

Медициналық қолдану үшін дәрілік препараттардың өндірісі процесін валидациялау жөніндегі нұсқаулық туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2017 жылғы 26 қыркүйектегі № 19 ұсынымы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы 2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 3-тармағына сәйкес,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің заңнамасында белгіленген фармацевтика өндірісі процестерін валидациялауға қойылатын талаптарды үйлестіру мақсатында

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерге осы Ұсыным Еуразиялық экономикалық одақтың ресми сайтында ресми жарияланған күннен бастап 6 ай өткен соң, қосымшаға сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген, Дәрілік заттарды тіркеу және сараптама қағидаларына сәйкес оларды тіркеу үшін медициналық қолдану мақсатындағы дәрілік заттардың өндірісі, дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасын әзірлеу, дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасын аталған Қағидаларға сәйкес келтіру және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген, өндіріс алаңдарының Еуразиялық экономикалық одақтың Тиісті өндірістік қағидаларына сәйкестігін инспекциялау кезінде медициналық қолдану үшін дәрілік препараттардың өндірісін валидациялау жөніндегі нұсқаулықты қолдануды ұсынады.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян
Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2017 жылғы 26 қыркүйектегі
№ 19 ұсынымына
ҚОСЫМША

Медициналық қолдану үшін дәрілік препараттардың өндірісі процесін валидациялау жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Кіріспе

1. Осы Нұсқаулық дәрілік препараттарды тіркеу дерекнамасында ұсыну үшін белгіленген өлшемдер шегінде орындалған өндіріс процесі сапаның белгіленген өзіндік ерекшеліктеріне және көрсеткіштеріне сәйкес келетін дәрілік препаратты алудың тиімділігін және шығарылуын қамтамасыз ететіндігін растаудың нәтижелерін құжаттық ресімдеу жөніндегі қағида болып табылады.

2. Процесті үздіксіз анықтаудың енгізілуімен өндіріс процесінің үздіксіз мониторингі негізінде процесті валидациялауда баламалы тәсіл айқындалған. Бұл тәсіл оларды әзірлеу кезінде және (немесе) осының алдындағы өндіріс тәжірибесінде алынған өнімді және процесті білуге негізделген. Процесті үздіксіз анықтау фармацевтикалық әзірлеудің дәстүрлі де және кеңейтілген тәсілінде қолданылуы мүмкін. Процесті бағалау үшін үздіксіз мониторинг және (немесе) бақылау әдістері қолданылуы мүмкін. Еуразиялық экономикалық комиссияда және осы Нұсқаулықта қабылданған фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі нұсқаулықта келтірілген ережелердің жиынтығы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген, медициналық қолдану үшін Дәрілік заттарды тіркеу және сараптама қағидаларына (бұдан әрі, тиісінше – тіркеу дерекнамасы, Тіркеу және сараптама қағидалары) № 1 қосымшаға сәйкес медициналық қолдану үшін дәрілік препаратты тіркеу дерекнамасына енгізуге жататын технологиялық процестің барлық жауапты кезеңдерін қамтитын болады.

3. Процестерді валидациялау біржолғы оқиға ретінде қаралуға тиіс емес. Процестің өмірлік циклы негізінде валидациялау процесіне күнделікті өнеркәсіп өндірісі барысында өнімді және процесті әзірлеу, өнеркәсіп ауқымында өндірістік процесті валидациялау және процесті бақылау жағдайында ұстау кіреді.

II. Қолдану саласы

4. Осы Нұсқаулық медициналық қолдану үшін химиялық дәрілік заттарды тіркеу кезінде ұсынуға жататын процесті валидациялау туралы ақпараттың құрамын айқындайды. Валидацияға қатысты жалпы қағидаттар, сондай-ақ, белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қолданымды. Тіркеу дерекнамасында, әдетте, стерилді емес фармацевтикалық субстанциялар өндірісі процесін валидациялау туралы ақпаратты ұсыну қажет етілмейді. Белсенді фармацевтикалық субстанциялардың өндірісін валидациялаудың талаптары ICH QII "Фармацевтикалық субстанцияларды (химиялық заттарды және биотехнологиялық (технологиялық) қосындыларды) әзірлеу және өндірісі" бойынша Медициналық қолдану үшін дәрілік заттарды тіркеудің техникалық талаптарын үйлестіру жөніндегі халықаралық кеңестің басшылығында мейлінше егжей-тегжейлі жазылған.

Осы Нұсқаулықта келтірілген қағидаттар биологиялық дәрілік препараттарға қолданымды. Биологиялық субстанцияларға тән өндірістік процесті валидациялаудың

күрделілігі мен құбылмалылығына байланысты мұндай дәрілік препараттар жекелей түрде қарастырылуға тиіс.

5. Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттің дәрілік заттардың айналысы саласындағы уәкілетті органына (бұдан әрі – уәкілетті орган, мүше мемлекет) дәрілік препаратты тіркеу туралы өтініш берілген кезде тіркеу дерекнамасында осы Нұсқаулыққа сәйкес қажетті ақпарат беріледі.

6. Осы Нұсқаулыққа сәйкес өндіріс процесін валидациялау процестің өмірлік циклдың екінші кезеңі ретінде қаралады. Бірінші кезең (процесті әзірлеу) фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі нұсқаулықта, үшінші кезең (процесті ағымдағы анықтау) Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың Тиісті өндірістік практика (бұдан әрі - Тиісті өндірістік практика қағидалары) қағидаларына № 15 қосымшада қаралады.

III. Айқындау

7. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін пайдаланылатын ұғымдар мынаны білдіреді :

"процесті валидациялау" (process validation) – белгіленген өлшемдер шегінде орындалған өндіріс процесі сапаның белгіленген өзіндік ерекшеліктеріне және көрсеткіштеріне сәйкес келетін дәрілік препаратты алудың тиімділігін және өндірілуін қамтамасыз етудің құжаттық ресімделіп, расталуы;

"өнімнің өмірлік циклы" (product Lifecycle) – бастапқы әзірлеуден бастап, айналыста болуынан және өнімнің болуының тоқталуына дейінгі өнімнің болуының бүкіл кезеңі;

"ақырғы нұсқаларды зерттеу" (брекетинг) (bracketing) – процесті валидациялау жоспарында жазылған, процесті валидациялау кезінде кейбір факторларды, мысалы, белгілі бір мөлшерімен, топтаманың мөлшерімен және (немесе) орамның сыйымдылығымен ақырғы мәндерінің тобына ұшырау мүмкіндігі негізделген, қатерлерді бағалаудағы ғылыми тәсіл. Мұндай тәсіл арқылы факторлардың қандай да болмасын аралық мәндерінің валидациясы ақырғы мәндердің валидациясында ұсынылғаны пайымдалады. Егер мұндай мөлшемдер мысалы, осындай түйіршіктерден әртүрлі сығымдау күшпен алынған түймешектер үшін бірдей құрамымен толтырылатын әртүрлі сыйымдылығымен бірқатар капсулдар үшін құрамы бойынша сәйкес немесе жақын болып келсе, ақырғы нұсқаларды зерттеу валидацияға жататын бірқатар мөлшемдер үшін қолданылуы мүмкін. Ақырғы нұсқаларды зерттеу сыйымдылығы әртүрлі немесе "бітеуіш-контейнер" жүйесіндегі әртүрлі толтырылған көлемді контейнерлерге қатысты қолданылуы мүмкін.

"процестің ауытқу өлшемі" (eroticall process parameter: CPP) – айнымалылығы сапаның ауытқымалы көрсеткіштеріне ықпал ететін және процесті жүзеге асыру

нәтижесінде қажетті сапаны қамтамасыз ету үшін мониторингке немесе бақылауға жататын процестің өлшемі;

"сапаның ауытқу өлшемі" (eroticall quality attribute: CQA) – физикалық, химиялық, биологиялық немесе микробиологиялық қасиеті немесе өнімнің қажетті сапасын қамтамасыз ету үшін тиісті шектерде және аралықта болуға немесе тиісті бөлінісі бар сипаттамалар;

"ағын ішіндегі" әдіс (on-line) – үлгі тікелей технологиялық ағында талданатын және одан алынбайтын өлшем әдісі;

"ағыннан тыс" әдісі" (on-line) – үлгі технологиялық ағыннан оған қайтып оралуы мүмкіндігімен алынатын өлшем әдісі;

"ағын жанындағы" әдіс" (on-line) – үлгі технологиялық ағыннан алынатын, одан оқшауланатын және ағынға тікелей жақын талданатын өлшем әдісі;

"процесті үздіксіз анықтау" (continuous process verification) – өндіріс процесі ұдайы бақыланатын және бағаланатын, процесті валидациялаудағы баламалы тәсіл;

"жобалық өріс" (design space) - өнімнің сапасын қамтамасыз ету қабілеті расталған, кіретін шамалардың (мысалы, сапа көрсеткіштерін) және процесс өлшемдерінің көп өлшемді комбинациясы және өзара іс-әрекеті. Жобалық өріс шегіндегі жұмыс өзгеріс ретінде қаралмайды. Жобалық өрістің шегінен шығу өзгеріс болып есептеледі және олар уәкілетті органмен келісілгеннен кейін бекітуді қажет етеді. Жобалық өрісті дәрілік препараттарды тіркеуге өтініш берген тұлға ұсынады және уәкілетті органның бағалауына және бекітуіне жатады;

"кеңейтілген тәсіл" (enhanced approach) – өнім сапасының ауытқымалы көрсеткіштеріне ықпал ететін ғылыми білімдерді, зерттеу нәтижелерін пайдалану және материалдардың сипаттамаларын және процестің өлшемдерін анықтап, түсіну үшін қатерлерді бағалау негізінде процесті әзірлеудегі тәсіл;

"бақылау стратегиясы" (control strategy) - процестің жарамдылығын және өнімнің сапасын қамтамасыз ететін, өнім мен процесті түсіну негізінде әзірленген бақылау элементтерінің жоспарланған кешені. Бақылаудың элементтеріне белсенді фармацевтикалық субстанциялармен және дәрілік препараттармен, материалдармен және құрамдастармен, үй-жайларды және жабдықты пайдалану жағдайларымен, өндірістік ішкі бақылаумен, дайын өнімнің ерекшеліктерімен, мониторинг пен бақылаудың әдістерімен және кезеңділігімен байланысты өлшемдер мен сипаттамалар кіруі мүмкін;

"дәстүрлі тәсіл" (traditional approach) – қайта өндіруді қамтамасыз ету үшін процестің өлшемдерінің берілген мәндері және жұмыс өрістері белгіленетін, өнімді әзірлеудегі тәсіл;

"сапаның фармацевтикалық жүйесі" (pharmaceutical quality system: PQS) – сапаға қатысты фармацевтикалық компанияға жіберу және бақылау үшін басқару жүйесі.

IV. Жалпы ережелер

8. Дәрілік препаратты әзірлеу кезінде дәстүрлік немесе кеңейтілген тәсілді пайдалануға қарамастан, нарықта дәрілік препаратты өткізуге дейін оның өндіріс процесін валидациялау қажет. Ерекше жағдайларда (тұтынушы үшін "пайда-қатер" тұрғысында аса қолайлы арақатынас жағдайында), қатарлас валидация жүргізуге жол беріледі.

9. Процестің валидациясы бойынша бақылаудың әзірленген стратегиясы шеңберінде процестің өнімнің сапасын қамтамасыз ету қабілеті расталуға тиіс. Валидацияда тауар өнімінің өндірісі үшін пайдаланылатын, өткізуге арналған барлық мөлшерлер және өндіріс учаскелері қамтылуға тиіс. Әртүрлі мөлшерлер, сериялық мөлшерлер және орамның сыйымдылығы үшін ақырғы нұсқаларды зерттеу қолайлы болуы мүмкін, дегенмен, валидация барлық ұсынылған өндірістік учаскелерде орындалуға тиіс. Процесті валидациялау туралы деректер әрбір өндірістік учаскеде барлық өнім үшін процестің жарамдылығын растауға тиіс. Егер оларды тіркеу дерекнамасында ұсыну қажет етілмесе (осы Нұсқаулықтың VIII бөліміне сәйкес), валидация Тиісті өндірістік практика қағидаларының талаптарына сәйкес жүргізілуге тиіс, алынған деректер өндірістің орыны бойынша сақталуға және инспекция үшін қол жетімді болуға тиіс.

10. Процесті әзірлеу кезінде қолданылатын тәсілге қарамастан, оны валидациялау дәстүрлі тәсілмен орындалуға тиіс. Егер оның әзірленуі кеңейтілген тәсілді пайдаланумен орындалса немесе ретроспективтік деректер және өндірістік тәжірибе негізінде өнім мен процесс туралы елеулі білім көлемі алынса, процесті үздіксіз анықтау әдісін пайдалану мүмкіндігіне жол беріледі. Процесті дәстүрлі валидациялауды және үздіксіз анықтауды ұштастра пайдалануға болады. Процесті үздіксіз анықтау кезінде жиі пайдаланылатын, мониторинг кезінде "ағын ішінде", "ағын жанында", "ағыннан тыс" әдістерін қолдану (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-бөлімшесіне сәйкес) процесс туралы елеулі ақпарат және білім алуды қамтамасыз етеді және процесті жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

V. Процесті валидациялау

1. Процесті дәстүрлі валидациялау

11. Процесті дәстүрлі валидациялау, әдетте, өндірістік процесс ауқымдалғаннан кейін және дайын өнім өткізіле бастағаннан кейін фармацевтикалық әзірлеу және (немесе) процесті әзірлеу аяқталған соң орындалады. Өнімнің өмірлік циклы шеңберінде өндіріс процесін валидациялау жөніндегі кейбір зерттеулер өндіріс ауқымдалғанға дейін тәжірибелік-өндірістік топтамалармен орындалуы мүмкін. Тәжірибелік-өндірістік топтаманың көлемі, кем дегенде, өндіріс ауқымы топтамасы

көлемінің 10 %-на (яғни, ауқымдаудың коэффициенті 10-нан көп болмауға тиіс) сәйкес болуға тиіс екенін атап өткен жөн. Қатты пероральдық дәрілік нысандар үшін тәжірибелік-өндірістік топтаманың көлемі, әдетте, өндіріс ауқымы топтамасының барлық көлемінің 10 %-нен кем болмауға немесе санының көптігіне байланысты 100 000 бірлік болуға тиіс.

Егер өндірістік топтаманың болжалды көлемі 100 000 бірліктен кем болса, тәжірибелік-өндірістік топтамалармен алынған валидация нәтижелерінің болжамды мәні шектелуі мүмкін және мұндай тәсілді пайдалану негізделуге тиіс. Басқа да дәрілік нысандар үшін тәжірибелік-өндірістік топтаманың көлемі осы дәрілік нысан үшін сапаның сәйкес болмауымен байланысты, тұтынушы үшін қатерді ескере отырып, негізделуге тиіс.

12. Тәжірибелік-өндірістік топтамаларда толық валидациялық зерттеулер жүргізу, тұтастай, орынсыз деп есептеледі, сондықтан, өнеркәсіп ауқымындағы топтамаларда одан әрі валидацияны орындау үшін әрбір дәрілік препарат үшін процесті валидациялау жоспары әзірленуге тиіс (№ 1 қосымшаға сай талаптарға сәйкес), сондай-ақ, ақырғы нұсқаларды зерттеу қолданылуы мүмкін. Процесті валидациялау жоспары тіркеу дерекнамасына енгізілуге тиіс. Процесті валидациялау жоспарына өндіріс процесінің сипаттамасы, орындалатын сынақтардың тізбесі және орындылықтың критеріі, процестегі бақылаудың қосымша элементтері, сондай-ақ, алынуға тиіс деректер енгізілуге тиіс. Тіркеу дерекнамасының 2-модульінің 2.3 кіші бөлімшесінде ("Сапа жөніндегі жалпы түйіндеме") процесті валидациялау жоспары негізделуге тиіс. Дәрілік препаратты тіркеу туралы өтініш берілген кезде процесті валидациялау жөніндегі мәліметтер стандартты емес өнімдер үшін (мысалы, биологиялық (биотехнологиялық) өнімдер үшін) немесе өндірістің стандартты емес әдісі ұсынылған жағдайда (осы Нұсқаулықтың VIII бөліміне және № 2 қосымшаға сәйкес) өнеркәсіптік ауқымдағы өндірістік процесс үшін ұсынылады.

Мұндай жағдайларда, тіркеу дерекнамасының 3-модульі бойынша қорытынды алынғаннан кейін 14 жұмыс күнінен аспайтын мерзімде Тіркеу және сараптама қағидаларына сәйкес айқындалған референт мемлекеттің уәкілетті органына (сараптама ұйымына) өндірістік ауқымдағы бірқатар топтамаларға деректер ұсынылуға тиіс. Топтамалардың саны процестің өзгермелілігіне, процестің (өнімнің) күрделілігіне, технологиялардың ауысуы (трансферті) кезінде өндірістік ауқымда алынған деректерді растайтын, әзірлеу барысында алынған процестер туралы білімдерге және өндрушінің жалпы тәжірибесіне негізделе сүйене отырып, негізделуге тиіс. Егер топтамалардың өзге саны негізделмесе, кем дегенде, өндірістік ауқымның 3 топтамасында валидация жөніндегі деректер ұсынылуға тиіс. Тәжірибелік-өндірістік топтамалар бойынша деректер және тиісті негіздеу (жоғарыда аталғандай) болған кезде өнеркәсіптік ауқымдағы бір немесе екі топтамалар бойынша деректер жеткілікті болуы мүмкін.

13. Валидациялық зерттеулерге процестің ауытқымалы кезеңдері, соның ішінде қосымша сынақтар жүргізу (қажет болған кезде) кіруге тиіс.

2. Процесті үздіксіз анықтау

14. Процесті дәстүрлі валидациялауға балама ретінде процес ұдайы бақыланатын және бағаланатын, процесті үздіксіз анықтау пайдаланылуы мүмкін. Процесті үздіксіз анықтау процесті дәстүрлі валидациялауға қосымша пайдаланылуы немесе оны алмастыруы мүмкін.

Процесті үздіксіз анықтау бекітілген құжаттама бойынша белгіленген өлшемдер шеңберінде іске асырылатын процесс сапаның барлық ауытқымалы көрсеткіштеріне және бақылау стратегиясының талаптарына сәйкес келетін өнімді алуды ұдайы қамтамасыз ететіндігін нақтылы уақыт қалпында тексеру және бекіту үшін ғылыми және қатерлерді бағалауға негізделген тәсіл болып табылады.

15. Өндіруші (тапсырыс беруші) үшін процесті үздіксіз анықтауды пайдалану "ағын ішінде", "ағыннан тыс", немесе "ағын жанында" және өнім сапасын бақылау әдістерімен процеске кеңінен мониторинг жүргізуді және әрбір топтама үшін процестің жарамдылығын білдіреді. Негізгі материалдардың сапалық көрсеткіштері бойынша тиісті деректер немесе аралық өнімнің және дайын өнімнің құрамдастары алынуы қажет. Сондай-ақ, деректерге сапаның ауытқымалы көрсеткіштерін (CQA) және процестің ауытқымалы көрсеткіштерін (CPP) анықтау және бағалау, соның ішінде үрдістерді бағалау кіруге тиіс. Процесті үздіксіз анықтауды практикалық іске асыру құралы ретінде спектрдің жақын инфрақызыл саласындағы спектроскопиясы (мысалы, түйіршіктерді араластыру кезіндегі біртектілігін, үстіңгі алаңын, үлкен көлемін таңдау үшін құрамының біртектілігін айқындау үшін) және процесті көп өлшемді статистикалық бақылау (SPC) сияқты процестік-талдамалы технологиялар (PAT) пайдаланылуы мүмкін.

16. Процесті үздіксіз анықтауды қолданудың ауқымы және деңгейі, мыналарды қоса алғанда, бірқатар факторларға байланысты:

а) осындай өнімдердің әзірленуі және өндірісі және (немесе) процестер туралы бастапқы білімдердің болуы;

б) оны әзірлеу кезінде және өнеркәсіптік ауқымдағы тәжірибе негізінде алынған зерттеулердің барысында алынған, процесті түсіну деңгейі (нақтылау және егжей-тегжейлі құжаттық сипаттамасы);

в) өнімнің және (немесе) өндірістік процестің күрделілігі;

г) процестерді және пайдаланылатын процестік-талдамалы технологияларды автоматтандыру деңгейі;

д) бар өнімдер үшін өнеркәсіптік ауқымда өнімнің өмірлік циклына, процестің орнықтылығына және өндіріс тәжірибесіне негізделген мәліметтер (қажет болған жағдайда).

17. Процесті үздіксіз анықтаудың жарамдылығын және орындылығын негіздеуі тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3,2,P2. кіші бөлімшесіне ("Фармацевтикалық әзірлеу") енгізілуі және лабораториялық немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік топтамалардың деректерімен расталуы қажет. Процесті үздіксіз анықтау жүйесінің сипатталуы, бақылауға жататын процесс өлшемдерін және материалдардың көрсеткіштерін, бақылау үшін қолданылатын талдамалы әдістемелерді қоса алғанда, "Валидация" бөліміне (осы Нұсқаулыққа № 1 қосымшаға сәйкес) сілтеме жасала отырып, тіркеу дерекнамасына енгізілуге тиіс. Өнеркәсіп ауқымындағы өндіріс процесін үздіксіз анықтау барысында алынған шын мәніндегі деректер өндіріс учаскесіне инспекция жүргізу кезінде қол жетімді болуға тиіс. Өтінім беруші процестің ауытқымалы кезеңдерінің таңдалуын айқындауға және негіздеуге және өнімді іске асыру басталғанға дейін валидациялық зерттеулерді аяқтауға тиіс. Процестің күрделілігіне және мүмкін өзгермелілігіне және өндірістегі тәжірибеге байланысты процесті валидациялау үшін пайдаланылатын өнімнің топтамалар санының негізделуі ұсынылуға тиіс. Процесті үздіксіз анықтау үздіксіз процестерді валидациялаудың мейлінше қолданымды әдісі болып табылады.

18. Процесті үздіксіз анықтау өнімнің өмірлік циклының кез-келген кезеңінде енгізілуі мүмкін. Бұл тәсіл келесі жағдайларда: өзгерістерді басқару рәсімінің бір бөлігі ретінде валидацияланған процестерді тексеру үшін және ұдайы жақсарту процесін қолдау үшін өнеркәсіптік ауқымдағы бастапқы өндіріс кезінде пайдаланылуы мүмкін.

19. Процесті үздіксіз анықтауды орындау Тиісті өндірістік практика қағидаларының қағидаттары мен талаптары сақтала отырып, жүзеге асырылады. Сапаның фармацевтикалық жүйелері (PQS) Тиісті өндірістік практика қағидаларының талаптарын толықтыруы мүмкін. Дегенмен, Тиісті өндірістік практика қағидаларын және сапаның фармацевтикалық жүйелерін сақтау рәсіміне жататын мәселелер тіркеу дерекнамасына енгізілуге тиіс емес, өйткені бұл мәселелерді бағалау дәрілік препараттардың өндірісін Тиісті өндірістік практика қағидаларына сәйкестігін инспекциялау кезінде орындалады.

3. Құрамдастырылған тәсіл

20. Өндірісінің әртүрлі кезеңдері үшін процесті валидациялауда және үздіксіз анықтауда дәстүрлі тәсілді қолдану болып табылатын құрамдастырылған тәсілді қолдануға жол беріледі. Тіркеу дерекнамасында өндіріс процесінің әртүрлі кезеңдерінде валидациялауда қандай тәсілдің пайдаланылғаны дәл айқындалуға тиіс. Валидация үшін қажет сериялардың саны және сериялардың көлемі процестің үздіксіз анықталуын пайдаланудың деңгейіне байланысты болады. Егер стандартты емес процестердің ауытқымалы операциялары үшін (осы нұсқаулықтың VIII бөлімінде

аталған) процесті үздіксіз анықтау пайдаланылмаған жағдайда, өзге негіздеу болмаған кезде, осы нұсқаулықтың V бөлімінің I кіші бөлімшесіне сәйкес оларға процесті валидациялау талаптары қолданылуға тиіс.

4. Жобалық өрісті анықтау

21. Жобалық өріс, әдетте, лабораториялық немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік топтамалар негізінде әзірленеді. Өнеркәсіптік процесс ауқымдау кезінде, әдетте, мақсаттық аралық немесе қалыпты жұмыс өрісі ретінде айқындалған жобалық өрістің тиісті саласында жүзеге асады және валидацияланады. Өнімнің өмірлік циклының бойында жобалық өріс шеңберінде процестің өлшемдері мен сипаттамаларының өзгеруі (яғни, материалдар сапасының көрсеткіштері) әзірлеу кезінде мейлінше жоғары немесе байқалмаған қатерлердің пайда болуына әкелуі мүмкін. Осы себептер бойынша, сондай-ақ, бастапқыда жобалық өрістің айқындалуына және процестің валидациялануына байланысты жобалық өріс шеңберінде жаңа саланың жарамдылығын растау (өнім сапасының барлық көрсеткіштерінің белгіленген критерилерге сәйкестігінің дәлелдемелерін ұсыну жолымен), яғни, жобалық өрісті анықтау қажет етілуі мүмкін.

22. Жобалық өрісті әзірлеу кезінде алынған өлшемдер өндіріс ауқымына қарамастан, ауқымдалғаны дәлелденбесе, ал процесс дәстүрлі тәсілді пайдаланумен валидацияланса, жобалық өрісті анықтау және мұндай анықтауды хаттаманың тіркеу дерекнамасына енгізу қажет етіледі. Процесті үздіксіз анықтаудың қолданылуы өнімнің өмірлік циклы ішінде жобалық өрістің жарамдылығын растауға ықпал етуі мүмкін. Мұндай жағдайда, жобалық өрісті анықтау процесті үздіксіз анықтау жүйесінің бір бөлігі ретінде қаралуға тиіс.

23. Процестің өлшемдері мен сипаттамаларының өзгермелігіне және олардың жобалық өріс бойынша жылжуына (яғни, оңтайлы жұмыс өлшемдері (валидацияланған аралықтар) шегіндегі ауытқуларға) немесе жобалық өрістің жаңа саласында мейлінше жоғары немесе белгісіз қатердің пайда болуына байланысты анықтау жоспарына процесті күнделікті бақылау жүйесіне енгізілмеген (мысалы, өндіріс ауқымына және (қолданымды болса) жабдыққа байланысты болуы мүмкін QA немесе PP's) мониторингі және сынақтары) сапа көрсеткіштері (QA) және процестердің өлшемдері (PP's) енгізілуі мүмкін. Жобалық өрістің барлық саласын немесе жобалық өрістің ең шеткі шектерін анықтаудың қажеті жоқ.

24. Жобалық өріс бір саладан аса анықталмауға тиіс, сондай-ақ, өнімнің өмірлік циклы ішінде бекітілген жобалық өрісті түзету үшін кезеңімен өту қолданымды болып табылады.

VI. Ауқымдау

25. Ұзақ және қымбатқа түсетін сынақтарды болғызбау үшін процесті әзірлеу, оңтайландыру және ауқымдау кезінде тиісті түрде, сынақтардың барысы туралы ақпарат пен деректер жинауды ұйымдастыру қажет. Бұл ақпарат өнеркәсіптік өндіріс процесін жүргізу кезінде сапаны төмендетпестен, процесті ауқымдауға қол жеткізуге болатындығын негіздеу үшін ұсынылады. Тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.P.2 кіші бөлімінде ("Фармацевтикалық әзірлеу") ауқымдау кезінде ауытқуы мүмкін процестің элементтерін белгілеу қажет, Тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.P.3 кіші бөлімінде ("Дәрілік препараттың өндірістік процесі") олардың сипатталуы қажет.

26. Егер топтамалардың мөлшерлері белгілі бір аралықтарда ұсынылса, топтама мөлшерінің өзгеруі дайын өнім сапасының (CQA) шекті көрсеткіштеріне теріс әсер етпейтіндігі негізделгені жөн. Егер процестің ауқымдауға байланысты еместігінің дәлелі ұсынылмаса немесе процесті үздіксіз анықтау пайдаланылмаса, топтаманың мөлшерінің өзгеруі кезінде процесті валидациялау жоспарында келтірілген өлшемдер қайта тексерілуге тиіс.

VII. Өзгерістерді тіркеуден кейінгі бақылау

27. Өндірістік процестер үшін ұсынылатын өзгерістерді басқару үшін дәл рәсімдер белгіленуі қажет. Мұндай рәсімдер Тиісті өндірістік практика қағидалары талаптарының бір бөлігі болып табылады және әдетте, тіркеу дерекнамасында көрсетілмейді. Өзгерістерді бақылау рәсімдері, тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу қажеттілігін бағалауды қоса алғанда, өзгертілген процесс қажетті сапалы өнімді алуға және өзгерістерге байланысты барлық элементтерді толық, егжей-тегжейлі құжаттамалық ресімдеуге және бекітуге мүмкіндік беретін бақылаудың бекітілген стратегиясының көмегімен жиналған жеткілікті деректер санын алуды қамтамасыз етуге тиіс.

Тіркеу және сараптама қағидаларына № 19 және 20 қосымшаларда тіркеу дерекнамасына енгізілуі қажет өзгерістер туралы толық ақпарат келтірілген.

VIII. Өндірістің стандартты және стандарты емес процестері

28. Осы бөлімнің ережелері процесті үздіксіз анықтау пайдаланылатын процестерге емес, тек дәстүрлі тәсіл пайдаланылған процестерге қолданылады (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1 және 2-бөлімшелеріне сәйкес). Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-бөлімшесіне сәйкес өндірісті ауқымдау кезіндегі деректер дәстүрлі әдіс пайдаланылып, валидацияланған стандартты емес өнімдер үшін немесе стандартты емес процестер үшін тіркеу дерекнамасында ұсынылуға тиіс. Өтінім беруші дәрілік препараттың немесе процестің сапасының сәйкессіздігімен байланысты, тұтынушы үшін қатерді ескере отырып, нақты өндіріс (өндіріс учаскесі үшін) өнім өндірісінің процесі стандартты болып табылатынын негіздеуі мүмкін. Әрбір нақты жағдайда, мұндай

негіздеулер бағаланады, алайда, өтінім беруші ұсынған ақпаратқа (әрбір өндірістік учаске үшін):

а) осы немесе өзге өніммен немесе процеспен жұмыс тәжірибесі (мүше мемлекеттер аумағында тіркелген (өткізілетін) өнімдердің тізбесі) және өндірілген топтамалар саны (мөлшерін қоса алғанда);

б) тиісті мүше мемлекеттегі өнімдердің атауы (тіркеу куәліктерінің саны);

в) өнімді әзірлеу кезінде жинақталған білімдердің көлемі (әрбір өндірістік учаскеде өндірілген топтамалардың саны мен мөлшері);

г) процестің осы түрі үшін өндірістік учаскелердің Тиісті өндірістік практика қағидалары талаптарына сәйкестігі туралы ретроспективтік деректер кіруі тиіс.

29. Өтінім беруші тіркеу өтінішінде тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3. 2. Р. 3.5 кіші бөлімесінде ("Өндіріс процесін валидациялау және (немесе) оны бағалау") өндіріс процесінің санатын (стандартты немесе стандартты емес процесс) көрсетуге және аталған санаттың таңдалуын негіздеуге тиіс.

Осы Нұсқаулыққа № 2 қосымшада стандартты емес ретінде қаралатын өнімдер (процестер) туралы ақпарат берілген.

Медициналық қолдану үшін
дәрілік препараттардың
өндірісі процесін
валидациялау жөніндегі
нұсқаулыққа
№ 1 ҚОСЫМША

Процесті валидациялау жоспарына ТАЛАПТАР 1. Процесті дәстүрді валидациялау

1. Өнеркәсіп ауқымындағы топтамаларда алынған деректердің жеткіліксізді кезінде , егер, медициналық қолдану үшін дәрілік препараттардың өндірісі процесін валидациялау жөніндегі Нұсқаулықтың V бөлімінің I-бөлімшесіне сәйкес процесті дәстүрлі валидациялау көзделсе, онда, өтінім беруші Еуразиялық одаққа мүше мемлекеттің дәрілік заттардың айналысы саласындағы уәкілетті органына (бұдан әрі – уәкілетті орган) процесті валидациялау жоспарын ұсынады. Онда, өндірістік ауқымдағы топтамаларда жүргізілетін, валидациялық зерттеулерді орындаудың көлемі мен тәртібі көрсетіледі (валидация үшін топтамалардың саны процестің өзгермелігіне процесс пен өнімнің күрделілігіне, сондай-ақ, өндірушінің тәжірибесіне байланысты, алайда, әдетте, 3 дәйекті топтамадан кем емес). Бұл зерттеулер жөніндегі ақпарат тіркеуден кейінгі инспекция үшін уәкілетті органдарға қол жетімді болуға тиіс.

Процесті валидациялау жоспары Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген, Медициналық қолдану үшін дәрілік заттарды тіркеу және сараптамасы қағидаларына № 1 қосымшада көзделген тіркеу дерекнамасына енгізіледі және соның ішінде:

а) валидацияны жүргізу кезінде бақылауға жататын өндірістің ауытқымалы кезеңдерін немесе процестің ауытқымалы өлшемдерін көрсете отырып, процесті қысқаша сипаттаудан;

б) дайын өнімді шығарудың сертификациясынан (тіркеу дерекнамасының тиісті бөліміне сілтемелер);

в) талдамалы әдістемелер туралы толық мәліметтерден (тіркеу дерекнамасында көрсетілген тиісті әдістемелерге сілтемелер);

г) өндірістік ішкі бақылау және қолданымдықтың критеріі туралы мәліметтерден;

д) ұсынылған қосымша сынақтар туралы мәліметтерден (қолданымдықтың критерілерімен және талдамалы әдістемелерді валидациялаумен (қажет болған жағдайда));

е) сынамаларды алудың жоспарынан (сынамаларды алудың орыны, уақыты және тәсілі көрсетілген);

ж) нәтижелерді есепке алудың және бағалаудың әдістерінен;

з) зерттеулерді орындаудың ұсынылған кестесінен тұрады.

2. Орындалған валидацияның нәтижелері құжаттамалық ресімделеді, оған уәкілетті орган қол қояды және тексеру үшін қол жетімді болуға тиіс,

3. Орындалған валидацияның нәтижелері жөніндегі есепте келесі деректер болуға тиіс:

а) өнім топтамалары сынағының нәтижелері;

б) өнімді талдаудың сертификаты;

в) өнім топтамалары өндірісінің хаттамалары;

г) алынған күтпеген нәтижелер, ауытқулар немесе енгізілген өзгерістер туралы мәліметтер (негізделген);

д) қорытындылар.

4. Күтілген нәтижелерден елеулі ауытқулар алынған кезде өтінім беруші түзету қимылдарын көрсете отырып, бұл туралы еш кідірместен, уәкілетті органдарды хабардар етеді. Өндіріс процесінде ұсынылған барлық өзгерістер тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу жолымен мақұлдануға тиіс.

II. Процесті үздіксіз анықтау

5. Егер процесті үздіксіз анықтау пайдаланылмақшы болса (Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-бөлімшесіне сәйкес), өтінім беруші өнеркәсіп топтамаларының мониторингісі сипатталуымен процесті үздіксіз анықтау жоспарын ұсынады. Ұсынылған ақпарат тіркеуден кейінгі тексеру үшін уәкілетті органдарға қол жетімді болуға тиіс.

6. Процесті үздіксіз анықтау жоспары тіркеу дерекнамасына енгізіледі және келесі ақпараттан тұрады (қажет болған жағдайда):

а) "ағын ішінде" (ағын жанында және "ағыннан тыс") әдістерімен процестің өлшемдерін тексеру үшін мониторингті пайдаланудың толық сипатталуы (соның ішінде мониторингтің кезеңділігі, тексерілетін үлгілердің саны мен мөлшерлері);

б) талдамалы әдістемелер туралы мәліметтер (тіркеу дерекнамасында көрсетілген тиісті әдістемелерге сілтемелер);

в) қолданымдық критерийлер;

г) тиісті жағдайларда үздіксіз анықтаудың өнеркәсіп ауқымындағы өнім өндірісі кезінде процестің қайталануын бақылау қабілеті негізделген ақпарат, сондай-ақ, деректерді өңдеуде қолданылатын статистикалық әдістемелер туралы мәліметтер;

д) мониторинг арқылы жобалық өрісті анықтау қабілетінің негізделуі (жобалық өрісті әзірлеу кезінде).

Медициналық қолдану үшін
дәрілік препараттардың
өндірісі процесін
валидациялау жөніндегі
нұсқаулыққа
№ 2 ҚОСЫМША

Стандарттық және стандарттық емес процестерді айқындау жөніндегі НҰСҚАМАЛАР

1. Стандарттық немесе стандарттық емес процеске жатқызу фармацевтикалық субстанцияның болмысын, дайын өнімнің болмысын өндіріс процесін және өндірушінің тәжірибесін бағалау негізінде айқындалады.

Барлық биологиялық өнімдер стандартты емес ретінде қаралады.

2. Стандарттық емес ретінде қаралуы мүмкін және олар үшін тіркеу дерекнамасында өнеркәсіптік ауқымдағы топтамаларды валидациялау туралы деректер келтірілген өнімдер немесе процестер болып, соның ішінде:

а) мамандандырылған дәрілік нысандар өндірісі;

б) кейбір жаңа технологияларды кәдімгі процеске енгізу;

в) жаңа технологиялар пайдаланылатын мамандандырылған процестер немесе айрықша сақтықты қажет ететін күрделі процестер;

г) стеризациялаудың стандарттық емес әдістері болып табылады.

3. Бұрын Еуразиялық одақ шеңберінде қолданылмаған дәрілік препараттар өндірісі процесіндегі технологиялық операциялар, әдетте, стандарттық емес ретінде қаралады.

II. Мамандандырылған дәрілік нысандар

4. Мамандандырылған ретінде қаралатын өнімдердің түрлеріне жататындар:

а) өкпеге аздап енгізу үшін дәрілік препараттар (мысалы, аэрозолды мөлшерлі ингаляторлар және құрғақ ұнтақ ингаляторлар);

б) стерильді суспензиялар, эмульсиялар немесе басқа да диспергирленген стерильді сұйықтар;

- в) модифицирленген босатылған дәрілік препараттар;
- г) әсер ету затының ($\leq 2\%$) төмен құрамымен бір мөлшерлі дәрілік препараттар;
- д) өзге де мамандандырылған дәрілік нысандар (мысалы, биологиялық ыдырайтын полимерлер, липосом, минель, нанобөлшектер негізіндегі парентеральды депо).

III. Жаңа технологиялардан тұратын қасаң фармацевтикалық процестер

5. Тиісті түрде әзірленген және бекітілген қасаң фармацевтикалық процестерге ылғал түйіршіктер пайдаланылған таблеткілеу кезеңі кіруі мүмкін. Сонымен бірге, әдетте, фармацевтикалық өнеркәсіпте пайдаланылмайтын жаңа технологиялық операцияның (мысалы, құрғатудың жаңа технологиясының) кәдімгі процеске енгізілуі процесс пен өнімді әзірлеу кезінде алынған деректер негізінде жан-жақты валидация жүргізуді қажет етуі мүмкін.

IV. Мамандандырылған немесе кешенді процестер

- 6. Мамандандырылған немесе кешенді процестерге жататындар:
 - а) лиофилизация, микрокапсул жасау сияқты сыни кезеңдер кіретін процестер;
 - б) белсенді фармацевтикалық субстанцияның немесе басты көмекші заттың (мысалы, лубриканттардың, қауашақтарды жабу үшін агенттердің) физикалық-химиялық қасиеттері өңдеу немесе өндірісті ауқымдау кезінде қиындықтарға не өнеркәсіптік ауқымда процесті жүргізу кезінде тұрақтылықты қамтамасыз етумен байланысты проблемаларға әкелуі мүмкін процестер;
 - в) асептикалық процетер.

V. Стерилизациялаудың стандартты емес тәсілдері

- 7. Стерилизациялаудың стандартты емес тәсілдеріне жататындар:
 - а) стерилизациялаудың фармакопейлік емес режимдері пайдаланыла отырып, ылғалды жылумен ақырғы стерилизациялау;
 - б) кемі 25 кГр сіңірілген мөлшерінің шамасымен ионды сәулемен ақырғы стерилизациялау.