului. FTA poate fi utilizată în investigarea reclamațiilor sau a deviațiilor pentru a înțelege pe deplin cauza de bază a acestora și pentru a se asigura faptul că îmbunătățirile prevăzute vor rezolva în totalitate problema și nu vor crea altă problemă (de ex. rezolvarea unei probleme provoacă o altă problemă). Analiza arborelui de eșec este un instrument eficient pentru evaluarea modalității în care mai mulți factori afectează problema dată. Rezultatul FTA include o reprezentare vizuală a modalităților de eșec. Metoda este utilă atît pentru evaluarea riscului cît și pentru dezvoltarea de programe de monitorizare.

I.5. Analiza pericolelor și punctelor critice de control (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP)

HACCP este un instrument sistematic, proactiv și preventiv care asigură calitatea, temeinicia și siguranța produsului (vezi WHO Technical Report Series N 908, 2003, Annex 7). Este o abordare structurată care aplică principii tehnice și științifice pentru analizarea, evaluarea, prevenirea și controlul riscurilor sau consecinței/consecințelor nedorite ale pericolului determinat / pericolelor determinate de proiectarea, dezvoltarea, producerea și utilizarea medicamentelor.

HACCP constă din următoarele șapte etape:

- 1) efectuarea unei analize a pericolelor și identificarea măsurilor preventive pentru fiecare etapă a procesului;
- 2) determinarea punctelor critice de control;
- 3) stabilirea limitelor critice;
- 4) stabilirea unui sistem de monitorizare a punctelor critice de control;
- 5) stabilirea acțiunilor corective care trebuie efectuate atunci cînd monitorizarea indică faptul că punctele critice de control nu sunt controlate;
- 6) stabilirea sistemului care verifică funcționarea eficientă a sistemului HACCP;
- 7) stabilirea unui sistem de păstrare a înregistrărilor.

Domenii posibile de utilizare

HACCP poate fi utilizată pentru a identifica și gestiona riscurile asociate cu pericolele fizice, chimice și biologice (inclusiv contaminarea microbiologică). HACCP este foarte utilă în situațiile în care

Înțelegerea medicamentului sau a procesului sunt suficient de cuprinzătoare pentru a sprijini identificarea punctelor critice de control. Analiza HACCP are ca rezultat informație de management al riscului care ușurează monitorizarea punctelor critice nu numai în procesul de fabricație dar și în alte faze ale ciclului de viață.

1.6 Analiza operabilității pericolelor (Hazard Operability Analysis - HAZOP)

HAZOP (vezi IEC 61882) se bazează pe o teorie conform căreia evenimentele de risc sunt cauzate de deviații de la intențiile proiectului sau scopurile de operare. Este o tehnică sistematică de brainstorming în vederea identificării pericolelor, prin folosirea așa-numitelor „cuvinte-ghid”. „Cuvintele - ghid” (de ex. „Nu”, „Mai mult”, „Altul decît”, „Parte din” etc.) sunt aplicate parametrilor relevanți (de ex. contaminare, temperatură) pentru a ajuta la identificarea potențialelor deviații de la utilizarea normală sau intențiile proiectului. Adeseori se lucrează cu o echipă de persoane cu experiență care acoperă domeniul de proiectare a procesului sau medicamentului și pe cel al aplicării acestuia.

Domenii posibile de utilizare

HAZOP se poate aplica proceselor de fabricație, inclusiv fabricării și formulării pe bază de contract cît și furnizorilor, echipamentelor și facilităților din amonte aflați în legătură cu substanța activă și cu medicamentul. În industria farmaceutică a fost utilizată în principal și pentru evaluarea pericolelor privind siguranța procesului. Ca și în cazul HACCP, rezultatul analizei HAZOP este o listă de operații critice pentru managementul riscului. Aceasta ușurează monitorizarea regulată a punctelor critice în procesul de fabricație.

1.7 Analiza preliminară a pericolului (Hazard Operability Analysis - HAZOP)

PHA este un instrument de analiză care se bazează pe aplicarea experiențelor și cunoștințelor anterioare deținute cu privire la un pericol sau eșec în vederea identificării unor pericole viitoare, a situațiilor periculoase și a evenimentelor posibil nocive, precum și pentru estimarea probabilității de apariție a acestora raportat la o anumită activitate, facilitate, medicament sau sistem. Instrumentul constă din următoarele: 1) identificarea posibilităților de apariție a evenimentului de risc, 2) analiza calitativă a nivelului posibilei afectări sau deteriorări a sănătății care ar putea rezulta și 3) o clasificare relativă a pericolelor prin utilizarea unei combinații între gravitate și probabilitatea de apariție și 4) identificarea posibilelor măsuri de remediere.

Domenii posibile de utilizare

PHA poate fi utilă în cazul analizei sistemelor existente sau al stabilirii priorităților în situația în care condițiile împiedică utilizarea altor tehnici de mai mare amploare. Metoda poate fi utilizată totodată la proiectarea medicamentului, a procesului sau a fabricii precum și pentru evaluarea tipurilor de pericole privitoare la tipul general de medicament produs, apoi pentru clasa de medicamente și în final pentru medicamentul în cauză. PHA se folosește cel mai adesea pe parcursul primelor etape ale dezvoltării unui proiect, cînd există puține informații cu privire la detaliile proiectului sau la procedurile de operare; de aceea, metoda se folosește frecvent ca precursor al unor studii ulterioare. În mod tipic, pericolele identificate prin PHA sunt evaluate ulterior cu alte instrumente de management al riscului cum sunt cele prezentate în această secțiune.

1.8 Clasificarea și filtrarea riscurilor

Clasificarea și filtrarea riscurilor este o metodă pentru compararea și clasificarea riscurilor. Clasificarea riscurilor care privesc sistemele complexe necesită în mod tipic evaluarea unor factori

cantitativi și calitativi multipli care diferă de la un risc la altul. Instrumentul implică fragmentarea unei întrebări privind riscul în cât de multe componente este necesar pentru identificarea factorilor implicați în riscul respectiv. Acești factori sunt combinați într-o scară unică de risc relativ care poate fi utilizată pentru clasificarea riscurilor. „Filtrele”, care iau forma unor factori de ponderare sau reducere a nivelului de risc, pot fi utilizate pentru măsurarea sau adaptarea ierarhizării riscului la obiectivele managementului sau politicii.

Domenii posibile de utilizare

Metoda de clasificare și filtrare a riscului poate fi utilizată de autoritățile de reglementare sau de industrie pentru prioritizarea locurilor de fabricație în vederea efectuării inspecțiilor/auditurilor. Metodele de clasificare a riscurilor sunt în special utile în situațiile în care portofoliul de riscuri și al consecințelor care trebuie gestionate sunt diverse și dificil de comparat folosind un singur instrument. Clasificarea riscurilor este utilă când managementul dorește o evaluare atât calitativă cât și cantitativă a riscurilor în cadrul aceluiasi cadru organizațional.

I.9 Instrumente statistice ajutătoare

Instrumentele statistice pot sprijini și facilita managementul riscului în domeniul calității. Acestea pot permite evaluarea eficientă a datelor, ajută la stabilirea importanței setului/seturilor de date și ușurează luarea unor decizii temeinice. Mai jos se prezintă o listă a principalelor instrumente statistice utilizate în mod obișnuit de către industria farmaceutică:

(i) Grafice de control, de exemplu:

- grafice de acceptare a controlului (vezi ISO 7966)
- grafice de control cu medie aritmetică și limite de avertizare (vezi ISO 7873)
- grafice de sume cumulative (vezi ISO 7871)
- grafice de control shewhart (vezi ISO 8258)
- medie dinamică ponderată

(ii) proiectarea de experimente (Design of Experiments - DOE)

(iii) histograme

(iv) diagrame Pareto

(v) analiza de capabilitate a procesului

Anexa II

la anexa 17 la Ghidul privind

buna practică de fabricație a

medicamentelor (GMP) de uz uman

POSSIBILE APLICAȚII ALE MANAGEMENTULUI RISCULUI

ÎN DOMENIUL CALITĂȚII

Scopul acestei Anexe este să identifice posibilele utilizări ale principiilor și instrumentelor de management al riscului în domeniul calității de către industrie și autoritățile de reglementare. Cu toate acestea, selecția anumitor instrumente de management al riscului depinde complet de fapte și condiții specifice. Exemplele care urmează au scop ilustrativ și sugerează doar posibile utilizări ale managementului riscului în domeniul calității. Această Anexă nu este destinată instituirii altor cerințe, mai exigente, pe lângă reglementările actuale

II.1 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a managementului integrat al calității

Justificare

În vederea revizuirii interpretărilor și aplicării curente a cerințelor autorității de reglementare

În vederea stabilirii necesității procedurilor standarde operaționale (PSO) și/sau a elaborării de conținutului PSO, al ghidurilor etc.

Instruire și educație

Pentru a stabili dacă sesiunile de instruire inițială și/sau continuă sunt adecvate și se bazează atât pe educația, experiența și practicile de lucru ale personalului cât și pe evaluarea periodică a instruirilor anterioare (de ex. eficacitatea sa).

Pentru a identifica tipul de instruire, experiență, calificare precum și capacitățile fizice care permit personalului să efectueze o operație în condiții de siguranță a realizării și fără un impact advers asupra calității produsului.

Neconformități de calitate

Pentru a asigura baza de identificare, evaluare și comunicare a posibilului impact asupra calității al unei neconformități suspectate de calitate, a unei reclamații, tendințe, deviații, investigații, rezultat în afara specificației etc.

Pentru a facilita comunicarea riscului și a stabili acțiunea adecvată de remediere a unei neconformități importante a medicamentului, împreună cu autoritățile de reglementare (de ex. retragere).

Auditare/inspecție

Pentru a defini frecvența și scopul auditurilor, atât interne cât și externe, ținând cont de factori precum:

- cerințele legale existente;
- statutul general privind conformitatea și istoricul companiei sau facilității;
- soliditatea activităților companiei în domeniul managementului riscului;
- complexitatea locului de fabricație;
- complexitatea procesului de fabricație;
- complexitatea medicamentului și importanța sa terapeutică;

- numărul și importanța neconformităților de calitate (de ex. retragere);
- rezultatele auditurilor/inspecțiilor anterioare;
- modificări majore operate la clădiri, echipamente, procese, personalul cheie;
- experiența în fabricarea medicamentului (de ex. frecvența, volumul, numărul de serii);
- rezultatele testărilor efectuate de laboratoarele oficiale de control.

Reexaminarea periodică

Pentru selectarea, evaluarea și interpretarea tendințelor rezultate din datele care privesc analiza calității produsului .

Pentru interpretarea datelor de monitorizare (de ex. în sprijinul unei evaluări a necesității revalidării sau schimbării modului de prelevare).

Managementul schimbării/ controlul schimbării

Pentru gestionarea schimbărilor pe baza cunoștințelor și informațiilor acumulate în timpul dezvoltării farmaceutice și în timpul fabricației.

Pentru evaluarea impactului schimbărilor asupra disponibilității medicamentului finit.

Pentru evaluarea impactului asupra calității produsului cauzat de schimbările operate la facilități, de modificarea echipamentului, materialului, procesului de fabricație sau al transferului tehnic.

Pentru a stabili acțiunile adecvate înainte de operarea unei schimbări, de ex. testarea suplimentară, (re)calificarea, (re)validarea sau comunicarea cu autoritățile de reglementare.

Perfecționarea continuă

Pentru a sprijini perfecționarea continuă în cadrul proceselor pe tot parcursul duratei de viață a produsului.

II.2 Managementul riscului în domeniul calității în cadrul operațiilor autorității de reglementare

Activități de inspecție și evaluare

Pentru a sprijini alocarea de resurse, inclusiv, de ex., în domeniul planificării și frecvenței inspecției precum și în sprijinul stabilirii nivelului inspecției și evaluării (vezi secțiunea „Audit” din Anexa II.1).

Pentru a evalua importanța, de exemplu, a neconformităților de calitate, a potențialelor retrageri și a deficiențelor constatate de inspector Pentru a stabili necesitatea unei inspecții de urmărire din partea autorității de reglementare precum și tipul acesteia.

Pentru evaluarea informațiilor transmise de industrie, inclusiv a informațiilor privind dezvoltarea farmaceutică.

Pentru evaluarea impactului variațiilor sau al schimbărilor propuse.

Pentru identificarea riscurilor care trebuie comunicate între inspectori și evaluatori pentru

facilitarea unei mai bune înțelegeri a felului în care riscurile sunt sau pot fi controlate (de ex. eliberare parametrică, tehnologia analitică de proces (Process Analytical Technology - PAT)).

II.3 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a dezvoltării

Pentru proiectarea unui produs de calitate și a unui proces de fabricație care să conducă în mod constant la realizarea performanței dorite a medicamentului (vezi ICH Q8).

Pentru perfecționarea cunoștințelor cu privire la performanța medicamentului raportat la o sferă largă de caracteristici ale materialului (de ex. distribuția mărimii particulelor, conținutul în umiditate, proprietățile de curgere), opțiunile de prelucrare și parametrii de proces.

Pentru evaluarea caracteristicilor esențiale ale materiilor prime, solvenților, substanțelor farmaceutice active (SFA), excipienților sau materialelor de ambalare.

Pentru stabilirea specificațiilor adecvate, identificarea parametrilor critici de proces și stabilirea controalelor din timpul procesului (folosind de ex. informații obținute pe parcursul studiilor de dezvoltare farmaceutică referitoare la semnificația clinică a caracteristicilor de calitate și la capacitatea de controlare a acestora în timpul prelucrării).

Pentru reducerea variabilității caracteristicilor de calitate:

- reducerea neconformităților produsului și materialelor;
- reducerea deficiențelor de fabricație.

Pentru evaluarea necesității unor studii suplimentare (de ex. bioechivalență, stabilitate) în legătură cu actualizarea și transferul tehnologic.

Pentru utilizarea conceptului de „spațiu de proiectare” (vezi ICH Q8)

II.4 Managementul riscului în domeniul calității pentru facilități, echipamente și utilități

Proiectarea facilităților/echipamentului

Pentru stabilirea zonelor adecvate în momentul proiectării de clădiri și facilități, de ex:

- flux de materiale și personal;
- reducerea contaminării;
- măsuri de control al dăunătorilor;
- prevenirea amestecărilor;
- echipament deschis sau închis;
- camere curate sau tehnologia izolatorului;
- facilități/echipamente dedicate sau separate.

Pentru stabilirea materialelor adecvate pentru echipamentele și recipientele care intră în contact cu produsul (de ex. selectarea gradului de oțel inoxidabil, a garniturilor, lubrifianților).

Pentru a stabili care sunt utilitățile adecvate (de ex. abur, gaze, sursă de electricitate, aer comprimat, încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC), apă).

Pentru stabilirea întreținerii preventive adecvată pentru echipamente (de ex. inventarul pieselor de rezervă).

Aspecte privind igiena facilităților

Pentru protejarea medicamentului de pericolele din mediul înconjurător, inclusiv de pericole chimice, microbiologice și fizice (de ex. stabilirea echipamentului adecvat pentru echiparea personalului, aspecte privind igiena).

Pentru protejarea mediului (de ex. personal, potențial de contaminare încrucișată) de pericolele legate de medicamentul fabricat.

Calificarea facilităților/ echipamentului/ utilităților

Pentru stabilirea scopului și amplitudinii calificării facilităților, clădirilor și echipamentului de fabricație și/sau a instrumentelor de laborator (inclusiv metodele adecvate de calibrare).

Curățarea echipamentului și controlul mediului înconjurător

Pentru diferențierea eforturilor și deciziilor în funcție de scopul utilizării (de ex. de unică folosință spre deosebire de folosință multiplă, producția pe serii sau continuă).

Pentru stabilirea limitelor acceptabile (specificate) ale validării curățeniei.

Calibrare/întreținere preventivă

Pentru stabilirea de programe adecvate de calibrare și întreținere.

Sisteme computerizate și echipamente controlate de computer

Pentru selectarea proiectului de hardware și software (de ex. modular, structurat, toleranța la defecte).

Pentru stabilirea nivelului de validare, de ex.:

- identificarea parametrilor critici pentru performanță;
- selectarea cerințelor și proiectului;
- revizuirea codurilor;
- extinderea testărilor și metodele de testare;
- încrederea în înregistrările și semnăturile electronice.

II.5 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a managementului materialelor

Repartizarea și evaluarea furnizorilor și fabricanților sub contract

Pentru asigurarea unei evaluări cuprinzătoare a furnizorilor și fabricanților sub contract (de ex.

auditare, acorduri cu furnizorii cu privire la aspectele de calitate).

Materie primă

Pentru evaluarea diferențelor și posibilelor riscuri în domeniul calității asociate cu variabilitatea materiilor prime (de ex., vechime, calea de sinteză).

Utilizarea materialelor

Pentru stabilirea oportunității utilizării unui material în carantină (de ex. pentru continuarea prelucrării interne).

Pentru stabilirea caracterului adecvat al reprocesării, reprelucrării, utilizării bunurilor returnate sunt adecvate.

Condiții de depozitare, logistică și distribuție

Pentru evaluarea gradului de adecvare a măsurilor luate pentru asigurarea întreținerii condițiilor adecvate de depozitare și transport (de ex. temperatură, umiditate, modelul recipientului).

Pentru a stabili ce efect au discrepanțele în condițiile de depozitare și transport asupra calității produsului (de ex. managementului lanțului rece) în legătură cu alte ghiduri ICH.

Pentru a menține infrastructura (de ex. capacitatea de a asigura condiții de expediere adecvate, depozitare intermediară, manipularea materialelor periculoase și a substanțelor controlate, trecerea prin vamă).

Pentru a furniza informații care să asigure disponibilitatea medicamentelor (de ex. clasificarea riscurilor lanțului de distribuție).

II.6 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a producției

Validare

Pentru identificarea scopului și a amplitudinii activităților de verificare, calificare și validare (de ex. metode analitice, procese, echipamente și metode de curățare).

Pentru stabilirea amplitudinii activităților de urmărire (de ex. prelevare, monitorizare și revalidare).

Pentru a face distincția între etapele critice sau necritice de proces, în vederea facilitării proiectării studiului de validare.

Prelevarea și testarea pe parcursul procesului

Pentru evaluarea frecvenței și amplitudinii testării pe parcursul procesului (de ex. pentru a justifica testarea redusă în condiții controlate dovedite).

Pentru evaluarea și justificarea utilizării de tehnologii analitice de proces (PAT) în legătură cu eliberarea parametrică și în timp real.

Planificarea producției

Pentru stabilirea unei planificări adecvate a producției (de ex. secvențe de proces de fabricație dedicate, în campanie sau concurente).

II.7 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a controlului de laborator și a studiilor de stabilitate

Rezultate în afara specificației

Pentru identificarea cauzelor potențiale și a acțiunilor corective în timpul investigației rezultatelor în afara specificației.

Perioadă de retestare/dată de expirare

Pentru evaluarea caracterului adecvat al condițiilor de depozitare și testare a produselor intermediare, excipienților și materiilor prime.

II.8 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a ambalării și etichetării

Designul ambalajelor

Pentru proiectarea unui ambalaj secundar care să protejeze medicamentul primar ambalat (de ex. pentru a asigura autenticitatea medicamentului, vizibilitatea etichetei).

Selectarea sistemului de închidere a recipientului

Pentru stabilirea parametrilor critici ai sistemului de închidere a recipientului

Controlul etichetelor

Pentru elaborarea procedurilor de control al etichetelor pe baza potențialului de amestecare între etichete de medicamente diferite, inclusiv între versiuni diferite ale aceleiași etichete.