

СЎЗ БОШИ

1. ЎзР ССВ «ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКА ЭКСПЕРТИЗАСИ ВА СТАНДАРТИЗАЦИЯСИ ДАВЛАТ МАРКАЗИ» ДАВЛАТ УНИТАР КОРХОНАСИ томонидан ИШЛАБ ЧИҚИЛГАН ва КИРИТИЛГАН.
2. Ўзбекистон стандартлаштириш, метрология ва сертификатлаштириш агентлиги («Ўзстандарт» агентлиги) томонидан «05» 10 2018 йил 05-984 -сонли Қарор билан РЎЙХАТГА ОЛИНГАН ва ЖОРИЙ ҚИЛИНГАН.
3. Ушбу стандарт Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсияларига мувофиқ тузилган. EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
4. O'z DSt 2766:2013 ЎРНИГА ИШЛАБ ЧИҚИЛДИ

Ушбу стандартни Ўзбекистон ҳудудида амалга жорий қилиш (амал қилишини бекор қилиш) ва унга ўзгартиришлар тўғрисидаги ахборот “Ўзстандарт” агентлиги томонидан нашр қилинадиган кўрчатгичда чоп этилади. Ушбу стандартни қайта кўриб чиқиш ва бекор қилиш ҳолатларида тегишли ахборот “Ўзстандарт” агентлиги томонидан нашр қилинадиган кўрчатгичда чоп этилади.

**ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
СТАНДАРТЛАШТИРИШ ВА
ДАВЛАТ НАЗОРАТИНИ
МУВОФИҚЛАШТИРИШ
БОШҚАРМАСИ**

Ушбу Давлат стандарти Ўзбекистон Республикаси ҳудудида расмий чоп этиш мутлақ ҳукуқи “Ўзстандарт” Агентлигига тегишли.

МУНДАРИЖА

Умумий қоидалар.....	1
Атамалар ва тушунчаларнинг моҳияти.....	2
Норматив ҳаволалар.....	17
Белгиланиш ва Қисқартмалар.....	17
5 Дори воситаларини яхши ишлаб чиқариш амалиётининг асосий талаблари.....	18
5.1 Сифатни бошқариш.....	18
5.1.1 Тамойил.....	18
5.1.2 Сифатни таъминлаш.....	19
5.1.3 Дори воситаларининг яхши ишлаб чиқариш амалиёти (GMP).....	19
5.1.4 Сифат назорати.....	20
5.1.5 Маҳсулот сифатининг шарҳланиши.....	21
5.1.6 Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш.....	22
5.2 Ходимлар.....	23
5.2.1 Тамойил.....	23
5.2.2 Умумий талаблар.....	23
5.2.3 Раҳбар ходимлар.....	23
5.2.4 Ўқитиш.....	25
5.2.5 Ходимларга қўйиладиган гигиеник талаблар.....	25
5.3 Бинолар ва ускуналар.....	26
5.3.1 Тамойил.....	26
5.3.2 Бинолар.....	26
5.3.2.1 Умумий талаблар.....	26
5.3.2.2 Ишлаб чиқариш ҳудуди.....	28
5.3.2.3 Омборхона ҳудудлари.....	28
5.3.2.4 Сифат назорати ҳудудлари.....	29
5.3.2.5 Ёрдамчи ҳудудлар.....	29
5.3.3 Асбоб-ускуналар.....	29
5.4 Хужжатлар.....	30
5.4.1 Тамойил.....	30
5.4.2 Умумий талаблар.....	30
5.4.3 Талаб қилинадиган хужжатлар.....	32
5.4.3.1 Спецификациялар.....	32
5.4.3.2 Хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларининг спецификациялари.....	32
5.4.3.3 Оралиқ ва қадокланмаган маҳсулот спецификациялари.....	32
5.4.3.4 Тайёр маҳсулот спецификациялари.....	32
5.4.4 Ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномалар.....	32
5.4.5 Ўраб-жойлаш бўйича йўриқномалар.....	33
5.4.6 Серияларни ишлаб чиқариш баённомалари.....	33
5.4.7 Серияларни ўраб-жойлаш баённомалари.....	34
5.4.8 Услугалар ва баённомалар.....	35
5.4.8.1 Қабул қилиш.....	35

5.4.8.2 Намуналарни танлаб олиш	35
5.4.8.3 Синовлар ўтказиш	36
5.4.8.4 Бошқалар	36
5.5 Технологик жараён	36
5.5.1 Тамойил	36
5.5.2 Умумий талаблар	36
5.5.3 Технологик жараённи олиб боришда қарама-қарши контаминациянинг олдини олиш	38
5.5.4 Валидация	39
5.5.5 Хом ашё	39
5.5.6 Технологик жараёнлар: оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулот	40
5.5.7 Ўраб-жойлаш материаллари	40
5.5.8 Ўраб-жойлаш жараёни	41
5.5.9 Тайёр маҳсулот	42
5.5.10 Бракка чиқарилган, қайта ишланган ва қайтарилган материаллар	43
5.6 Сифат назорати	43
5.6.1 Тамойил	43
5.6.2 Умумий талаблар	43
5.6.3 Сифат назорати бўйича яхши лаборатория амалиёти	44
5.6.4 Хужжатлар	44
5.6.5 Намуналарни танлаб олиш	45
5.6.6 Синовларни ўтказиш	45
5.6.7 Барқарорликнинг кейинги синовларини ўтказиш дастури	46
5.7 Контракт бўйича ишлаб чиқариш ва таҳлил	48
5.7.1 Тамойил	48
5.7.2 Умумий талаблар	48
5.7.3 Буюртмачи	48
5.7.4 Ижрочи	49
5.7.5 Контракт	49
5.8 Рекламациялар ва маҳсулотни чақириб олиш	50
5.8.1 Тамойил	50
5.8.2 Рекламация	50
5.8.3 Қайтариб йиғиб олиш	51
5.9 Ўз-ўзини назорат қилиш	52
5.9.1 Тамойил (принцип)	52
1-илова. Стерилланган дори воситаларини ишлаб чиқариш	53
2-илова. Биологик (шу жумладан иммунобиологик) фармацевтика субстанциялари ва дори воситаларини ишлаб чиқариш	71
3-илова. Радиофаол дори воситалари (радиофармацевтик препаратлар)ни ишлаб чиқариш	100
4-илова. Тиббий газларни ишлаб чиқариш	110
5-илова. Ўсимликлардан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқариш	116
6-илова. Хом ашё ва жойлаш-ўраш материалларидан намуналарни танлаб олиш	121
7-илова. Суюқлик, крем ва суртмаларни ишлаб чиқариш	123

8-илова. Ингаляциялар учун босим остидаги дозаланган аэрозол препаратларини ишлаб чиқариш	125
9-илова. Компьютерлаштирилган тизимлар	127
10-илова. Дори воситаларини ишлаб чиқаришда ионлаштирувчи нурланишни қўллаш	130
11-илова. Тадқиқот синовлари учун дори воситаларини ишлаб чиқариш	136
12-илова. Донор қони ва плазмасидан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқариш	151
13-илова. Квалификация ва валидация	160
14-илова. Ваколатли шахс томонидан серияни чиқариш ва сертификатлаштириш	165
15-илова. Параметрлар бўйича ишлаб чиқариш	176
16-илова. Ишлаб чиқариш ҳудудининг ҳужжатлари	178
17-илова. Назорат ва архив намуналари	191
18-илова. Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш (тавсия қилинади)	195
19-илова. Дори моддалари (“АНПРО” ФФИ - субстанциялар)ни ишлаб чиқаришга қўйиладиган талаблар	214
20-илова. Фармацевтик сифат тизими (тавсия қилинади)	223
Библиографик маълумотлар	243
Библиография	244
Ахборот маълумотлар	247

**Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NƏZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИНИНГ ДАВЛАТ СТАНДАРТИ

ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ - GMP

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICE - GMP

Жорий этиш санаси 2018 йил 10.08. дан

1 УМУМИЙ ҚОИДАЛАР

Мазкур Давлат стандарти (бундан буён матнда стандарт деб юритилади) инсонлар учун мўлжалланган дори воситалари ва уларнинг таркибида қўлланиладиган таъсир этувчи моддаларни яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойиллари ва қоидаларини белгилайди.

Мазкур стандарт Ўзбекистон Республикаси ички бозорида сотиш ва экспорт қилиш мақсадида дори воситаларини ишлаб чиқаришга, шунингдек, Ўзбекистон Республикасига импорт қилинадиган дори воситаларига татбиқ этилади.

Мазкур стандарт инсон учун мўлжалланган дори воситаларини ишлаб чиқариш, шу жумладан уларнинг тўлиқ ва тўлиқ бўлмаган ишлаб чиқарилиши, шунингдек, қадоқлаш, ўраш (жойлаш) ёки ёрликлашни турли жараёнларига жорий қилинади. Бундан ташқари, у дори воситаларини сериялаб ишлаб чиқарилиши, шунингдек клиник синовлар учун дори воситаларини ишлаб чиқаришга татбиқ этилади.

Агар тайёрлаш, қадоқлаш, қайта ўраш (жойлаш) ёки қайта ёрликлаш жараёнлари фақат дорихоналарда фармацевтлар томонидан чакана савдо қилиш учун ёки Ўзбекистон Республикасида бундай жараёнларни амалга ошириш учун расмий рухсатга эга бўлган шахслар томонидан амалга оширилса, мазкур стандарт ва унинг иловалари татбиқ этилмайди.

Мазкур стандарт Ўзбекистон Республикасининг бошқа норматив ҳужжатлари ва амалдаги қонунчиликда белгиланган меҳнатни муҳофаза қилиш ва саноат хавфсизлиги, шунингдек экологик хавфсизлик масалаларига татбиқ этилмайди.

Мазкур стандартдан сифатни таъминлаш тизимини шакллантириш ва дори воситаларини яхши ишлаб чиқариш жараёнини ташкил қилиш учун; фармацевтика ихтисослигидаги корхоналарни лойиҳалаш, қуриш, қайта қуриш ва техник қайта жихозлаш учун; тайёр дори воситалари ва таъсир этувчи моддалар ишлаб чиқарувчи корхоналарини аудит ва инспекцион назоратида қўллаш тавсия этилади.

Мазкур стандарт идоравий бўйсиниши ва мулкчилик шаклидан қатъий назар, Ўзбекистон Республикасида тайёр дори воситалари ва таъсир этувчи моддаларни ишлаб чиқарувчи корхоналарга, ҳамда ўз маҳсулотини Ўзбекистон Республикасига импорт қиладиган ишлаб чиқариш корхоналарига, шунингдек, уларнинг аудиторлари ва инспекторларга қўллашга тавсия этилади.

Мазкур стандарт GMP тамойиллари ва қоидаларига мувофиқ дори воситаларини ишлаб чиқаришни ташкил қилиш, шунингдек, ишлаб чиқариш участкаларини GMP

2483
05 10 13

талабларига мувофиқлигига ўтказиладиган аудиторлик текширувда, инспекцион назоратида ва сертификатлаштириш мақсадида фойдаланиш учун яроқлидир.

2 АТАМАЛАР ВА ТУШУНЧАЛАРНИНГ МОҲИЯТИ

Автоцистерна (tanker): Сиқилган ёки криоген газни ташиш учун транспорт воситасига ўрнатилган контейнер.

Фаол фармацевтик ингредиент (ФФИ); дори моддаси; таъсир этувчи модда (active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance): Дори препаратини ишлаб чиқаришда фойдаланиш учун мўлжалланган ҳар қандай модда (ёки моддалар аралашмаси) ва дори воситалари ишлаб чиқаришда ишлатилганда у фаол ингредиентга айланади. Бундай моддалар фармакологик ёки бошқа бевосита таъсирга эга бўлиб; уларни касалликни даволаш, унинг ташхиси ёки профилактикаси учун, организм ҳолатини, тузилмаси ёки физиологик функцияларини ўзгартириш, парваришлаш, ишлов бериш ва касаллик аломатларини енгиллаштириш учун қўлланилади.

Хавф-хатар таҳлили (risk analysis): Аниқ белгиланган хавф-хатарлар билан боғлиқ бўлган хавф даражасини аниқлаш.

Баланс (reconciliation): Одатдаги тафовутни албатта эътиборга олган ҳолда, назарий ва ҳақиқий фойдаланилган материаллар ва ишлаб чиқарилган маҳсулот миқдори ўртасидаги нисбат.

Баллон (cylinder): Юқори босим остидаги газни сақлаш учун мўлжалланган контейнер. Сигими 150 l (сув бўйича) дан ошмаган транспортда ташиладиган босим остидаги контейнер. Мазкур ҳужжатда “баллон” тушунчасининг қўлланиши тегишли матнда баллонлар гуруҳи (ёки баллонлар боғлами)ни англатиши мумкин.

Хужайралар банки (cell bank):

- Хужайралар банки тизими (cell bank system)

Айнан битта асосий хужайралар банкидан олинадиган хужайралар культурасидан фойдаланиш асосида маҳсулотнинг кетма-кет серияларини ишлаб чиқариладиган тизим (хужайра линиясининг айнан бир хиллиги ва контаминацияни тўлақонли бартараф этилганлиги билан таърифланади). Хужайраларнинг ишчи банкини тайёрлаш учун асосий хужайралар банкининг бир қанча контейнерларидан фойдаланилади. Хужайра банки тизими пассажларнинг сонига нисбатан ёки одатдаги технологик жараён вақтида пассажларнинг энг юқори даражадаги миқдоридан сўнг икки марта кўпайиши сонига нисбатан валидация қилинади.

- Хужайраларнинг асосий банки (master cell bank)

Битта операцияда контейнерларга тақсимланган, бир хиллигини таъминлаш мақсадида биргаликда ишлов берилган ва турғунлигини таъминлаш учун шу усул билан сақланадиган, тўлиқ тавсифланган хужайраларнинг культураси. Одатда, хужайраларнинг асосий банки минус 70 °C ва ундан паст ҳароратда сақланади.

- Хужайраларнинг ишчи банки (working cell bank)

Хужайраларнинг асосий банкидан келиб чиққан ва технологик жараёнда ишлатиладиган хужайра культураларини тайёрлаш учун мўлжалланган хужайралар культураси. Одатда, хужайраларнинг ишчи банкини тайёрлаш учун ундан паст ҳароратда сақланади.

Биологик агентлар (biological agents): Микроорганизмлар, жумладан ген муҳандислиги усули билан олинганлари, ҳам патоген, ҳам патоген бўлмаган ҳужайралар культуралари ва эндопаразитлар.

Биореактор (bioreactor): Ёпиқ тизим бўлиб (ферментер каби), унга биологик агентлар бошқа хом ашё билан бир биргаликда шундай тарзда киритилади-ки, бунда улар кўпайиши ёки улар томонидан бошқа хом ашё билан ўзаро таъсири орқали бошқа моддаларни ҳосил бўлиши амалга ошади. Биореакторлар одатда тартибга солувчи ва назорат ускуналари, шунингдек, моддаларнинг бирикиши, қўшилиши ва чиқариб ташланиши учун зарур бўлган мосламалар билан таъминланади.

Валидация (validation): Яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойилларига мувофиқ муайян йўриқнома, жараён, ускуна, хом ашё, фаолият ёки тизим ҳақиқатдан ҳам кутилган натижаларга олиб келишини исботловчи ҳаракатлар. («квалификация» тушунчасига қаранг).

Тозалаш валидацияси (cleaning validation): Тасдиқланган тозалаш жараёни дори воситалари ишлаб чиқариш учун зарур бўлган даражадаги жиҳозларнинг тозалигини таъминлашини ҳужжатлаштирилган далили.

Жараён валидацияси (process validation): Белгиланган параметрлар чегарасида ўтказиладиган жараён самарали ва қайтарилувчан натижалар билан амалга оширилиши мумкинлигини, ва бу жараён асосида олдиндан белгиланган спецификациялар ва сифат таснифларига мос келадиган дори препаратини олишга олиб келишини ҳужжатлаштирилган далили.

Истиқболли валидация (prospective validation): Сотиш учун мўлжалланган маҳсулотни серияли ишлаб чиқариш бошланишигача ўтказиладиган валидация.

Йўлдош валидация (concurrent validation): Сотиш учун мўлжалланган маҳсулотларни сериялаб ишлаб чиқариш жараёнида ўтказиладиган валидация.

Ретроспектив валидация (retrospective validation): Бозорда сотувлари йўлга қўйилган препарат ҳолатидаги серияларни ишлаб чиқариш, синаш ва назорати ҳақида йиғилган маълумотлар асосидаги жараён валидацияси.

Ревалидация; такрорий валидация (re-validation): Ўзгаришларни назорат қилиш жараёнига мувофиқ равишда жараён/ускуналарга киритилган ўзгариш жараёнининг хусусиятига ва препарат сифатиغا салбий таъсир кўрсатмаслигининг қафолатини таъминлаш мақсадида жараён валидациясини такрорлаш.

Вентиль (valve): Контейнерларни очиш ва ёпиш учун қурилма.

Минимал босимни ушлаб турувчи вентиль (minimum pressure retention valve): Фойдаланиш жараёнида контаминациянинг олдини олиш учун белгиланган босимни (атмосфера босимидан юқори 3-5 бар га яқин) сақлаб турадиган, тескари оқимга қаршилик кўрсатадиган хусусиятга эга бўлган вентиль.

Қайтариш (return): Сифат дефекти мавжуд ёки мавжуд эмаслигидан қатъий назар дори воситасини, ишлаб чиқарувчи ёки дистрибьюторга қайтариб жўнатиш.

Ҳаво шлюзи (airlock): Икки ёки бир нечта хоналар орасидаги, масалан, турли тозалик синфларига мансуб, мазкур хоналарга кириш зарур бўлганда улар орасидаги ҳаво оқимини назорат қилиш учун хизмат қиладиган икки ёки бир нечта эшиклар билан чекланган жой. Ҳаво шлюзлари одамларнинг ва буюмларнинг ҳаракатини учун мўлжалланади ва фойдаланилади.

Зарар (harm): Инсон саломатлигига етказилган зарар, жумладан, маҳсулот сифати ёки яроқлилигини йўқотганлиги натижасида келтирилган зарар.

Ёрдамчи моддалар ва материаллар (process aids): Оралиқ маҳсулот ёки ФФИ-субстанциялар ишлаб чиқаришда ёрдамчи бўлган ўзидан ўзи кимёвий ёки биологик реакцияларда иштирок этмайдиган эритувчилардан ташқари моддалар ва материаллар (масалан, филтрловчи материаллар, фаоллашган кўмир в.б.).

Иккиламчи ўрам (outer packaging): Бирламчи ўрамдаги препарат жойлаштирилган ташки ўрам.

Параметрлар бўйича ишлаб чиқариш (parametric release): Ишлаб чиқариш жараёни вақтида олинган маълумотлар асосида, шунингдек, параметрлар бўйича ишлаб чиқаришга тегишли бўлган, GMPнинг белгиланган талабларига мувофиқ келиши асосида, маҳсулот талаб қилинадиган сифатга эгаллигига кафолат берувчи ишлаб чиқариш тизими.

Кутилаётган натижа (yield, expected): Лабораторияда, тажрибавий ишлаб чиқаришда ёки саноат миқёсида олдиндан олинган маълумотларга асосланган, технологик жараённинг ҳар қандай тегишли босқичида кутилаётган модда миқдори ёки назарий жиҳатдан кутилаётган натижанинг фоиз улуши.

Назарий жиҳатдан олинган натижа (yield, theoretical): Ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган модда миқдори асосида аниқланган ва реал технологик жараён шароитида бирор-бир йўқотишлар ёки ўзгаришлар йўқлиги шароитида технологик жараённинг ҳар қандай тегишли босқичида ишлаб чиқарилиши мумкин бўлган миқдор.

Газ (gas): 1,013 bar (101,325 kPa) босимда ва 15 °C ҳароратда тўлиқ газсимон бўлган ёки 50 °C ҳароратда (ISO 10286) 3 bar (300 kPa) дан юқори буғ босимига эга модда ёки моддалар аралашмаси.

Тайёр маҳсулот; тайёр препарат (finished product): Ишлаб чиқаришнинг барча босқичларидан ўтган, шу жумладан, якуний ўрамга жойланган дори препарати.

Баллонлар гуруҳи (cylinder bundle): Рама билан бир бирига бириктирилган ва қувурлар билан уланган, бир бутун яхлит мослама сифатида транспортда ташиладиган ва фойдаланиладиган баллонлар мажмуаси.

Ишлаб чиқариш участкасининг ҳужжатлар тўплами (site master file): ишлаб чиқарувчи томонидан тайёрланган ва маълум бир участкада дори воситаларини ишлаб чиқариш ва/ёки назорат қилишда GMP талабларига риоя қилиниши, шунингдек, ҳар қандай чамбарчас ўзаро боғлиқ ишлар ва қўшни бинолар ҳақида махсус ва фактга асосланган ахборотни сақловчи ҳужжат. Агар ушбу участкада дори воситаларини ишлаб чиқариш ва назорат қилишнинг фақат маълум бир жараёнлари амалга оширилса, унда ишлаб чиқариш участкаси ҳужжатида жараёнларнинг фақат мазкур қисмигина фойдаланиши лозим (масалан, қадоқлаш, таҳлил ва бошқалар).

Препарат спецификацияри ҳужжатлар тўплами (product specification file): Тадқиқот ўтказилаётган дори воситасини ишлаб чиқариш, қадоқлаш, сифат назорати бўйича синовлар ўтказиш, серияларни чиқаришга рухсат бериш ва юклашга батафсил ёзма йўриқномалар тузиш учун зарур бўлган барча ахборотларни (ёки муайян ҳужжатларга ҳаволаларни) сақловчи маълумотнома ҳужжатлар тўплами.

Препаратнинг ҳаётий цикли (product lifecycle): Препаратнинг яратилиши, бозорда мавжудлигидан то бозордан чиқиб кетмагунича бўлган барча ҳаётий фазалари.

Буюртма (order): Тадқиқотлар учун дори воситаларининг маълум бир миқдорини ишлаб чиқариш, жойлаб, ўраш ва/ёки жўнашиш учун берилган фармойиш.

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Клиник синовлар буюртмачиси ёки ҳомий (sponsor): дори воситасининг клиник синовларини бошлашнинг ташаббускори ва клиник синовни ташкиллаштириш, назорат қилиш ва/ёки молиялаштиришга жавобгар юридик ёки жисмоний шахс.

Худуд (area): Ишлаб чиқариш биноларининг қайсидир параметр(лар) ёки шарт(лар) билан шартли чегараланган қисми.

Хавф-хатарни идентификатлаштириш - аниқлаш (risk identification): Хавф туғдирувчи омилларга оид ёки муаммоларни таърифловчи ахборотлардан мунтазам равишда фойдаланиш асосида зарарлар (хавф-хатарлар)нинг потенциал манбаларини аниқлаш.

Изоляцияланган худуд (contained area): Худуднинг ички биологик таъсири ташқи атроф-муҳитни ифлослантирилишини олдини оладиган қилиб қурилган ва фойдаланиладиган (ҳамда ҳавонинг қайта ишланиши ва фильтрациясининг мувофиқ келувчи тизимлари билан жиҳозланган) худуд.

Изоляция (containment): Биологик ёки бошқа турдаги агентни маълум бир худуд (жой) чегарасига жойлаш бўйича қилинадиган хатти-ҳаракат.

Бирламчи изоляция (primary containment): Биологик агентнинг унинг яқинидаги иш худудига ўтиб қолишини бартараф қилувчи изоляция тизими. Бунга эришиш учун жараёни хавфсиз олиб бориш йўриқномалари билан бир қаторда, биологик ишларни хавфсиз олиб бориш учун ёпик контейнерлар ёки бокслардан фойдаланиш орқали амалга оширилади.

Иккиламчи изоляция (secondary containment): Биологик агентнинг ташқи атроф муҳит ёки бошқа ишчи худудларига ўтиб қолишининг олдини олувчи изоляция тизими. Бу ҳавони қайта ишлаш воситалари билан махсус жиҳозланган бинолардан фойдаланиш ва жараёни хавфсиз олиб бориш бўйича йўриқномалар билан бир қаторда материалларни ташқарига узатиш учун ҳаво шлюзлари ва/ёки стерилизаторларнинг мавжудлиги орқали эришилади. Иккиламчи изоляция бирламчи изоляциянинг самарадорлигини оширади.

Хавф-хатар ҳақида ахборот бериш (risk communication): Хавф-хатар ва хавфни бошқариш ҳақидаги ахборотни қарор қабул қилишга масъул шахс ва бошқа иштирокчилар ўртасидаги тарқатиш.

Инфекция юқтирган (infected): Ташқи биологик агентларни юқтирган ва шуни оқибатида инфекция тарқатиши мумкин бўлган шахс.

Гидростатик босим билан текшириш (hydrostatic pressure test): Баллонлар ёки резервуарлар юқори босимни ушлаб қолиши мумкинлигига ишонч ҳосил қилиш учун миллий ёки халқаро талабларга мувофиқ хавфсизлик мақсадлари бўйича ўтказиладиган синов.

Тадқиқотчи (investigator): Тиббий муассасада клиник синовлар ўтказиш учун масъул шахс. Агар синовни тиббий муассасанинг жамоа ходимлари ўтказишса, тадқиқотчи (масъул тадқиқотчи) жамоа раҳбари ҳисобланади.

Тадқиқ қилинадиган дори воситаси (investigational product): клиник синовларда эталон сифатида фойдаланиладиган ёки синовдан ўтадиган дори шаклидаги дори моддаси ёки плацебо. Рўйхатдан ўтган дори воситаси тадқиқ қилинадиган бўлиши мумкин, агарда унинг қўлланилишида ёки ишлаб чиқарилишида (ўраб-жойланишида) рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари тўпламида кўрсатилганидан фарқланадиган ўзгариш бўлса, ёки янги кўрсатма бўйича қўлланилса, ёки тасдиқланган бўлса, бундан бундан қўлланиши ҳақидаги маълумотларни кенгайтириш учун фойдаланиладиган

DAV LAT NA ZOR AT I NI
MUV OF IQL ASHT I R I SH
BOSH QAR MAS I

Бирламчи хом ашё (starting material): Дори воситаларини тайёрлашда фойдаланиладиган, ўраб-жойлаш материаллардан ташқари, ҳар қандай модда.

ФФИни ишлаб чиқариш учун хом ашё (API starting material): ФФИ ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган ва муҳим структуравий қисм сифатида ФФИ структурасига кирадиган хом ашё, оралик маҳсулот ёки ФФИ. Дастлабки маҳсулот контракт ёки савдо келишуви бўйича бир ёки бир нечта етказиб берувчилардан сотиб олинган товар – модда бўлиши мумкин ёки корхонанинг ўзи томонидан ишлаб чиқарилиши мумкин. Хом ашё, одатда, белгиланган кимёвий хусусиятларга ва структурага эга бўлади.

Калибровка (calibration): Муайян шароитларда ўтказиладиган бир қатор жараёнлар бўлиб, улар ёрдамида асбоб ёки ўлчов тизимлари кўрсатмалари ёки физик ўлчовларда олинган кўрсаткичлар ва таникли эталон намуналарининг тегишли катталиклари ўртасидаги нисбат белгиланади.

Карантин (quarantine): Алоҳида хонада ёки бошқа самарали усуллар билан изоляцияланган хом ашёнинг, ўраб- жойлаш материалларининг, оралик, қадокланмаган ёки тайёр маҳсулотларнинг ишлаб чиқарилишига рухсат берилиши ёки рад этилиши ҳақидаги қарор кутилгунга қадар бўлган мақоми.

Сифат (quality): Маҳсулот, тизим ёки жараёнга хос бўлган хусусиятларнинг талабларга мувофиқ келиш даражаси (таъсир этувчи моддалар ва дори воситалари учун махсус «сифат» термини таърифига тегишли ICH Q6A ҳужжатига қаранг).

Квалификация (qualification): Муайян бир ускуна тўғри ишлаши ва ҳақиқатда кутилган натижаларга олиб боришини тасдиқловчи ҳаракатлар. «Валидация» тушунчаси кенгрок тушунча ҳисобланиб, баъзан «квалификация» тушунчасини ҳам ўз ичига олади.

Лойиҳа квалификацияси (DQ) (design qualification - DQ): Таклиф қилинаётган техник воситалар, тизимлар ва ускуналар лойиҳаларининг кўзланган мақсад учун фойдаланилишга яроқлилигини ҳужжатлаштирилган тасдиғи.

Монтаж квалификацияси (IQ) (installation qualification - IQ): Ўрнатилган ёки янгисига ўзгартирилган (модификацияланган) техник воситалар, тизимлар ва ускуналар тасдиқланган лойиҳа ва ишлаб чиқарувчининг тавсияларига мувофиқ келишини ҳужжатлаштирилган тасдиғи.

Фаолият квалификацияси (OQ) (operational qualification - OQ): Ўрнатилган ёки модификацияланган техник воситалар, тизимлар ва ускуналар топширилган иш диапазони давомида ҳамма вақт лозим даражада ишлашини ҳужжатлаштирилган тасдиғи.

Фойдаланиш сифатининг квалификацияси (PQ) (performance qualification - PQ): Техник воситалар, тизимлар ва ускуналар биргаликда фойдаланилганда, тасдиқланган жараёни олиб бориш усули ва маҳсулот спецификацияси асосида, қайтарилувчан натижалар билан самарали ишлаши мумкинлигини ҳужжатлаштирилган тасдиғи.

Хужайра культураси (cell culture): Кўп хужайрали организмлардан ажратиб олинган ва in vitro шароитида ўсадиган хужайралар.

Клиник синов (clinical trial): Синов субъектлари бўлган инсонларда ўтказиладиган бирор-бир тадқиқот бўлиб, у текшириладиган препарат(лар)нинг фармакологик ва/ёки фармакодинамик хусусиятларини, у(лар)нинг касалликнинг клиник намоён бўлишига таъсирини аниқлаш ёки текшириш учун ва/ёки ноҳўя реакцияларини аниқлаш, ва/ёки у (улар)ни абсорбция, тақсимланиши, метаболизм ва/ёки тарқалишини ўрганиш учун мўлжалланган. Шу билан бирга клиник синов жараёнида ўрганиладиган препарат (лар)нинг хавфсизлиги ва/ёки самардорлиги тасдиқланади.

Рандомизация коди (randomization code): Рандомизация жараёнининг ҳар бир субъектига белгиланган даволаш тури кўрсатилган рўйхат.

Қон компонентлари (blood components): Қон банкларининг анъанавий йўриқномаи асосида уларни центрифугалаш, фильтрациялаш ва музлатиш ёрдамида олиниши мумкин бўлган даволаш жараёнида қўлланадиган қон компонентлари (эритроцитлар, лейкоцитлар, плазма, тромбоцитлар).

Компьютерлаштирилган тизим (computerized system): Баённома тузиш учун ёки автоматик бошқарув учун маълумотларни киритиш, электрон қайта ишлаш ва ахборотларни тақдим этиш каби жараёнларни ўз ичига олган тизим.

Компьютер тизими (computer system): Маълум бир функция ёки функциялар мажмуасини бажаришга мўлжалланган ҳолда режалаштирилган ва ўрнатилган аппарат таъминоти ва мувофиқ равишдаги дастурий таъминот компонентларининг гуруҳи.

Контейнер (container): Тиббий газ билан бевосита алоқада бўладиган криоген идиш, резервуар, автоцистерна, баллон, баллонлар гуруҳи ёки бошқа турдаги упаковка.

Назорат остидаги ҳудуд (controlled area): Шундай қурилган ҳудуд-ки, ундан фойдаланишда бирон бир ифлосланишнинг киритилиши (тахминан D синфига мувофиқ келадиган ҳавони узатиш тизими қўлланиши мумкин) ва тирик организмларнинг тасодифан тарқалиши оқибатларини назорат қилиш имконияти мавжуд. Амалга ошириладиган назорат даражаси, жараёнда қўлланиладиган организм табиатига боғлиқ бўлиши лозим. Энг камида бу ҳудуд, яқин жойлашган ташқи атроф муҳитга нисбатан салбий босимда ишлаши ва ҳавода кичик миқдордаги контаминация манбаларини самарали бартараф этиш имкониятини бериш керак.

Ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат; ишлаб чиқариш назорати (in-process control): Технологик жараёни давомидаги уни назорат қилиш мақсадида ва зарур бўлганда маҳсулотларнинг спецификацияларга мувофиқлигини таъминлашни тартибга солиш учун амалга ошириладиган текширувлар. Атроф-муҳит ёки ускуналар назорати ишлаб чиқариш жараёнидаги назоратнинг бир қисми сифатида ҳам қаралиши мумкин.

Ўзгартиришларни назорат қилиш (change control): Тегишли мутахассисликларнинг малакали вакиллари томонидан техник воситалар, тизимлар, ускуналар ёки жараёнлар валидациясининг мақомига таъсир қилиши мумкин бўлган, тақлиф қилинаётган ёки ҳақиқатда киритилган ўзгаришларни ўрганиладиган расмий тизим. Бундай назоратдан мақсад – тизимни валидация қилинган тизим мақомида ушлаб турилишини кафолатловчи ва ҳужжат билан тасдиқловчи тадбирларнинг зарурлигини аниқлаш.

Сифат назорати (quality control): яхши ишлаб чиқариш амалиётининг таркибий қисмидир. Сифат назорати намуналарни танлаб олиш, спецификациялар ва синовлар ўтказилиш билан боғлиқ. Шунингдек, сифат назорати сифати қониқарли деб тан олинмагунга қадар хом ашё ва материалларни қўллашга ва тайёр маҳсулотни сотишга ёки етказиб беришга рухсат этилмаслигини кафолатловчи ишлаб чиқаришга рухсат беришни ташкиллаштириш ва ҳужжатлаштириш жараёнининг бир қисмидир. Бу эса барча зарур ва тегишли синовлар ҳақиқатда ўтказилганлигини тасдиқлайди.

Хавф-хатар назорати (risk control): Хавф-хатарларни бошқариш бўйича қарорларни амалга ошириш ҳаракатлари (ISO Guide 73)

ЎЗГАРТИРИШ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Жараён назорати (process control): «Ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат» атамаси таърифига қаранг.

Мувофиқлик критериялари (acceptance criteria): Синов натижаларининг рақам билан ифодаланадиган чегаралари, интерваллари ва бошқа мос келувчи мувофиқлик критериялари.

Криоген газ (cryogenic gas): 1,013 бар босим ва $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ дан паст ҳароратда суюқ ҳолатга ўтувчи газ.

Криоген идиш (cryogenic vessel):

1. Суюлтирилган газни жуда паст ҳароратда сақлаш учун мўлжалланган контейнер.
2. Суюлтирилган ёки криоген газларни сақлаш учун мўлжалланган, иссиқлик изоляцияли стационар ёки силжитиладиган контейнер. Уни ичидан газ, газсимон ҳолда ёки суюқ ҳолда олинади.

Қон (blood): Битта донордан олинган, қон қуйиш учун ёки кейинги ишлаб чиқариш учун мўлжалланган тоза қон.

Доривор ўсимлик (medicinal plant): Тиббий мақсадларда фойдаланиладиган доривор ўсимлик (ёки унинг бир қисми).

Дори воситалари: касалликлар профилактикаси, уларга ташхис қўйиш ва уларни даволаш, шунингдек одам организмнинг ҳолати ва функцияларини ўзгартириш учун тиббиёт амалиётида қўлланилишига рухсат этилган дори моддалари (субстанциялар) ва ёрдамчи моддалар асосида олинган воситалар, дори моддалари (субстанциялар), дори препаратлари;

Дори препаратлари: дозаланган, идишга жойланган-ўралган, қўлланилиш учун тайёр дори воситалари;

Дори моддалари (субстанции): фармакологик, иммунологик ёки метоболик фаолликка эга бўлган ёхуд ташхис қўйиш мақсади учун фойдаланиладиган, тиббиёт амалиётида қўлланилишига рухсат этилган, келиб чиқиши табиий ёки синтетик моддалар.

Тадқиқотлар учун мўлжалланган дори воситаси (investigational medicinal product): Ўрганиш предмети ҳисобланган ёки клиник синовлар доирасида назорат учун фойдаланиладиган дори шаклидаги дори моддаси ёки плацебо, шу жумладан, қўлланиш ва тайёрланиш усули (дори шакли ёки қадоқлаш) тасдиқланганидан фарқланувчи, янги кўрсатма бўйича қўлланишга тавсия этилган ёки тасдиқланган кўрсатма бўйича қўшимча ахборот олинган, рўйхатдан ўтказилган дори воситаси.

Ўсимликдан олинган дори воситаси (herbal medicinal product):

1. Фақат ўсимликлардан олинган фаол ингредиентлар сақловчи дори воситаси ёки ўсимликлардан тайёрланган препаратлар.
2. Таъсир этувчи моддалар сифатида фақатгина бир ёки бир нечта ўсимлик субстанциялари, бир ёки бир нечта ўсимлик препаратлари, бир ёки бир нечта шундай ўсимлик субстанциялари билан бир ёки бир нечта шундай ўсимлик препаратлари комбинацияси сақлаган ҳар қандай дори воситаси.

Донор қони ёки плазмадан олинган дори препаратлари (medicinal product derived from human blood or plasma): Давлат ёки хусусий корхоналарда қон компонентлари асосида sanoat миқёсида ишлаб чиқарилган дори препаратлари; шу жумладан альбумин, қоннинг ивиш омиллари ва инсон иммуноглобулинлари.

Қарор қабул қилиш учун масъул шахс (лар), (decision maker(s)): Сифатга оид хавфни бошқариш масалалари бўйича ўз вақтида ва тегишли қарорларни қабул қилиш учун малака ва ваколатга эга бўлган масъул шахс(лар).

Назарий максимал ёт аралашма қолдиғи (maximum theoretical residual impurity): Баллонларга газни қадоқлаш олдидан баллонларни дастлабки тозалашгача ва тозалашдан сўнг ифлосланиш қолиб кетиши натижасида вужудга келадиган газсимон ёт аралашма. Назарий максимал ёт аралашма қолдиғи миқдорини ҳисоблаш фақат сиқилган газлар учун ўтказилади ва бундай газлар идеал газ хусусиятига эга деб кўзда тутилади.

Маркерлар (markers):

1. Доривор ўсимликлар хом ашёсининг кимёвий таркиби аниқ бўлган ва назорат мақсадида фойдаланиладиган компонентлари. Маркерлар, одатда, маълум даволаш фаоллигига эга компонентлар топилмаса ёки аниқ белгиланмасагина қўлланилади; улар тайёр дори воситасидаги ўсимлик хом ашёси ёки унинг асосидаги препарат миқдорини ҳисоблашда ишлатилиши мумкин. Хом ашё синовида, ўсимлик хом ашёси ёки унинг асосида тайёрланган препаратдаги маркерларни миқдорий аниқлаш лозим.

2. Маркерлар, ўсимлик субстанциялари, ўсимлик препарати ёки ўсимликдан олинган дори воситаларининг аниқланган кимёвий структурага эга, терапевтик ёки фармакологик фаоллигидан қатъий назар, назорат учун керакли компонентлар ёки компонентлар гуруҳидир.

Агар маркерларни ўсимлик субстанциялари ёки ўсимлик препаратларида миқдорий аниқлансагина, улар ўсимликдан олинган дори воситасида, ўсимлик(лар) субстанция(лар)ида ёки ўсимлик(лар) препарат(лар)ида тегишли моддалар миқдорини ҳисоблаш учун хизмат қилади.

Маркерларнинг иккита категорияси мавжуд:

- фаол маркерлар – булар, одатда, терапевтик таъсирга ҳисса қўшадиган компонентлар ёки компонентлар гуруҳлари;

- аналитик маркерлар - булар, аналитик мақсадларда фойдаланиладиган компонентлар ёки компонентлар гуруҳлари.

Материаллар (materials): Хом ашё (starting materials) ва ўраб-жойлаш материалларига (packaging materials), шунингдек реактивлар, эритувчилар, ёрдамчи материаллар (масалан, филтрлар) ва бошқа шу каби материалларга тааллуқли бўлган умумий тушунча.

Тиббий газ (medicinal gas): Фармакологик таъсир кўрсатадиган ва дори воситаси сифатида таснифланадиган даволаш, диагностика ёки профилактика мақсадида беморга юбориш учун мўлжалланган ҳар қандай газ (ёки газлар аралашмаси).

Йўриқномалар; стандарт технологик жараёнлар (СТЖ ёки SOP) (procedures; standard operational procedures - SOP): Бажариш учун мажбурий бўлган операциялар ва эҳтиёт чоралари, шунингдек амалга оширилиши тўғридан-тўғри ёки билвосита дори воситалари ишлаб чиқариш билан боғлиқ бўлган барча зарурий тадбирларнинг тавсифи.

Моделловчи препарат (simulated product): Физик ва кимёвий хусусиятлари (масалан, қовушқоқлик, зарралар ўлчами, рН ва бошқалар) валидацияланадиган препарат билан ўхшаш бўлган материал. Кўп ҳолатларда бу тавсифларга препаратнинг плацебо серияси мувофиқ келиши мумкин.

Энг ёмон ҳолат (worst case): Ишчи параметрларнинг юқори ва пастки чегаралари, шунингдек, стандарт иш жараёнлари доирасидаги ҳолатларни ўз ичига олган вазият ёки бир

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASH TIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

қатор вазиятлар бўлиб, улар оптимал шартлар билан таққослаганда, жараённинг издан чиқиши ёки маҳсулотлар нуқсонининг энг юқори эҳтимолига сабаб бўлиши мумкин. Бундай вазиятлар ҳар доим ҳам жараённинг тўхтаб қолиши ёки маҳсулотларнинг нуқсон билан ишлаб чиқарилишига сабаб бўлмайди.

Қадоқлаинмаган маҳсулот «in bulk» (bulk product) - дори воситалари ёки тиббиёт буюмларини ишлаб чиқариш учун мўлжалланган, Ўзбекистон Республикаси ҳудудидан ташқарида қадоқлаш, истеъмол ўрами ва маркировка қилишдан ташқари барча технологик босқичлардан ўтган ҳар қандай қадоқланмаган дори воситаси ёки тиббиёт буюми.

Қадоқланмаган газ (bulk gas): Якуний ўраб-жойлаш босқичидан ташқари қайта ишлашнинг барча босқичларидан ўтган, тиббиётда қўллаш учун мўлжалланган ҳар қандай газ.

Партия рақами (lot number): Серия рақами атамасининг таърифига қаранг.

Серия рақами; партия рақами (batch number / lot number): Серияни (ёки партияни) идентификатлаштирувчи (аниқлаб берувчи) рақамлар, ҳарфлар ва/ёки белгиларнинг ноёб комбинацияси, улар асосида унинг ишлаб чиқарилиш ва тарқатиш (дистрибуция) маълумотларини аниқлаш мумкин.

Тесқари клапан (non-return valve): Оқимни фақат битта йўналишда таъминлайдиган клапан.

Хавф-хатар шарҳи (risk review): Хавф-хатарга тегишли янги билимлар ва тажрибани ҳисобга олган ҳолда (зарурият бўлганда) хавфни бошқариш жараёни натижаларининг шарҳи ёки мониторинги.

Хавф-хатарнинг умумий баҳолаш (risk assessment): Хавф-хатар билан бошқариш жараёни доирасида хавфга нисбатан қарорларни қабул қилишни таъминлаш учун ахборотларни шакллантиришнинг тизимли жараёни. У хавф-хатар идентификацияси, шунингдек мазкур хавф-хатар таъсири билан алоқадор хавфлар таҳлили ва баҳолашдан иборат.

Хавф (hazard): Зарарнинг (ISO/IEC Guide 51) яширин манбаси.

Юклаш / транспортда ташиш (shipping): Кўрсатмага мувофиқ клиник синовлар учун дори воситаларини юклаш ва жўнатиш мақсадида уларни ўраб-жойлаш бўйича хатти-ҳаракатлар.

Сифат бўлим(лар)и (quality unit(s)): Ишлаб чиқаришдан мустақил равишда фаолият юритадиган, ҳамда сифатни таъминлаш билан бирга, сифатни назорат қилиш бўйича мажбуриятларни бажарадиган ташкилот бўлинмаси. Ташкилотнинг қўлами ва тузилмасига боғлиқ равишда, сифатни таъминлаш ва сифатни назорат қилишнинг алоҳида хизматлари шаклида ёки битта шахс ёки шахслар гуруҳи холида бўлиши мумкин.

Четланиш (deviation): Тасдиқланган йўриқнома ёки белгиланган стандартдан четга чиқиш.

Чиқариб ташлаш (evacuate): Контейнерда вакуумни ҳосил қилиш йўли билан, ундан қолган газни йўқотиш.

Хавф-хатарни баҳолаш (risk evaluation): Тахмин қилинган хавф-хатарни хавфнинг мавжуд критериялари билан таққослаш мақсадида миқдорий ва сифат кўрсаткичлари асосида хавф-хатарнинг муҳимлигини аниқлаш.

Бирламчи ўрам (immediate packaging): Дори препарати ёки тадқиқот синовидан ўтаётган дори воситаси билан бевосита контакта бўладиган контейнер ёки ўраб-жойлашнинг бошқа турдаги воситаси.

Тўқнаш контаминация (cross contamination): Хом ашё ёки маҳсулотнинг бошқа хом ашё ёки бошқа маҳсулот билан ифлосланиши.

Қайта ишлаш (reprocessing): Бир ёки бир нечта қўшимча жараёнлар воситасида, технологик жараённинг муайян босқичида, маҳсулот сифатининг яроқли бўлиши учун сифати яроқсиз бўлган маҳсулотнинг сериясини тўлиқ ёки бир қисмини қайта ишлаш.

Экиладиган культура (seed lot):

• **Экиладиган культура тизими (seed lot system)**

Бу тизимга мувофиқ, маҳсулотнинг кейинги сериялари айнан битта асосий экиладиган культурадан тегишли миқдордаги пассажларда кўпайтириб, ишлаб чиқарилади. Одатдаги ишлаб чиқаришда, экиладиган ишчи культурани экиладиган асосий культурадан тайёрланади. Экиладиган ишчи культурадан олинган тайёр маҳсулот хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича қониқарли бўлиши учун, экиладиган культуранинг пассажлари клиник текширувдан ўтган вакцинаникидан ортиқ бўлмаслиги лозим. Экиладиган асосий культуранинг ва экиладиган ишчи культуранинг келиб чиқиши ва пассажларининг миқдори бўйича баённома тузилади.

• **Экиладиган асосий культура (master seed lot)**

Ягоналик, бир хилликни таъминлаш, контаминацияни бартараф қилиш, барқарорликни кафолатлаш учун битта жараёнда экиладиган культуранинг бир ҳажмидан сигимларга тақсимланган микроорганизмлар культураси. Экиладиган асосий культуранинг суyoқ шакли, одатда, минус 70 °C ёки ундан паст ҳароратда сақланади. Экиладиган асосий культуранинг лиофилизацияланган шакли барқарорликни таъминлайдиган маълум ҳароратда сақланади.

• **Экиладиган ишчи культура (working seed lot)**

Экиладиган асосий культурадан ҳосил бўлган ва ишлаб чиқаришда фойдаланиш учун мўлжалланган микроорганизмлар культураси. Ишчи экиладиган культура маълум бир сигимларга тақсимланади ва юқорида, асосий экиладиган культура учун баён қилинганидек сақланади.

Плацебо: клиник синовлар учун мўлжалланган дори шакли бўлиб, у шакли, ранги, хиди ва бошқа хусусиятлари бўйича дори воситасига ўхшаш бўлиб, ёрдамчи моддаларга эга, аммо таркибида фаол ингредиенти бўлмаган.

Партия; серия (lot; batch): «Серия» атамаси таърифига қаранг.

Чора кўришни талаб қилувчи чегара (action limit): Белгиланган критериялар чегараси бўлиб, бу кўрсаткичлардан ошганда зудлик билан қўшимча чоралар ва тўғриланадиган хатти ҳаракатлар қабул қилиниши зарур ҳисобланади.

Огоҳлантирувчи чегара (alert limit): Белгиланган критериялар бўлиб, меъёрдан четланиш бўлиши мумкинлиги ҳақида олдиндан огоҳлантириб, улар қатъиятли корректив хатти ҳаракатлар учун асос бўлмаслигини, аммо қўшимча тафтиш олиб бориш лозимлигини талаб этади.

Таққослаш препарати (comparator product): Клиник синовлар доирасида таққослаш учун фойдаланиладиган текшириладиган препарат ёки рўйхатдан ўтказилган дори воситаси (яъни, фаол назорат) ёки плацебо.

Хавф-хатарни қабул қилиш (risk acceptance): Хавф-хатарни қабул қилиш қарори.

Ишлаб чиқарувчи (manufacturer): Дори воситаларини ишлаб чиқариш лицензиясининг эгаси, шу жумладан тўлиқ бўлмаган ишлаб чиқариш, шунингдек,

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

қадоклаш, жойлаш, ўраш ёки тамғалашнинг турли жараёнлари билан шуғулланиш учун лицензия олган лицензиат.

Тадқиқот синовидан утувчи дори воситасини ишлаб чиқарувчи/импорт қилувчи (manufacturer/importer of investigational medicinal product): Амалдаги қонунчиликка кўра дори воситасини ишлаб чиқариш/импорт қилиш фаолияти учун лицензия олган лицензиат.

Ишлаб чиқариш (manufacture): Дори воситалари ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш ва сифатини назорат қилиш қоидаларига мувофиқ дори воситаларини ишлаб чиқариш - дори воситаларини сериялаб ишлаб чиқариш, шунингдек, тўлиқ технологик цикл бўйича ёки унинг алоҳида босқичлари: дори воситалари синтези (биосинтези), экстракцияси, тозалаш, қайта ишлаш, қадоклаш, ўраш, жойлаш ва тамғалаш бўйича ишлаб чиқаришни ўз ичига қамраб олиш.

Дори воситаларини ишлаб чиқариш — дори воситаларини уларни ишлаб чиқариш ҳамда сифатини назорат қилишни ташкил этиш қоидаларига мувофиқ сериялаб ишлаб чиқариш, шу жумладан тўлиқ технологик туркум ёки унинг айрим босқичлари: дори воситаларини синтез (биосинтез) қилиш, экстракциялаш, тозалаш, уларга ишлов бериш, уларни қадоклаш, идишга ўраб-жойлаш ва уларни маркалаш босқичларини ўз ичига олган фаолият.

Оралик маҳсулот (intermediate product): Оралик маҳсулот бу қисман қайта ишланган хом ашё бўлиб, у қадокланмаган маҳсулот деб ҳисобланишидан олдин, навбатдаги ишлаб чиқариш босқичларидан ўтиши лозим.

Лойиҳа параметрларининг майдони (design space): бошлангич параметрларнинг (масалан, моддалар тавсифи) ва жараён параметрларининг ўзаро таъсири ва кўп омилли комбинацияси бўлиб, уларга асосланиб дори воситаларининг сифати таъминланиши исботланган. Лойиҳа параметрлари майдони доирасидаги ишлар ўзгариш ҳисобланмайди. Лойиҳа параметрлари майдонидан чиқиш ўзгариш деб қаралади ва шунда рўйхатдан ўтказилгандан кейинги ўзгаришларни тасдиқлашнинг мувофиқлаштириш жараёни бошланади. Лойиҳа параметрлари майдонини буюртмачи таклиф қилади; у ваколатли органлар томонидан баҳолаш ва тасдиқлаш объекти ҳисобланади.

Имзоланган/имзо (signed/signature): Белгиланган вазифани бажарган ёки текширишни амалга оширган шахс имзоси. Бу имзо инициал, исм ва фамилиясининг тўлиқ ёзма варианты, ёзма имзо, шахсий муҳр ёки аслига тўғри ва ҳимоя қилинган электрон имзо тарзида бўлиши мумкин.

Имзо/имзоланган (signature/signed): «Имзоланган» атамаси таърифига қаранг.

Контракт бўйича ишлаб чиқарувчи (contract manufacturer): Бошлангич ишлаб чиқарувчи топшириғи бўйича ишлаб чиқариш фаолиятининг муайян турини бажарувчи ишлаб чиқарувчи корхона.

Валидация баённомаси (validation protocol): Валидацияни қандай тарзда ўтказилишини ва мақбуллик критерияларини белгилаб берувчи, ҳужжат асосида расмийлаштирилган режа. Масалан, ишлаб чиқариш жараёни валидацияси баённомасида технологик ускуналар, жараённинг критик параметрлари ва унинг иш тартиблари, маҳсулотлар тавсифи, намуналарни танлаб олиш, тўплаш зарур бўлган текширув маълумотлари, валидация цикллари микдори ва синовларнинг мақбул натижалари кўрсатилиши лозим.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

Жараёнли-тахлил технологияси (process analytical technology - PAT): Тайёр препарат сифатини таъминлаш мақсадида хом ашё, қайта ишланадиган материаллар ва жараёнлар сифатининг критик кўрсаткичлари ва функционал тавсифини даврий равишда ўлчаш ёрдамида (яъни, қайта ишлаш вақтида) ишлаб чиқаришни режалаштириш, тахлили ва назорати тизими.

Тозалаш (purge): Босимни тушириш ва тортиб олиш орқали ёки босимни тушириш, баллонни қисман газ билан тўлдириш ва кейинчалик босимни тушириш орқали баллонни бўшатиш ва тозалаш жараёни.

Радиоактив дори воситаси; радиофармацевтик препарат (radiopharmaceutical): Тиббий мақсадларда ўзида бир ёки бир нечта радионуклидлар (радиоактив изотоплар)ни сақловчи, қўллаш учун тайёр бўлган ҳар қандай дори воситаси.

Рандомизация (randomization): Доимий хатони ва тахминийликни минимумга туширишга имкон берувчи, синов ўтказилаётганларни тажриба ва назорат гуруҳлари бўйича тасодифий тақсимлаш жараёни.

Ўсимлик преаратлари (herbal preparations): Ўсимлик хом ашёсини экстракция, дистилляция, сиқиб чиқариш, фракциялаш, тозалаш, концентрлаш ёки ферментациялаш тарзида қайта ишлаш йўли билан олинадиган препаратлар. Улар жумласига майдаланган ўсимлик хом ашёлари ёки кукун кўринишидаги ўсимликлар, настойкалар, экстрактлар, эфир мойлари, эзиб чиқарилган шарбатлар ва қайта ишланган экскудатлар киради.

Изоҳ: Атама ва таъриф 7-иловага тааллуқли. «Herbal preparation» атамаси Европа фармакопеясининг «herbal drug preparation» атамасига эквивалент ҳисоблади.

Ўсимлик субстанциялари; ўсимлик хом ашёси (herbal substances): Барча, қайта ишланмаган қуритилган баъзида янги, асосан бутун, қисмларга бўлинган ёки кесилган ўсимликлар, ўсимликлар қисмлари, сув ўтлари, замбуруглар, лишайниклар. Махсус қайта ишланмаган, маълум бир экскудатлар ҳам ўсимликлар субстанциялари сифатида қаралади. Ўсимликлар субстанциялари ўсимликнинг ишлатиладиган қисми ва бинар тизим (нав, тур, хил ва муаллиф)га мувофиқ унинг ботаника номи билан аниқ белгилаб кўрсатилган.

Изоҳ: Атама ва таъриф 7-иловага тааллуқли. «Herbal substance» атамаси Европа фармакопеяси «herbal drug» атамасининг эквиваленти ҳисоблади.

Регенерация ёки қайта тиклаш (recovery): Ишлаб чиқаришнинг маълум бир босқичида талаб қилинган сифатга эга олдинги серияларнинг барчасини ёки бир қисмини бошқа серияга қўшиш.

Резервуар (tank): Суюлтирилган ёки криоген газни сақлаш учун стационар контейнер.

Хавф-хатар (risk): Зарар эҳтимоли ва бу зарарнинг жиддийлиги комбинацияси.

Босимни тушириш (blowing down): Босимни атмосфера босими даражасигача тушириш.

Серия (партия) (batch or lot): бир ёки бир қатор технологик жараёнларда кетма-кетлик билан ишлов бериладиган хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари ёки маҳсулотларнинг муайян миқдори бўлиб, бу ишлов жараёнида белгиланган чегараларда маҳсулотнинг бир хиллигини таъминлаш мўлжалланади. Тайёр маҳсулотни назорати нуқтаи назаридан серия дори воситаларининг дозаланган турлари (дори шакллари)нинг дастлабки материалнинг битта ҳажмидан ишлаб чиқарилган ва ишлаб чиқариш жараёнларининг ягона кетма-кетлиги ёки стерилизациянинг ягона кетма-кетлигидан ўтган

микдорлари йигиндисини, узлуксиз ишлаб чиқаришда эса берилган вақт интервалида ишлаб чиқарилган барча микдорларни ўз ичига олади.

Ишлаб чиқаришнинг айрим босқичларини тугатиш учун баъзан серияни муайян микдордаги кичик серияларга бўлиш зарур, кейинчалик улар якуний бир хил серияни олиш учун бирлаштирилади. Узлуксиз ишлаб чиқаришда серия тушунчаси, бир хиллиги билан тавсифланувчи, маҳсулотларнинг муайян қисмига тегишли бўлиши лозим. Бунда серия ўлчами ёки қайд қилинган микдори, ёки муайян вақт оралигида ишлаб чиқарилган микдор билан аниқланиши мумкин.

Сижилган газ (compressed gas): Босим остида қадоқлашда $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ҳароратда тўлик газсимон ҳисобланган газ (ISO 10286).

Суюлтирилган газ (liquified gas): Босим остида қадоқлашда $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ҳароратда қисман суюқликка ўтган газ (суюқлик устидаги газ).

Система (system): Ташкиллаштирилган бутунликни яратиш учун бирлаштирилган, ўзаро боғланган ҳаракатлар ва техник воситаларни тартибга солинадиган модель.

Стерилликни кафолатлаш тизими (sterility assurance system): Маҳсулотнинг стериллигини таъминлаш учун қилинадиган тадбирларнинг умумий мажмуи. Якуний стерилизация қилинадиган дори воситалари учун бундай тадбирлар қуйидагилардан иборат:

а) тегишли равишда дори воситасини яратиш,

б) хом ашёлар ва технологик ёрдамчи материаллар (масалан, газлар ва мойлар)нинг микробиологик тавсифини билиш, шунингдек, мумкин қадар, уларнинг назорати,

в) микроорганизмларнинг препарат ичига кириши ва уларнинг кўпайиши мумкинлигидан олдини олиш учун ишлаб чиқариш жараёнида контаминациянинг назорати. Бунга, одатда, маҳсулот билан алоқага кирадиган юзаларни тозалаш ва санитар ишлов бериш, тоза биналарда ишларни олиб бориш орқали ҳаводан бўладиган контаминацияни олдини олиш, жараённи олиб бориш фильтрация жараёнларида вақтини чегаралашни назорат қилиш йўли билан эришилади.

г) стерилланган ва стерилланмаган маҳсулотлар оқимларини аралаштириб юборишдан огоҳлантириш,

д) дори воситаларининг бутунлигини сақлаш,

е) стерилизация жараёни,

ж) ўзгаришлар назорати, ўқитиш, йўриқномалар, чиқариш вақтидаги назорат, режали техник профилактика хизматини кўрсатиш, номувофиқликлар таҳлили, инсон томонидан йўл қўйиладиган хатоликлардан огоҳлантириш, валидация, калибровка ва стерилликни таъминлашни қамраб олувчи, бир бутун сифат тизими.

Сифат тизими (quality system): Сифат сиёсатини жорий этадиган ва сифатга оид мақсадларга эришишни таъминлайдиган тизимнинг барча жабхаларининг йигиндисини.

Спецификация (specification): Тегишли синовлар учун рақамли чегаралар, интерваллар ёки бошқа критерияларни ўзида ифодаловчи синовлар, аналитик йўриқномаларга ҳаволалар ва мувофиқлик критериялари рўйхати. Спецификация, материалнинг мўлжалланган қўлланишига мақбул ҳисобланиши учун, материалнинг мувофиқ келувчи критериялар тўпламини белгилайди. «Спецификацияга мувофиқ келиши» келтирилган аналитик услубларга кўра текширувлардан ўтган материал келтирилган мувофиқлик критерияларига мос келишини англатади.

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHOQARMASI

Стандарт намуна, бирламчи (reference standard, primary): Стандартли намуна - асл модда ҳисобланадиган ФФИ – субстанцияси ҳисобланади, бунинг исботланиши кенгайтирилган аналитик текширувлар ёрдамида амалга оширилади. Стандартли намуна юқори тозалик даражасига эга бўлиши лозим. Бу стандарт: 1) расман тан олинган манбадан олинган ёки 2) мустақил синтез воситасида тайёрланган ёки 3) ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган юқори тозалик даражасидаги мавжуд моддадан олинган ёки 4) ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган мавжуд моддани кейинги тозаланиши воситасида тайёрланган бўлиши мумкин.

Стандарт намуна, иккиламчи (reference standard, secondary): Бирламчи стандарт намунаси билан таққослаш йўли билан исботланган ва мунтазам равишдаги кундалик лаборатория таҳлиллари учун стандарт намуна сифатида кундалик фойдаланиладиган белгиланган сифатга эга ва белгиланган тозаликдаги модда.

Ҳомий (sponsor): Клиник тадқиқотнинг бошланиши, унинг ташкиллаштирилиши, назорат қилиниши ва/ёки молиялаштирилиши учун жавобгар саналувчи жисмоний шахс, компания, муассаса ёки ташкилот.

Аниқлаш имконияти (detectability): Хавф-хатарни аниқлаш, унинг мавжудлиги, хозирда бўлиши мумкинлиги ёки ҳақиқатан бор эканлигини белгилаб олиш имконияти

Стерилланганликни кафолатлаш даражаси; стерилизациянинг ишончлилиқ даражаси (sterility assurance level - SAL): Препарат серияси стерил эканлиги эҳтимоли (SAL худди 10-н дек ифодаланади).

Стериллик (sterility): тирик организмларнинг мавжуд эмаслиги. Стерилликни текшириш шарт-шароитлари тегишли норматив ҳужжатларда келтирилган.

Тенденция (trend): Кўрсаткичларнинг ўзгариш йўналиши ёки даражасини англатувчи статистик атама.

Технологик жараён; ишлаб чиқариш (production): Хом ашёни олишдан бошланадиган, ишлов бериш ва қадоқлаш билан давом этадиган ва тайёр маҳсулотни олиб, жиҳозлаш билан тугалланадиган, дори воситаларини тайёрлаш билан боғлиқ бўлган барча жараёнлар.

Талаблар (requirements): Беморларнинг ёки уларнинг манфаатларини ҳимоя қилувчилар (масалан, тиббиёт ходимлари, бошқарув ваколатли ва қонунчилик органлари ходимлари) нинг аниқ ёки назарда тутилган эҳтиёжлари ёки тилаклари. Мазкур ҳужжатда «талаблар» қонунда белгиланган қонунчилик ёки бошқарув талабларинигина эмас, балки шунингдек, эҳтиёжлар ва тилақларини ҳам ифодалайди.

Қувурлар линияси (manifold):

1. Битта манбадан бир ёки ундан кўп газ контейнерларини бир вақтнинг ўзида тўлдириш учун мўлжалланган ускуна ёки аппаратура.

2. бир ёки ундан кўп газ контейнерларини бир вақтнинг ўзида бўшатиш ва газни қадоқлаш учун мўлжалланган ускуна ёки аппаратура.

Жиддийлик (severity): Хавф-хатардан кутилаётган оқибатлари ўлчами.

Ўраб-жойлаш (packaging): Қадоқланмаган маҳсулот тайёр маҳсулот бўлиши учун зарур бўлган барча жараёнлар, шу жумладан қадоқлаш ва тамғалаш.

Изоҳ: Стерил маҳсулотнинг дозаланиши, ўраб-жойлаш жараёнининг бир қисми сифатида қаралмаслиги керак, чунки бунда маҳсулот бирламчи ўрамга дозаланади, лекин охиригача ўраб-жойланмайди.

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

Ўраб-жойлаш материали (packaging material): Транспортда ташиш ёки юклашда фойдаланиладиган транспорт тараларидан ташқари, дори воситасини қадоқлашда фойдаланиладиган ҳар қандай материал. Ўраб-жойлаш материаллари дори препарати билан бевосита контактда бўлиши ёки бўлмаслигига қараб, улар бирламчи ёки иккиламчи турларига бўлинади.

Ваколатли шахс (Qualified Person/Authorised Person): корхонанинг юқори раҳбарияти томонидан тайинланган, зарур илмий ва техник тайёргарликка эга бўлган, шунингдек, зарур малакавий талабларга жавоб берувчи шахс (тегишли олий маълумот ва амалий иш тажрибасига эга бўлиши лозим).

Хавф-хатарни бошқариш (risk management): Хавф-хатарни умумий баҳолаш, назорат қилиш, шарҳлаш ва мувофиқ равишда хабардор қилиш мақсадида белгиланган йўриқнома ва қоидалар асосида сифатни бошқарувини тизимли амалга ошириш.

Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш (quality risk management): Препаратнинг ҳаётий цикли мобайнида дори воситасининг сифатига оид хавф-хатарларни умумий баҳолаш, назорат қилиш, хабардор қилиш ва шарҳлашнинг тизимли жараёни.

Ҳавони ажратиш учун қурилма (air separation plant): Тозалаш, компрессия, совутиш, суюлтириш ва дистилляция жараёнлари ёрдамида атмосфера ҳавосини газларга (кислород, азот ва аргон) ажратиш учун қурилма.

Қатнашувчи (stakeholder): Хавф-хатарга таъсир кўрсатувчи, уларга хавф-хатар таъсир кўрсатувчи ёки ўзларини хавф-хатар остида деб ҳисобловчи бирор-бир шахс, гуруҳ ёки муассаса. Қарорлар қабул қилиш учун масъул шахслар ҳам қатнашувчилар бўлиши мумкин. Мазкур ҳужжатда бемор, тиббиёт ходими, ваколатли орган ва саноат биринчи даражали қатнашчилар ҳисобланади.

Озуқа муҳитларини қадоқлаш (mediafill): Микроорганизмларнинг ўсиши учун озуқа муҳитларидан фойдаланиш билан асептик шароитларда ўтказиладиган жараённи баҳолаш усули. (Озуқа муҳитларини қадоқлаш қуйидаги тушунчаларнинг синоними саналади: моделловчи препаратни қадоқлаш (simulated products fills), бульон билан текшириш (broth trials), бульонни қадоқлаш (brothfills) ва бошқалар).

Тоза ҳудуд (clean area): Атроф муҳити контаминацияловчи (ифлослантирувчи) заррачалар ва микроорганизмларнинг мавжудлигига назорат қилинадиган, ҳудуд ичига контаминантларнинг кириши, ҳосил бўлиши ва сақланишини камайтирадиган қилиб қурилган ва фойдаланиладиган ҳудуд.

Изоҳ: Атроф муҳит назорати учун турли хил синфлар «Стерил дори воситаларини ишлаб чиқариш» 1-иловасида белгилаб кўрсатилган.

Тоза/изоляцияланган ҳудуд (clean/contained area): Бир вақтнинг ўзида тоза ҳудуд ва изоляцияланган ҳудуд сифатида фойдаланиш мумкинлиги эътиборга олиниб қурилган ва фойдаланиладиган ҳудуд.

Экзотик организм (exotic organism): Ушбу мамлакат ёки географик ҳудудда касаллик кўзгатувчиси мавжуд бўлмаган, ёки мазкур касаллик мазкур мамлакатда ёки географик ҳудудда амалга ошириладиган профилактик тадбирлар ёки бартараф этиш дастурлари объекти бўлиб ҳисобланадиган биологик агент экзотик организм дейилади.

3 НОРМАТИВ ҲАВОЛАЛАР

Мазкур стандартда куйидаги меъёрий ҳужжатларга ҳаволалар берилган:

ISO 7966:1993 Acceptance Control Charts

ISO 8258:1993 Shewhart Control Charts

ISO 7871:1997 Cumulative Sum Charts

ISO 10286:2007 Gas Cylinder - Terminology IEC 61025 Fault Tree Analysis (FTA)

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability - Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

IEC 61882 Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ГОСТ 27.310

ГОСТ Р ИСО 14971-2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (ISO 14971:2000, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-1-2000 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Классификация чистоты воздуха (ISO 14644-1:99, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды.

Изоҳ - Ушбу стандартдан фойдаланилганда, Ўзбекистан ҳудудида жорий йилнинг 1-январ ҳолатига тузилган мос келувчи стандартлар кўрсаткичи ва жорий йилда тузилган ахборот кўрсаткичига мос келувчи ҳавола қилинган стандартларни амал қилинишини текшириш мақсадга мувофиқдир. Агар ҳавола қилинган стандартлар алмаштирилган (ўзгартирилган) бўлса, ушбу стандартдан фойдаланилганда, алмаштирилган (ўзгартирилган) стандартга амал қилиниши керак. Агар ҳавола қилинган ҳужжат алмаштирилмасдан бекор қилинган бўлса, ҳавола қилинган қоидалар, ушбу ҳаволага тегмайдиган қисмида қўлланилади.

4 БЕЛГИЛАНИШ ВА ҚИСҚАРТМАЛАР

БЦЖ - Кальметт-Герен бациллаларидан вакцина

ЖССТ – Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

ДНК – дезоксирибонуклеин кислотаси

ЕИ – Европа Иттифоқи

КОЕ – колония ҳосил қилувчи бирликлар (микроорганизмлар)

РНК – рибонуклеин кислотаси

DQ - design qualification (лойиҳа квалификацияси)

СНМР ёки - Committee for Medicinal Products for Human Use (СНМР бўйича қўмита – инсон учун дори воситалари)

СВМР - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Ветеринарияда қўллаш учун дори воситалари бўйича қўмита)

ЕС/ЕАА - European Community / European Economic Area (Европа ҳамкорлиги / Европа иқтисодий ҳудуди)

ЕМЕА - European Medicines Agency (Дори воситалари бўйича Европа агентлиги)

ГАСР - good agricultural and collection practice (етиштириш ва йиғишнинг яхши амалиёти)

UZBEKISTAN AGENCY
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

GMP - Good manufacturing practice (яхши ишлаб чиқариш амалиёти)

HEPA-фильтр – high-efficiency particulate air filter (юқори самарали махсус ҳаво фильтри)

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products (ўсимликларга мансуб дори воситалари бўйича қўмита)

HVAC - heating, ventilation and air conditioning (ҳавони иситиш, вентиляциялаш ва кондиционерлаш)

ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Инсон учун дори препаратларини рўйхатга олиш техник талабларини уйғунлаштириш бўйича халқаро анжуман)

IQ - installation qualification (монтаж қилиш квалификацияси)

ISO - International Standardization Organization (Стандартлаштириш бўйича халқаро ташкилот)

MRA - Mutual Recognition Agreement (ўзаро тан олиш ҳақида келишув)

OQ - operational qualification (ишлаш квалификацияси)

PAT - Process Analytical Technologies (тахлилий жараён технологияси)

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (фармацевтик назоратлар бўйича ҳамкорлик тизими)

PQ - performance qualification (фойдаланиш сифатлари квалификацияси)

QA - Quality Assurance (сифатни таъминлаш)

QC - Quality Control (сифат назорати)

QP - Qualified Person (Ваколатли шахс)

WHO - World Health Organization (Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти)

5 ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИНИНГ АСОСИЙ ТАЛАБЛАРИ

5.1 СИФАТНИ БОШҚАРИШ

5.1.1 Тамойил

Дори воситаларини ишлаб чиқариш учун лицензияга эга бўлган ишлаб чиқарувчи корхоналар дори воситаларининг белгиланган вазифасига, рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига мувофиқ бўлишини, беморлар учун ҳавфсизлигини таъминлаган ҳолда, дори воситаларининг сифати ёки самарадорлиги етарли бўлмаганлиги билан боғлиқ бўлган ҳавфга йўл қўймасдан ишлаб чиқаришлари лозим. Сифатни таъминлаш раҳбариятнинг асосий вазифаси ҳисобланади ва ишлаб чиқарувчи-корхонанинг турли бўлинмалари ёки компаниянинг барча даражадаги ходимларининг, шунингдек, етказиб берувчилар ва дистрибьюторларнинг иштирокини ва жавобгарлигини талаб қилади. Бунинг учун атрофлича ишлаб чиқилган ва тўғри юритилган сифатни таъминлаш тизими шакллантирилиб, у яхши ишлаб чиқариш амалиётини, сифат назоратини ва сифат учун ҳавфни бошқаришни ўз ичига олган бўлиши лозим. Бу тизим тўлиқ ҳужжатлаштирилиши, унинг самарадорлиги эса назорат қилиниши лозим. Сифатни таъминлаш тизимининг барча таркибий қисмлари тегишли тарзда малакали ходимлар, етарли миқдорда тегишли бинолар, жиҳоз-ускуналар ва техник воситалар билан таъминланган бўлиши лозим. Ишлаб чиқариш фаолиятига лицензия олган лицензиат ва ваколатли шахс(лар) қўшимча равишда ҳуқуқий жавобгар саналади.

DAVLET N. ZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

Сифатни таъминлаш, яхши ишлаб чиқариш амалиёти, сифат назорати ва сифат учун хавфни бошқаришнинг асосий ғоялари ўзаро боғлиқ. Дори воситаларини ишлаб чиқариш ва назорат қилишда уларнинг боғлиқлигини ва муҳим аҳамиятини таъкидлаш учун улар мазкур стандартда баён қилинган.

5.1.2 Сифатни таъминлаш

Сифатни таъминлаш кенг камровли тушунча бўлиб, у маҳсулот сифатига алоҳида ёки тўлақонли таъсир кўрсатувчи барча масалаларни ўзида жамлайди. Бу ташкилий тадбирлар йигиндиси дори воситалари сифатининг уларнинг белгиланган вазифасига мувофиқлигини кафолатлаш мақсадини кўзлайди. Сифатни таъминлаш мазкур GMP стандарти ва бошқа норматив ҳужжатлар талабларини бажаришга асосланади.

Дори воситаларини ишлаб чиқаришга мўлжалланган сифатни таъминлаш тизими қуйидагиларни кафолатлаши лозим:

а) дори воситалари GMP - Яхши ишлаб чиқаришнинг тегишли қондалари талабларини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган ва синовлардан ўтганлиги;

б) барча ишлаб чиқариш ва сифат назорати жараёнларига мазкур GMP стандарти талабларига мувофиқ келувчи ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги;

в) барча ходимларнинг жавобгарлиги ва мажбуриятлари аниқ белгилаб берилганлигини;

г) хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларини белгиланган талабларга мувофиқ ишлаб чиқариш, етказиб бериш ва қўллашни таъминловчи чоралар назарда тутилганлигини;

д) оралиқ маҳсулотнинг барча зарур назорати, ҳар қандай бошқа ишлаб чиқариш назорати ва валидацияси ўтказилганлигини;

е) тайёр маҳсулот белгиланган йўриқномаларга мувофиқ тўғри ишлаб чиқарилган ва текширилганлигини;

ж) ваколатли шахс томонидан чиқаришга рухсат берилмагунга қадар дори воситаларини реализация қилишга йўл қўйилмайди. Ваколатли шахс, маҳсулотнинг ҳар бир серияси дори воситалари давлат рўйхатидан ўтказилган вақтида белгиланган талабларга мувофиқ ишлаб чиқарилганлиги ва текширилганлигини тасдиқлаши лозим;

з) дори воситаларининг сифати уларнинг яроқлилик муддати даврида сақлаш, тарқатиш ва кейинги муомаласида сақланиб туришини кафолатлайдиган етарли тадбирлар амалга оширилганлигини;

и) сифатни таъминлаш тизимининг самарадорлиги ва яроқлилигини мунтазам баҳолаб бориладиган ўз-ўзини назорат қилиш ва ёки сифат аудитини ўтказиш йўриқномаи мавжудлигини.

5.1.3 Дори воситаларининг яхши ишлаб чиқариш амалиёти (GMP)

Яхши ишлаб чиқариш амалиёти сифатни таъминлаш тизимининг бир қисми ҳисобланиб, у маҳсулотнинг доимий равишда белгиланган вазифасига мувофиқ сифат стандарти бўйича, шунингдек, рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари ва спецификацияларига мувофиқ ишлаб чиқарилиши ва назорат қилинишини кафолатлайди,

Яхши ишлаб чиқариш амалиёти ишлаб чиқариш (технологик жараён) билан бир қаторда сифат назорати билан ҳам боғлиқ.

GMP нинг асосий талаблари:

а) барча ишлаб чиқариш жараёнлари аниқ белгиланиши лозим; уларни тўпланган тажрибани ҳисобга олган ҳолда, мунтазам равишда қайта куриб чиқиш лозим;

UZSTANDART AGENTLIGI
 MA'RUFLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

спецификацияларга мувофиқ талаб қилинган сифатга эга бўлган дори воситаларини доимо ишлаб чиқариш имконияти мавжудлигини намойиш қилиш зарур;

б) ишлаб чиқариш жараёнининг критик босқичлари ва технологик жараённинг сезиларли ўзгаришлари валидациядан ўтиши лозим;

в) GMP учун барча воситалар мавжуд бўлиши лозим, шу жумладан:

- зарурий малакага эга бўлган, ўқитилган ходимлар;
- тегишли бинолар ва майдонлар;
- зарур асбоб-ускуналар ва уларга тўғри хизмат кўрсатилиши;
- тегишли хом ашё, материаллар, ўрамлаш ва ёрликлаш воситалари;
- тасдиқланган услубий қўлланмалар ва йўриқномалар;
- сақлаш ва ташишнинг тегишли жараёнлари;

г) йўриқномалар ва СТЖлар кўрсатмалар шаклида тайёрланиб, аниқ ва бир маънони ифодалаган ҳолда баён этилиши лозим, ҳамда мавжуд бўлган воситаларга муайян равишда қўлланадиган бўлиши лозим;

д) ходимлар СТЖ ва йўриқномаларни тўғри бажаришига ўқитилган бўлиши лозим;

е) ишлаб чиқариш вақтида, белгиланган СТЖ ва йўриқномаларда талаб этиладиган барча босқичлар ҳақиқатда ҳам амалга оширилганлигини, шунингдек, маҳсулотнинг миқдори ва сифати режалаштирилган меъёрларга мос келишини ҳужжатлар асосида тасдиқловчи баённомалар қўлёзма усулида ва/ёки ёзиб оладиган асбобдан фойдаланган ҳолда тузилиши лозим. Ҳар қандай сезиларли четланишлар тўлиқ баённомалаштирилиши ва текширилиши лозим;

ж) маҳсулот серияси баённомалари, шу жумладан дистрибуция баённомаси ҳар бир серияни ишлаб чиқарилишини кузатишга имкон бериши ҳамда тушунарли ва олиними осон бўлган шаклда сақланиши лозим;

з) маҳсулот дистрибуциясида (улгуржи сотувида) унинг сифатини пасайиши хавфи минимумга олиб борилиши лозим;

и) маҳсулотларнинг ҳар қандай сериясини сотувдан ёки етказиб бериш жараёнидан чақириб олиш тизимини ташкил қилиш лозим;

к) маҳсулотлар сифатига рекламацияларни синчиклаб кўриб чиқиш лозим, сифатнинг ёмонлашиши сабабларини ўрганиш, уларни бартараф қилиш бўйича тегишли чораларни қабул қилиш лозим.

5.1.4 Сифат назорати

Сифат назорати – бу яхши ишлаб чиқариш амалиётининг бир қисми бўлиб, ўз ичига намуналарни танлаш, спецификацияларни расмийлаштириш ва синовлар ўтказиш, шунингдек ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш, ҳужжатлаштириш ва рухсат бериш жараёнларини қамраб олади. Бу жараёнда ҳақиқатан барча зарур ва тегишли синовлар ўтказилганлигини ва хом ашё ва материалларнинг ишлатилишига ва тайёр маҳсулот реализацияга ёки етказиб беришга уларнинг сифати қониқарли деб тан олинмагунга қадар рухсат этилмаслигини кафолатланади.

Сифат назоратига қуйидаги асосий талаблар қўйилади:

а) зарур бинолар ва асбоб-ускуналар, ўлчов воситалари, ўқитилган ходимлар ва хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари, оралиқ қатламга ва тайёр маҳсулотлар намуналарини танлаб олиш, назорати ва синови, шунингдек зарур ҳолларда, мазкур

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N. ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

стандартни бажариш мақсадида атроф-муҳитни назорат қилиш учун тасдиқланган услубларнинг мавжудлиги;

б) хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари, оралик, қадоқланмаган ва тайёр маҳсулотлар намуналарини танлаб олиш сифат назорати бўлими томонидан тасдиқланган ходимлар томонидан ва тегишли усуллар билан амалга оширилади;

в) синов усуллари валидациядан ўтиши лозим;

г) намуналарни танлаб олиш, назорат қилиш ва синов услублари бўйича барча тадбирлар ҳақиқатан амалга оширилганлигини хужжатлар асосида тасдиқловчи баённомалар (кўлёзма усулида ва/ёки ёзиб оладиган асбобдан фойдаланган ҳолда) тузилиши лозим. Барча кескин четланишлар тўлиқ баённомалаштирилган ва ўрганилган бўлиши лозим;

д) тайёр маҳсулот таркибига сифат ва миқдор таркиби бўйича рўйхатдан ўтказиш хужжатида мувофиқ бўлган фаол ингредиентлар ва ёрдамчи моддалар кириши лозим; улар талаб этилган тозалик даражасига эга бўлиши, тўғри ўраб-жойланган ва ёрликланган бўлиши лозим;

е) маҳсулотни баҳолаш тегишли ишлаб чиқариш хужжатларини шарҳлаш ва баҳолашни, ҳамда белгиланган услублардан четланишларни баҳоланишини қамраб олиши лозим. Хом ашё, материаллар, оралик, қадоқланмаган ва тайёр маҳсулотларни назорат қилиш ва синов натижалари бўйича тузилган баённомалар спецификация талаблари билан расман таққосланган бўлиши лозим;

ж) тайёр маҳсулотларнинг ҳеч бир сериясини, унинг рўйхатга олиш хужжатлари ва ишлаб чиқариш лицензияси талабларига мувофиқ келишини ваколатли шахс тасдиқламагунига қадар сотиш ва етказиб беришга рухсат берилмайди;

з) маҳсулот синовини ўтказишга имкон берадиган даражада етарли миқдорда хом ашё ва препаратларнинг назорат намуналарини сақлаб қўйиш зарур (зарур ҳолларда); препаратни яқуний ўрамда сақлаш лозим, жуда катта ўрамлар бундан мустасно.

5.1.5 Маҳсулот сифатининг шарҳи

Мавжуд жараённинг доимийлигини, хом ашё, тайёр маҳсулотнинг амалдаги спецификацияларига мувофиқлигини тасдиқлаш, маҳсулот ва жараёнларни такомиллаштириш имкониятини белгилаш, ривожланишининг маълум бир тенденцияларни аниқлаш, мақсадида, барча рўйхатдан ўтказилган дори воситалари, жумладан, экспортга тайёрланадиган препаратлар сифатини мунтазам равишда шарҳлаб бориш лозим. Бундай шарҳларни, олдинги шарҳларни эътиборга олган ҳолда ҳар йили амалга ошириш ва хужжатлаштириш лозим; улар энг камида қуйидагиларни қамраб олиши лозим:

а) ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган, хом ашё ва ўраб-жойлаш материаллари шарҳи; янги етказиб берувчиларнинг хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларига алоҳида эътибор қаратиш лозим;

б) тайёр маҳсулотларни ишлаб чиқариш ва назорат қилишда назорат критик нукталарининг шарҳи;

в) белгиланган спецификацияларга мувофиқ келмаган барча сериялар ва тегишли текшириш натижалари шарҳи;

г) барча катта четланишлар ва номувофиқликлар, у билан боглиқ текширишлар, қабул қилинган коррективка (четланишларни бартараф этиш) ва олдини олиш чораларнинг самарадорлигининг шарҳи;

д) жараёнлар ва аналитик услубларга киритилган ўзгаришларнинг шарҳи.

U'ZSTANDART AGENTLIGI

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMOSI

- е) рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига, шу жумладан, фақат экспорт учун мўлжалланган препаратларнинг бошқа мамлакатларга берилган ҳужжатларига юборилган / тасдиқланган / рад қилинган ўзгаришлар шарҳи;
- ж) барқарорлик назорати дастурларининг натижалари ва салбий тенденциялар шарҳи;
- з) барча сифат билан боғлиқ қайтариб бериш, рекламация ва чақириб олишлар, шунингдек ўша пайтда ўтказилган текширишлар шарҳи;
- и) ишлаб чиқариш ёки асбоб-ускуналар бўйича олдинги коррективировка (четланишларни бартараф этиш) чораларнинг тўғрилиги шарҳи;
- к) янги рўйхатдан ўтказганлик гувоҳномалари олинган ёки рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига ўзгартиришлар киритилган ҳолларда рўйхатдан ўтказгандан кейинги мажбуриятлар шарҳи;
- л) тегишли асбоб-ускуналар ёки техник воситаларнинг квалификация статуси, масалан, HVAC (ҳавони иситиш, вентиляциялаш ва кондиционерлаш) тизимлари, сув, сиқилган газлар билан таъминлаш тизимлари в.б.;
- м) бирор-бир контракт келишувларининг шарҳи, уларнинг янгиланганлигига ишонч ҳосил қилиш учун.

Ишлаб чиқарувчи, рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасининг эгаси (агар у бир ва айнан шу шахс бўлмаса) бундай шарҳлар натижаларини баҳолаши ва коррективировка (четланишларни бартараф этиш) ва олдини олиш чора-тадбирлар ёки ревалидация ўтказиш зарурлиги ҳақида хулоса чиқариши лозим. Бундай коррективировка қилинувчи ҳаракатларнинг сабаблари ҳужжатлаштирилиши лозим.

Қабул қилинадиган коррективировка (четланишларни бартараф этиш) ва олдини олиш хатти-ҳаракатлари самарали ва белгиланган муддатда ўтказилиши лозим. Бу ҳаракатлар бажарилишини назорат қилиш ва уларнинг натижаларини баҳолаш бўйича йўриқномалар ишлаб чиқилиши лозим. Бу йўриқномаларнинг самарадорлиги ўз-ўзини назорат қилиш жараёнида текширилиши лозим.

Сифат шарҳларини илмий асослашда маҳсулотларни турлари, масалан, қаттиқ дори шакллари, суюқ дори шакллари, стерилланган препаратлар ва бошқалар бўйича гуруҳлаш мумкин.

Агар рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасининг эгаси ишлаб чиқарувчи ҳисобланмаса, томонлар ўртасида уларнинг, унда сифат шарҳи бўйича тегишли мажбуриятлари белгиланган техник келишув бўлиши лозим. Сериянинг якуний сертификациясига жавобгар бўлган ваколатли шахс, рўйхатдан ўтказганлик гувоҳномаси эгаси билан бирга, сифат шарҳи ўз вақтида ва пухта ўтказилишини кафолатлаши лозим.

5.1.6 Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш

5.1.6.1 Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш дори воситаларининг сифатига оид умумий баҳолаш, назорат қилиш, ахборот узатиш учун, шунингдек, хавфлар шарҳи учун хизмат биладиган тизимли жараён ҳисобланади. Ундан ҳам перспектив (истикболни белгилашда), ҳам ретроспектив (Жорий фаолиятда) фойдаланиш мумкин.

5.1.6.2 Сифатга оид хавфни бошқариш жараёни куйидагиларни кафолатлаши лозим:

- сифатга оид хавфни баҳолаш жараёнга оид илмий билимларга, тажрибага асосланишини ва охир оқибатда, беморни ҳимоя қилиш билан боғлиқлигини;
- саъи-ҳаракатлар, формализм ва сифатга оид хавф-хатарни бошқариш жараёнини ҳужжатлаштириш даражаси хавф-хатар даражасига мувофиқлигини

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Сифатга оид хавф-хатарни бошқариш жараёни ва қўллаш мисолларини 20-иловадан ҳам топиш мумкин.

5.2 ХОДИМЛАР

5.2.1 Тамойил

Тегишли сифат тизимини ва дори воситаларини яхши ишлаб чиқарилишини ташкил қилиниши ва фаолият юритиши инсонларга боғлиқ. Шунинг учун ишлаб чиқарувчининг жавобгарлиги доирасида бўлган барча масалаларни хал қилиш учун етарли миқдорда малакали ходимлар зарур. Ҳар бир ходим индивидуал жавобгарликни аниқ тушуниши, бундай жавобгарлик эса ҳужжатлаштирилиши лозим. Барча ходимлар фаолиятларига тегишли бўлган яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойилларини билиши, шунингдек, мажбуриятларига мувофиқ равишда дастлабки ва давомий равишда таълим жараёнларини, шу жумладан гигиена талабларни бажариш бўйича йўл-йўриқ, кўрсатма олишлари керак.

5.2.2 Умумий талаблар

5.2.1.1 Ишлаб чиқарувчи тегишли малака ва амалий иш тажрибасига эга бўлган ходимларнинг зарурий миқдорига эга бўлиши лозим. Сифат пасайишининг хавфини олдини олиш мақсадида ҳар қандай ходим мажбуриятларининг доираси жуда ҳам кенг бўлмаслиги лозим.

5.2.2.2 Ишлаб чиқарувчида ташкилий тузилма схемаси бўлиши лозим. Масъул лавозимдаги ходимлар лавозим йўриқномаларида кўрсатилганидек, муайян мажбуриятларни бажаришлари ва уларни бажариш учун тегишли ваколатларга эга бўлишлари лозим. Уларнинг хизмат мажбуриятлари маъмурият томонидан тайинланган етарли малака даражасига эга бўлган, ўринбосарларига юклатилиши мумкин. Ходимлар мажбуриятларининг доираси яхши ишлаб чиқариш амалиётининг барча томонларини қамраб олиши, аммо жавобгарлик соҳаси асосланмаган ҳолда бир-бирини такрорламаслиги лозим.

5.2.3 Раҳбар ходимлар

5.2.3.1 Раҳбар ходимларга ишлаб чиқариш раҳбари ва сифатни назорат қилиш бўлими раҳбари киради; бундан ташқари, агар ишлаб чиқариш раҳбари ва сифатни назорат қилиш бўлими раҳбарларига Ваколатли шахс учун кўзда тутилган мажбуриятлар юклатилмаган бўлса, Ваколатли шахс(лар) ҳам раҳбар ходимлар рўйхатига киради. Раҳбар ходимлар, одатда, тўлиқ иш кунда ишлаши лозим. Ишлаб чиқариш ва сифатни назорат қилиш бўлими раҳбарлари бир биридан мустақил бўлишлари лозим. Йирик ташкилотларда 5.2.3.3, 5.2.3.4 ва 5.2.3.5. бандларда келтирилган айрим вазифаларни бошқа ходимларга топшириш зарурати юзага келиши мумкин.

5. 2.3.2 Ваколатли шахс қуйидаги хизмат мажбуриятларига эга:

- а) Ваколатли шахс ишлаб чиқарилган дори воситаларининг ҳар бир серияси ЎзРсининг амалдаги қонунчилигига ва рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари талабларига мувофиқ ишлаб чиқарилганлигини ва синовдан ўтказилганлигини/текширилганлигини тасдиқлаши лозим;
- б) Ваколатли шахс импорт асосида келтириладиган ФФИ ва in-bulk маҳсулотнинг ҳар бир серияси ЎзРсида тўлиқ сифат ва миқдорий таҳлилидан ҳеч бўлмаганда, барча фаол ингредиентлари бўйича, шунингдек, рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари талабларига мувофиқ

STANDART AGENTLARI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT N. ZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

равишда дори препаратлари сифатини кафолатлаш учун зарур бўлган барча бошқа синовлар ва текширишлардан албатта ўтганлигини тасдиқлаши лозим;

в) Ваколатли шахс жараёнлар қандай ўтказилганлигини реестрда ёки унга эквивалент бўлган ҳужжатда қайд қилиши, шунингдек, дори воситасини муомалага чиқаришга ҳар қандай рухсат бериши олдидан маҳсулотнинг ҳар бир серияси белгиланган талабларга мувофиқ ишлаб чиқарилганлигини ва/ёки синовдан ўтказилганлигини / текширилганлигини тасдиқлаши лозим. Бундай ҳужжат барча жараёнлар бажарилиши якунланганидан сўнг камида 5 йил муддатда сақланиши керак ва зарур ҳолларда, мутасадди ваколатли орган ходимларига тақдим этилиши лозим.

Ишлаб чиқариш лицензиясининг эгаси доимо Ваколатли шахс(лар)нинг хизматидан фойдаланишлари лозим. Унинг (уларнинг) мажбурияти фақат бошқа Ваколатли шахс(лар)га берилиши мумкин. Ваколатли шахслар зарурий малакавий талабларга жавоб беришлари лозим.

5.2.3.3 Ишлаб чиқариш бўлими раҳбарининг мажбуриятлари, одатда, қуйидагилардан иборат бўлади:

- а) зарур сифатга эришиш учун тасдиқланган ҳужжатларга мувофиқ маҳсулотни ишлаб чиқаришни ва сақлашни таъминлаш;
- б) ишлаб чиқариш жараёнларига доир йўриқномаларни тасдиқлаш ва уларнинг қатъий бажарилишини таъминлаш;
- в) сифат назорати бўлимига топшириш олдидан ишлаб чиқариш ҳужжатларининг ваколатли ходимлар томонидан баҳоланиши ва имзоланишини таъминлаш;
- г) ишлаб чиқариш бинолари ва асбоб-ускуналарининг ҳолатини назорат қилиш;
- д) тегишли валидация ўтказилишини таъминлаш;
- е) муайян шароитларни ҳисобга олган ҳолда ўз бўлими ходимларини зарурий бошлангич ва мунтазам равишда кейинги ўқитилишини таъминлаш.

5.2.3.4 Сифат назорати бўлими бошлиғининг мажбуриятларига, одатда, қуйидагилар кирази:

- а) хом ашё, ўраб-жойлаш материалларини, шунингдек оралик, қадоқланмаган ва тайёр маҳсулотларни маъқуллаши ёки агар у буни зарур деб ҳисобласа, рад этиши (брак (нуқсонли) деб ҳисоблаши);
- б) сериялар баённомаларини баҳолаш;
- в) барча зарур синовларнинг ўтказилишини таъминлаш;
- г) спецификациялар, намуналарни танлаб олиш бўйича йўриқномалар, синов усуллари ва сифат назорати бўйича бошқа услубларни тасдиқлаш;
- д) контракт бўйича ишга жалб қилинган аналитикларнинг номзодларини тасдиқлаш ва уларнинг назоратини амалга ошириш;
- е) ўз бўлимининг ҳолати, хизмат кўрсатилиши, хоналари ва ускуналарини назорат қилиш;
- ж) тегишли валидация ўтказилишини таъминлаш;
- з) аниқ шароитларни ҳисобга олган ҳолда ўз бўлимининг ходимларини зарур бирламчи ва кейинги ўқитилишини таъминлаш.

Сифат назорати бўлими ходимларининг бошқа мажбуриятлари мазкур стандартнинг 6-қисмида умумлаштирилган.

5.2.3.5 Ишлаб чиқариш бўлими ва сифат назорати бўлими раҳбарлари, одатда, сифатга тегишли айрим умумий ёки биргаликда бажариладиган мажбуриятларга эга. Бу мажбуриятлар қуйидагилардан иборат бўлиши мумкин:

- хужжатлаштирилган йўриқномалар ва бошқа хужжатларни келишиш, шу жумладан уларни тузатиш;
- ишлаб чиқаришда атроф муҳит кўрсаткичларини назорат қилиш ва кузатувини олиб бориш;
 - корхонада гигиена талабларига риоя қилинишини назорат қилиш;
 - жараёнлар валидацияси;
 - ходимларни ўқитиш;
 - хом ашё ва материаллар таъминотчиларини тасдиқлаш ва уларнинг назоратини олиб бориш;
 - контракт бўйича ишларни бажарадиган ишлаб чиқарувчиларни тасдиқлаш ва уларни назорат қилиш;
 - материаллар ва маҳсулотлар сақлаш шароитларини аниқлаш, шунингдек, уларга риоя қилинишни назорат қилиш;
 - баённомаларни сақлаш;
 - яхши ишлаб чиқариш амалиёти талабларига риоя қилинишини назорат қилиш;
 - маҳсулот сифатига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган омилларни текшириш мақсадида назорат қилиш, тадқиқ қилиш ва намуналар олиш.

5.2.4 Ўқитиш

5.2.4.1 Ишлаб чиқарувчи, хизмат мажбуриятлари юзасидан ишлаб чиқариш ҳудудларида ёки назорат лабораторияларида бўлиши талаб қилинадиган ходимларни (техник ва хизмат кўрсатувчи ходимлар, шунингдек, тозалаш ишларини олиб боровчи ходимларни), шу билан бирга фаолияти маҳсулот сифатига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ходимларни ҳам ўқитилишини таъминлаши лозим.

5.2.4.2 GMP назарияси ва амалиётини қамраб олган асосий ўқитишдан ташқари, ҳар бир ишга қабул қилинган ходим, унга бириктирилган мажбуриятларига мувофиқ равишда ўқитилиши лозим. Шунингдек, ўқитишнинг амалий самарадорлигини даврий равишда баҳолаб бориб, давомий ўқитишни ҳам ўтказиб туриш лозим. Тегишли равишда ёки ишлаб чиқариш раҳбари ёки сифат назорати бўлими раҳбари томонидан тасдиқланган ўқув дастурлари бўлиши лозим. Ўқиш баённомаларини сақлаш лозим.

5.2.4.3 Контаминация хавф туғдирадиган, масалан, тоза ҳудудларда ёки кучли таъсир кўрсатувчи, токсик, инфекцион ёки сенсбилизация келтириб чиқарадиган моддаларга ишлов бериладиган ҳудудларда ишлайдиган ходимлар махсус таълим олишлари лозим.

5.2.4.4 Ташриф буюрувчилар ёки ўқитилмаган ходимлар ишлаб чиқариш ва сифат назорати ҳудудларига киритилмасликлари керак. Агар бунинг иложи йўқ бўлса, унда улар олдиндан, ходимга қўйиладиган гигиеник талаблар ва ҳимоя кийимларидан фойдаланиш бўйича йўл-йўриқ, кўрсатма берилиши лозим. Уларни синчковлик билан назорат қилиш зарур.

5.2.4.5 Ўқитишда сифатни таъминлаш концепцияси ҳам, уни тушуниш ва амалга оширишни яхшилайдиган барча чоралар ҳам батафсил муҳокама қилиниши лозим

5.2.5 Ходимларга қўйиладиган гигиеник талаблар

5.2.5.1 Меҳнат гигиенаси бўйича, корхона ичида турли эҳтиёжларга мослаштирилган мукамал дастурлар тузилган бўлиши керак. Улар ходимларнинг соғлиги, гигиена коидаларига риоя қилиши ва кийимларига тегишли услубларни ўқитишга олиши керак.

Мажбуриятлари ишлаб чиқариш ёки назорат қилиш ҳудудларида бўлишни талаб қиладиган ҳар бир ходим мазкур услубларни тушуниши ва уларга аниқ риоя қилиши керак. Раҳбар ходимлар меҳнат гигиенаси бўйича дастурларни ривожлантиришга кўмаклашишлари керак ҳамда улар ўқитиш давомида кенг муҳокама қилиниши керак.

5.2.5.2 Ҳар бир ишга қабул қилинаётган ходим тиббий кўрикдан ўтиши керак. Ишлаб чиқарувчи ходим саломатлигининг маҳсулот сифатига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ҳолати ҳақидаги ахборот билан таъминловчи йўриқномалар мавжудлигига маъсул ҳисобланади. Биринчи тиббий кўрикдан сўнг, кейингилари давомий равишда, шунингдек, у ходимлар иши ва соглиги учун зарур бўлган ҳолатларда ҳам ўтказилади.

5.2.5.3 Юқумли касалликлар билан касалланган ва тана аъзоларининг очик қисмлари шикастланган шахслар дори воситаларини ишлаб чиқариш билан шуғулланишга кўйилмайди.

5.2.5.4 Ишлаб чиқариш ҳудудларига кирадиган ҳар бир шахс, ўзи бажарадиган жараёнларига мувофиқ равишда, ҳимоя кийимини кийиши лозим.

5.2.5.5 Ишлаб чиқариш ҳудудларида ва сақлаш ҳудудларида овқатланиш, ичиш ёки чекиш, шунингдек, овқат, ичимликлар, тамаки маҳсулотлари ёки шахсий дори воситаларини сақлаш тақиқланган бўлиши лозим. Ишлаб чиқариш ҳудудларида ёки ҳар қандай бошқа ҳудудларда гигиеник талабларнинг бузилишига сабаб бўлувчи маҳсулот сифатига салбий таъсир қилиши мумкин бўлган барча ҳаракатлар тақиқланган бўлиши лозим.

5.2.5.6 Операторнинг қўллари очик маҳсулотлар билан бевосита контактда бўлмаслиги керак, шунингдек, маҳсулот билан контактга кирадиган ускунанинг ҳар қандай қисми билан ҳам таъсирга киришмаслиги лозим.

5.2.5.7 Ходимлар қўлларини ювиш воситаларидан фойдаланиш қоидаларига ўргатилган бўлишлари лозим.

5.2.5.8 Маҳсулотларнинг асосий гуруҳлари, масалан, стерил препаратлар ишлаб чиқарилишига белгиланган турли махсус талаблар иловаларда акс этган.

5.3 БИНОЛАР ВА УСКУНАЛАР

5.3.1 Тамойил

Бино ва ускуналарни шундай тарзда жойлаштириш, лойиҳалаштириш, конструкциялаш, мослаштириш ва улардан шундай фойдаланиш лозимки, улар амалга ошириладиган жараёнларга мос келсин. Уларнинг жойлашиши ва конструкциялари хатолар хавфини минимумга олиб бориши, тўқнаш контаминацияни бартараф этилиши, чанг ёки ифлослик тўпланиши, маҳсулотнинг сифати учун ҳар қандай нохуш омилларнинг олдини олиниши, самарали тозалаш ва хизмат кўрсатиш имкониятини таъминлаши лозим.

5.3.2 Бинолар

5.3.2.1 Умумий талаблар

5.3.2.1.1 Биноларнинг атроф муҳити, ишлаб чиқаришни барча ҳимоя чораларни кўрган ҳолда, материаллар ва маҳсулотларнинг контаминацияси жиҳатидан минимал хавф касб этиши лозим.

5.3.2.1.2 Бинолардан, таъмирлаш ва фойдаланиш маҳсулотлар сифати учун ҳеч қандай хавф-хатар тугдирмаслигини кафолатлаган ҳолда, зиён-заҳмат етказмай

DAVLAT STANDARTLASH TIRISH VA
BOSHQARMASI

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

фойдаланиш ва хизмат кўрсатиш лозим. Биноларни тозалаш ва дезинфекциялаш батафсил ёзма услубларга мувофиқ ўтказилиши лозим.

5.3.2.1.3 Ёруғлик, ҳарорат, намлик ва вентиляция тегишли равишда мувофиқ бўлиб, дори воситаларига уларни ишлаб чиқариш вақтида ва сақлашда, ускуналарнинг аниқ ишлашига ҳеч қандай ножўя (бевосита ёки билвосита) таъсир кўрсатмаслиги лозим.

5.3.2.1.4 Бинолар шундай тарзда лойиҳалаштирилиши ва ёритилиши керакки, ҳашаротлар ёки ҳайвонларнинг уларнинг ичига киришидан максимал ҳимоя қилиниши таъминласин.

5.3.2.1.5 Бегона шахсларнинг биноларга киришини олдини олувчи чоралар кўрилиши лозим. Ишлаб чиқариш, сақлаш ва сифат назорати ҳудудлари, уларда ишламайдиган ходимлар учун ўтиш жойи (йўлак) сифатида фойдаланилмаслиги лозим.

5.3.2.2 Ишлаб чиқариш ҳудуди

5.3.2.2.1 Тўқнаш контаминация оқибатида истеъмолчилар саломатлиги учун жиддий хавф-хатарни минимумга олиб келиш учун, муайян дори воситалари, кучли сенсбилизацияловчи моддалар (масалан, пенициллинлар) ёки биологик препаратлар (масалан, тирик микроорганизмлар) кабиларни ишлаб чиқариш учун алоҳида, фақат бу учун мўлжалланган техник воситалар (бинолар, ускуналар, хизмат кўрсатиш воситалари ва бошқалар) бўлиши керак. Айрим бошқа маҳсулотлар, баъзи антибиотиклар, гормонлар, цитотоксинлар, кучли таъсир қилувчи дори воситалари ва нотиббий мақсадли маҳсулотларни ишлаб чиқариш – бир турдаги воситалар ёрдамида амалга оширмаслиги лозим. Бундай маҳсулотлар учун айрим ҳолларда, агар алоҳида эҳтиёт чоралари кўрилган ва зарур валидация ўтказилган бўлса, бир турдаги техник воситалар ёрдамида ишлаб чиқариш жараёнини қўллаш мумкин. Дори воситаларини ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган биноларда техник мақсадли пестицид ва гербицидлар каби заҳарларни ишлаб чиқариш тақиқланади.

5.3.2.2.2 Бинолар жойлашуви, ишлаб чиқариш жараёни операцияларининг мантиқий кетма-кетлигига ва тозаланиш талаб қилинган даражаларига мувофиқ бажарилиши маъқул.

5.3.2.2.3 Турли хил дори воситалари ёки уларнинг компонентларини аралаштириб юбориш хавфини минимумга тушириш, тўқнаш контаминацияни ва ишлаб чиқаришда ёки назорат қилишда ҳар қандай босқичнинг ўтказиб юборишни ёки нотўғри амалга оширилишини олдини олиш учун мувофиқ келувчи иш майдони ва ишлаб чиқариш жараёнида ускуналар ва материалларни тартибли ва мантиқли кетма кетликда жойлаштиришга имкон берувчи сақлаш учун майдон бўлиши лозим.

5.3.2.2.4 Хом ашё ва бирламчи ўраб-жойлаш материаллари, оралик ва қадокланмаган маҳсулотларга атроф-муҳит таъсир қилиши мумкин бўлган жойлар, ички юзалар (деворлар, поллар ва шифтлар) текис, туташиб жойлари тирқишсиз ва ёриқсиз бўлиши, улардан заррачалар ажралмаслиги керак, шунингдек улар осон ва самарали тозаланиши ва зарурият бўлганда дезинфекция қилиниши лозим.

5.3.2.2.5 Қувур линиялари, ёруғлик ускуналари, вентиляция қурилмалари ва бошқа хизмат кўрсатиш тизимлари шундай тарзда лойиҳалаштирилиши ва жойлаштирилиши лозимки, тозаланиш қийинлаштирувчи чуқурликлар бўлмаслиги керак. Уларга хизмат кўрсатиш имкон даражасида, ишлаб чиқариш ҳудудидан ташқарида бўлиши лозим.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.3.2.2.6 Оқава сувларининг қувурлари мувофиқ келувчи ўлчамларда бўлиши ва қайта оқимнинг олдини олиш учун жиҳозланиши лозим. Имкон даражасида, оқава сувларини чиқаришда очиқ тарновлардан фойдаланмаслик лозим; агар улар зарур бўлса, уларни тозалашни енгиллаштириш ва дезинфекция қилиш учун жуда чуқур бўлмаслиги лозим.

5.3.2.2.7 Ишлаб чиқариш ҳудудлари еамарали вентиляция қилиниши лозим; уларда қайта ишланадиган маҳсулотлар, ўтказиладиган жараёнлар ва ташқи атроф - муҳитга мос келувчи ҳаво параметрларини (ҳароратни ва зарур жойларда, намлик ва фильтрацияни) назорат қилиш учун воситалар бўлиши лозим.

5.3.2.2.8 Хом ашёни тортиш, одатда, махсус мўлжалланган алоҳида хонада амалга оширилиши лозим.

5.3.2.2.9 Чанг пайдо бўладиган ҳолатларда (масалан, намуналарни танлаб олиш, ўлчаш, аралаштириш ва ишлаб чиқариш жараёнида, қуруқ маҳсулотларни ўраб-жойлаш пайтида) тўқнаш контаминациянинг олдини олиш ва тозалашни енгиллаштириш мақсадида махсус эҳтиёт чораларини қўллаш лозим.

5.3.2.2.10 Қадоклаш хоналари дори воситаларини адаштириб юбориш ёки тўқнаш контаминациядан сақланиш мақсадида махсус лойиҳалаштирилиши ва жойлаштирилиши лозим.

5.3.2.2.11 Ишлаб чиқариш ҳудудлари, айниқса, визуал назорат ўтказиладиган жойлар яхши ёритилган бўлиши лозим.

5.3.2.2.12 Ишлаб чиқариш жараёнида ўтказиладиган назорат, агар технологик жараён учун хавф туғдирмаса, ишлаб чиқариш ҳудудида ўтказилиши мумкин.

5.3.2.3 Омборхона ҳудудлари

5.3.2.3.1 Омборхона ҳудудлари. уларда турли тоифадаги материал ва маҳсулотлар: хом ашё ва ўраб-жойлаш материаллари, оралик, қадокланмаган ва тайёр маҳсулотлар, шунингдек, карантинда бўлган, чиқариш учун рухсат берилган, нўқсонли (брак), қайтариб топширилган ёки қайтариб йигиб олинган препаратларни тартибли сақланишини таъминлаш учун етарли даражада кенг сиғимли бўлиши лозим.

5.3.2.3.2 Омборхона ҳудудлари, яхши сақлаш (GSP) шароитларини таъминлайдиган қилиб, лойиҳалаштирилиши ёки мослаштирилиши лозим. Жумладан, улар тоза ва қуруқ бўлиши лозим, уларда талаб қилинган ҳарорат таъминланиши зарур. Агар сақлашнинг махсус шароитлари (масалан, ҳарорат, намлик) талаб қилинса, унда уларни таъминлаш, текшириш ва назорат қилиш лозим.

5.3.2.3.3 Қабул қилиш ва жўнатиш зона ҳудудларида материал ва маҳсулотларнинг об -ҳаво шароитлари таъсиридан ҳимояси таъминланиши лозим. Қабул қилиш ҳудудлари, олинаётган маҳсулотлар юкланган тараларни омборга жойлаш олдидан, тозалаш имкониятини берадиган қилиб, лойиҳалаштирилган ва жиҳозланган бўлиши керак.

5.3.2.3.4 Агар карантин маҳсулотларни фақат алоҳида ҳудудларда сақлаш билан таъминланса, унда бундай ҳудудлар аниқ ёрлиқланиши лозим, у ёққа кириш эса фақат ваколат берилган ходимгагина рухсат берилади. Алоҳида ҳудудга карантинга ўтказиш ўрнига қўлланадиган ҳар қандай карантин тизими унга тенглаштирилган хавфсизликни таъминлаши лозим.

5.3.2.3.5 Хом ашёнинг намуналарини танлаб олиш учун, одатда, алоҳида ҳудуд бўлиши лозим. Намунани танлаш сақлаш ҳудудида амалга оширилса, контаминация ёки тўқнаш контаминациянинг олди олинадиган тарзда ўтказилиши лозим.

5.3.2.3.6 Нўқсонли (брак), қайтариб топширилган ёки қайтариб йиғиб олинган материал ёки маҳсулотларни сақлаш учун алоҳида ажратилган ҳудудлар бўлиши лозим.

5.3.2.3.7 Кучли таъсир қилувчи хом ашё ёки кучли таъсир қилувчи маҳсулотларни хавфсиз ва ҳимоя қилинган ҳудудларда сақлаш зарур.

5.3.2.3.8 Ўраб-жойлаш материаллари дори воситалари сифати учун критик ҳисобланганлиги сабабли, бу материалларни хавфсиз ва кафолатли равишда сақлашга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

5.3.2.4 Сифатни назорат қилиш ҳудудлари

5.3.2.4.1 Одатда, сифат назорати бўйича лабораториялар ишлаб чиқариш ҳудудларидан ажратилган бўлиши лозим. Бу, айниқса, имуннобиологик препаратлар, шунингдек, радиоизотоплар назорати бўйича лабораториялар учун муҳим.

5.3.2.4.2 Назорат лабораториялари уларда ўтказиладиган таҳлил жараёнларига мувофиқ тарзда лойиҳалаштирилган бўлиши лозим. Адаштириб юбориш ва тўқнаш контаминациядан сақланиш учун улар етарли даражада кенг бўлиши лозим. Намуналар ва баённомаларни сақлаш учун мос ва мувофиқ келувчи ҳудудларни ажратиш зарур.

5.3.2.4.3 Вибрация, намлик, электр майдони каби ҳалал берадиган омиллардан ҳимояга муҳтож сезгир асбоб-ускуналар учун алоҳида хоналарни ажратиш мумкин.

5.3.2.4.4 Биологик ва радиоактив намуналар каби ўзига хос ФФИ-субстанциялар билан ишлайдиган лабораторияларда, махсус талаблар белгиланиши зарур.

5.3.2.5 Ёрдамчи ҳудудлар

5.3.2.5.1 Дам олиш хоналари ва ошхоналар бошқа ҳудудлардан ажратилган бўлиши лозим.

5.3.2.5.2 Кийим алмаштиришда, шунингдек ювинишда қўлланадиган ва ҳожатхоналар учун мўлжалланган воситалар ишлатишга қулай тарзда жойлаштирилган бўлиши керак ва уларнинг миқдори фойдаланувчилар сонига тўғри келиши лозим. Ҳожатхоналарни ишлаб чиқариш ва омборхона ҳудудлари билан бевосита ёнма-ён жойлашишига руҳсат этилмайди.

5.3.2.5.3 Устахоналар, имкон даражасида, ишлаб чиқариш ҳудудларидан ажратилган бўлиши лозим. Агар эҳтиёт қисмлар ва асбоб-ускуналар ишлаб чиқариш ҳудудларида сақланса, унда уларни бу учун кўзда тутилган хоналарда ёки алоҳида жойларда сақлаш лозим.

5.3.2.5.4 Ҳайвонлар сақланадиган бинолар бошқа ҳудудлардан яхшилаб ажратиб қўйилган бўлиши, алоҳида кириш (ҳайвонлар олдига кириш жойи) ва алоҳида ҳаво тозалаш тизими бўлиши лозим.

5.3.3 Асбоб-ускуналар

5.3.3.1 Ишлаб чиқариш ускунаси ўзининг белгиланган вазифасига мувофиқ равишда лойиҳалаштирилиши, жойлаштирилиши ва унга хизмат кўрсатилиши лозим.

5.3.3.2 Ускуналарни таъмирлаш ва техник хизмат кўрсатиш бўйича ишлар маҳсулотнинг сифати учун хавф-хатар тугдирмаслиги лозим.

5.3.3.3 Ишлаб чиқариш ускунаси шундай лойиҳалаштирилиши лозимки, уни осон ва тўлақонли тозалаш мумкин бўлсин. Тозалаш батафсил ёзилган қўлланмага мувофиқ ўтказилиши, ускуналар фақат тоза ва куруқ ҳолатда сақланиши лозим.

5.3.3.4 Ювиш ва тозалаш учун қўлланиладиган ускуна (инвентар)ни шундай танлаш ва фойдаланиш лозимки, у контаминация манбаси бўлмасин.

5.3.3.5 Ускуналар хатолик ёки контаминация хавфига йўл қўйилмайдиган тарзда ўрнатилиши лозим.

5.3.3.6 Ишлаб чиқариш ускунаси маҳсулот учун ҳеч қандай хавф-хатар туғдирмаслиги лозим. Ишлаб чиқариш ускунасининг маҳсулотга тегадиган қисмлари у билан реакцияга киришмаслиги, маҳсулотнинг сифатига таъсир этиши мумкин бўлган даражада моддаларни ажратиши ёки абсорбция қилиши ва шу орқали қандайдир хавф-хатар юзага келтирмаслиги лозим.

5.3.3.7 Ишлаб чиқариш ва назорат жараёнларида тегишли диапазон ва аниқликда ўлчаш учун корхона ихтиёрида тарозилар ва ускуналар бўлиши лозим.

5.3.3.8 Ўлчов воситалари, тарозилар, ёзиб олувчи ва назорат қилувчи асбобларни, маълум бир вақт оралиғида калибровка қилиниши ва тегишли усуллар билан текширилиши лозим. Бундай синовларнинг баённомаларини юритиш ва уларни сақлаш зарур.

5.3.3.9 Стационар қувур линиялари (коллекторлар) уларнинг ичидан ўтадиганларни кўрсатган ҳолда аниқ тамғаланиши лозим; зарур бўлганда оқим йўналиши белгиланган бўлиши керак.

5.3.3.10 Дистилланган, деионизацияланган ва зарур ҳолларда бошқа сувлар (тозаланган сув, инъекция учун сув) учун қувур линияларига тегишли қўлланмаларга мувофиқ санитария ишлови берилиши лозим. Қўлланмаларда, микроб контаминациясининг белгиланган чегаралари ва бартараф этишнинг зарурий чоралари батафсил баён қилиниши керак.

5.3.3.11 Носоз ускуна, имкон даражасида, ишлаб чиқариш ҳудудларидан ва сифат назорати ҳудудларидан чиқариб юборилиши ёки ҳеч бўлмаганда, носоз деб тамғаланиши лозим.

5.4 ҲУЖЖАТЛАР

5.4.1 Тамойил

Ҳужжатлар, сифатни таъминлаш тизимининг ажралмас қисмини ташкил этади. Аниқ ёзилган ҳужжатлар оғзаки муомалада юзага келган хатоликларнинг олдини олади ва сериялар тарихини кузатиб боришга имкон яратади. Спецификациялар, ишлаб чиқариш рецептуралари ва йўриқномалар, услублар ва баённомаларда хато бўлмаслиги учун улар ёзма кўринишда мавжуд бўлиши зарур. Ҳужжатларнинг аниқлиги муҳим аҳамият касб этади.

5.4.2 Умумий талаблар

5.4.2.1 Спецификацияларда талаблар батафсил ифодаланади, бу талаблар ишлаб чиқариш вақтида фойдаланиладиган хом ашё ва материалларга ёки олинadиган маҳсулотларга мувофиқ келиши лозим. Улар сифатни баҳолаш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Ишлаб чиқариш рецептуралари, технологик йўриқномалар, ураб-жойлаш бўйича йўриқномалар ўзида барча фойдаланиладиган хом ашёлар ҳақидаги маълумотларни

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

сақлайди ҳамда барча технологик жараёнлар ва ўраб-жойлаш жараёнларини белгилаб беради.

Йўриқномалар (стандарт технологик жараёнлар) муайян жараёнларни, масалан: тозалаш, иш кийимларини кийиш, муҳит назорати, намуналарни танлаш, синовларни ўтказиш, ускуналардан фойдаланиш каби жараёнларни бажариш учун кўрсатма беради.

Баённомалар асосида маҳсулот ҳар бир сериянинг тарихи, дистрибуциясини ҳам ўз ичига олган ҳолда, ҳамда тайёр маҳсулотнинг сифатига боғлиқ бўлган барча бошқа ҳолатлар тасдиқланади.

5.4.2.2 Хужжатлар мазкур стандартга мувофиқ ҳолда пухта ишлаб чиқилиши, тайёрланиши, қайта кўриб чиқилиши ва тарқатилиши лозим.

5.4.2.3 Хужжатлар тасдиқлаш ваколати бўлган шахслар томонидан тасдиқланиши, имзоланиши ва сана қўйилиши лозим.

5.4.2.4 Хужжатларнинг мазмуни бир маъноли бўлиши лозим; уларнинг номи, тури ва нимага мўлжалланиши аниқ кўрсатилган бўлиши керак. Хужжатлар, уларнинг назоратини ўтказиш энгил бўлиши учун тартиб билан жойлаштирилиши лозим. Хужжатларнинг нусхаси аниқ ва тушунарли бўлиши керак. Иш хужжатларининг асладан нусха олинганда, нусхалаштириш жараёнида юзага келадиган ҳеч қандай хатоликларга йўл қўйилмаслиги керак.

5.4.2.5 Хужжатларни мунтазам равишда қайта кўриб чиқиб, замонавий талабларга мувофиқлигини таъминлаб туриш лозим. Агар хужжат қайта кўриб чиқилган бўлса, унда кучини йўқотган хужжатларнинг хато қўлланишини бартараф қилувчи тадбирлар кўрилган бўлиши лозим.

5.4.2.6 Хужжатлар қўлёзма ҳолатда бўлмаслиги лозим, шунда хужжатларга масалан, бланкларга маълумотларни қўлёзма киритиш кўзда тутилган бўлса, унда қўлёзма йўли билан ёзилган ёзувлар ўчириш мумкин бўлмайдиган ҳолда аниқ ва равшан бўлиши керак. Бундай ёзувлар учун бланкларда етарли жой бўлиши лозим.

5.4.2.7 Хужжатга киритиладиган ҳар қандай ўзгариш, имзо билан тасдиқланган ва сана қўйилган бўлиши лозим; ўзгариш бирламчи ахборотни ўқиш имконини бериши керак. Зарурат бўлса, ўзгариш сабаби ҳақида баённома тузилади.

5.4.2.8 Ҳар бир амалга ошириладиган ҳатти-ҳаракат давомида баённомаларни тузиш, уларни тўплаб бориш лозим ва шу орқали, дори воситаларини ишлаб чиқаришга тааллуқли муҳим фаолиятни кузатиш мумкин бўлсин. Улар, ҳеч бўлмаганда, тайёр маҳсулотнинг яроқлилиқ муддати тугаганидан кейин бир йил сақланиши лозим.

5.4.2.9 Маълумотларни қайд этиш маълумотларни қайта ишлашнинг электрон тизимлари, фотография ёки бошқа ишончли воситалар ёрдамида амалга ошириши мумкин. Бунда фойдаланиладиган тизимни қўллаш бўйича батафсил қўлланма бўлиши, ёзувларнинг аниқлигини эса текшириш талаб этилади. Агар хужжатлаштириш маълумотларни қайта ишлаш электрон тизимлари ёрдамида олиб борилса, унда фақат бунга ваколатли шахс компьютерга маълумотларни киритиши ёки уларни ўзгартириши мумкин; ахборотни ўзгартириш ёки уни ўчириш баённомалар ёрдамида қайд этилиши лозим; ахборот базасига кириш парол ёки бошқа воситалар орқали ҳимоя қилинган бўлиши лозим. Аҳамиятли маълумотларни киритиш натижалари мустақил назорат остида бўлиши лозим. Серия баённомалари электрон хотирада сақлаш, қогоз нусхасини чиқариб ёки ахборотни сақлашнинг бошқа усули билан ҳимоя қилинган бўлиши лозим. Сақлаш вақтида ахборотдан фойдаланиш энгиллигини таъминлаш жуда муҳим.

DAVLT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQ. RMASI

5.4.3 Талаб қилинадиган ҳужжатлар

5.4.3.1 Спецификациялар

Хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари ва тайёр маҳсулотга, зарур ҳолларда эса оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулотга тегишли тарзда рухсат берилган (тасдиқланган) ва сана қўйилган спецификациялар мавжуд бўлиши зарур.

5.4.3.2 Хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларининг спецификациялари

Хом ашё ва бирламчи ва/ёки ўраб-жойлаш материаллари спецификациялари қуйидагиларни ўз ичига олиши лозим:

а) хом ашё ва материаллар тавсифи:

- номланиши ва/ёки ички код;
- фармакопея мақоласига, ёки бошқа меъёрий ҳужжатга кўрсатма, у мавжудлигида;
- тасдиқланган таъминотчилар ва агар имкони бўлса, маҳсулот ишлаб чиқарувчисининг номи;
- босма материаллар намунаси;

б) намуна танлаб олиш ва синовлар ўтказиш бўйича йўриқнома ёки услубларга ҳавола;

в) сифат ва миқдорий таҳлиллар, кўрсаткичларнинг рухсат берилган чегараларини (четланишларни) кўрсатган ҳолда;

г) сақлаш шароитлари ва эҳтиёт чоралари;

д) яроқлилик муддати ёки такрорий назоратгача сақлашнинг максимал вақти.

5.4.3.3 Оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулотлар спецификациялари

Агар оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулот сотиб олинса ёки сотилса ёки оралиқ маҳсулотлар ҳақидаги маълумотлардан тайёр маҳсулотни баҳолаш учун фодаланилса, оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулот спецификациялари мавжуд бўлиши лозим. Бу спецификациялар тегишли равишда хом ашё ёки тайёр маҳсулот спецификацияларига ўхшаш бўлиши лозим.

5.4.3.4 Тайёр маҳсулот спецификациялари

Тайёр маҳсулот спецификацияларида қуйидагилар ифодаланиши лозим:

а) дори воситасининг номи ва коди, қўллаш имкони бўлса;

б) таркиби ёки ҳужжатга ҳавола;

в) дори шаклининг тавсифи ҳамда ўрами ва ёрлиқланиши ҳақида батафсил маълумотлар;

г) намуналарни танлаб олиш ва синовларни ўтказиш бўйича кўрсатма ёки услубларга ҳавола;

д) рухсат берилган чегараларини кўрсатган ҳолда сифат ва миқдорий таҳлилларга белгиланган талаблар;

е) зарурият бўлганда сақлаш шароитлари бўйича ва муомалада бўлган ҳолдаги ҳар қандай алоҳида эҳтиёт чоралари;

ж) яроқлилик муддати.

5.4.4 Ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномалар

Ҳар бир ишлаб чиқариладиган препаратга ва ҳар бир сериясига, расмий тасдиқланган ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномалар бўлиши зарур. Ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномаларни битта ҳужжатга бирлаштиришга рухсат берилади.

5.4.4.1 Ишлаб чиқариш рецептураси қуйидагилардан иборат бўлади:

а) маҳсулот номи ва маҳсулот спецификациясига мувофиқ унинг коди ва ҳавола;

б) дори шаклининг тавсифи, препарат дозаси ва серия миқдори

- в) барча фойдаланиладиган хом ашёнинг рўйхати ва ҳар бирининг миқдори кўрсатилган ҳолда; шунингдек технологик жараён вақтида йўқолиши мумкин бўлган ҳар қандай модда номи келтирилиши лозим;
- г) тайёр маҳсулотларнинг кутилаётган чиқиши, рухсат берилган чегаралари кўрсатилган ҳолда ва имкони бўлган жойда тегишли оралик маҳсулотлар чиқиши ҳақидаги маълумотлар келтирилади.

5.4.4.2 Технологик йўриқномаларда қуйидагилар бўлиши лозим:

- а) жараёни олиб бориш жойи ва қўлланиладиган асосий ускуналар ҳақида маълумотлар;
- б) энг зарур ускуналарни ишга тайёрлаш учун (масалан, тозалаш, монтаж, калибрлаш, стериллаш) фойдаланиладиган усуллар ва усулларга ҳаволалар;
- в) ҳар бир ҳаракатни батафсил ифодалаган технологик йўриқномалар (масалан, хом ашёни текшириш, дастлабки ишлов бериш, хом ашёни юклаш тартиби, аралаштириш вақти, ҳарорат);
- г) ишлаб чиқариш жараёнидаги ҳар қандай назорат бўйича йўриқномалар, чегара қийматлари кўрсатилган ҳолда;
- д) зарурият бўлса, қадоқланмаган маҳсулотларни сақлашга талаблар, тара, ёрликланиши ва махсус сақлаш шароитларини ўз ичига олган ҳолда (талаб қилинса);
- е) рия қилиниши лозим бўлган барча алоҳида эҳтиёт чоралари.

5.4.5 Ўраб-жойлаш бўйича йўриқномалар

Ҳар бир препарат, ўрам тури ва миқдори учун ўрамлаш бўйича расман тасдиқланган йўриқномалар бўлиши лозим. Одатда, улар қуйидаги маълумотлар ёки уларга бериладиган ҳаволаларни ўз ичига олиши лозим:

- а) препаратнинг номи;
- б) унинг дори шакли ва унинг дозаси тавсифи, зарур бўлса;
- в) препаратнинг якуний ўрамдаги дона, масса ёки ҳажмда кўрсатилган миқдори;
- г) барча ўраб-жойлаш материалларининг тўлиқ рўйхати, ҳар бир ўраб-жойлаш материали спецификацияларига тааллуқли код ёки рақами кўрсатилган, миқдори, ўлчамлари ва турлари келтирилган;
- д) зарур ҳолларда, тегишли ўраб-жойлаш босма материалларининг намунаси ёки нусхаси ва маҳсулотнинг серия рақами ва яроқлилиқ муддати қўйилиш жойи кўрсатилган намуналари;
- е) иш бошлашдан олдин линиянинг тозалигига ишонч ҳосил қилиш учун, ҳудудларни ва ускуналарни пухта текшириш бўйича кўрсатмалар ва рия қилиниши лозим бўлган алоҳида эҳтиёт чоралари;
- ж) ўраб-жойлаш жараёнининг тавсифи, барча асосий ёрдамчи жараёнлар ва фойдаланилган ускуналар билан бирга;
- з) ишлаб чиқариш жараёнида назорат ўтказишнинг батафсил тавсифи, намуналарни танлаб олиш бўйича йўриқномалар ва рухсат берилган чегара қийматлари билан бирга.

5.4.6 Серияларни ишлаб чиқариш баённомалари

Ҳар бир ишлаб чиқарилган маҳсулот сериясига, серияларни ишлаб чиқариш баённомалари сақланиши лозим. Улар тасдиқланган ишлаб чиқариш рецетураси ва технологик йўриқномаларининг тегишли қисмларига асосланган бўлиши лозим. Бу баённомаларни тайёрлаш тартиби шундай бўлиши лозимки, нусхалаштиришда

хатоликларга йўл қўйилмасин. Баённомада ишлаб чиқарилган серия рақами кўрсатилиши лозим.

Ҳар қандай технологик жараёни бошлашдан олдин, ускуна ва иш худуди, режалаштирилаётган жараён учун талаб қилинмайдиган олдинги маҳсулот, ҳужжатлар ва материаллардан бўшатирилганлиги ва ускуна тоза ҳамда фойдаланишга тайёрлигини текшириш ва баённома тузиш зарур.

Технологик жараён бораётганда, ҳар бир бажариладиган ҳаракат пайтида у ҳақидаги ахборот баённомада қайд этилиши лозим бўлади; жараёнлар якунланганидан сўнг, баённома технологик жараёнга жавобгар шахс томонидан келишилиши, сана қўйилиши ва имзоланиши ҳамда унда қуйидаги ахборотлар бўлиши лозим:

- а) маҳсулот номи;
- б) технологик жараённинг, шунингдек, асосий, оралик жараёнлар бошланиши ва тугаш санаси ва вақти;
- в) технологик жараённинг ҳар бир босқичи учун масъул шахснинг фамилияси;
- г) технологик жараённинг турли хил муҳим босқичлари бўйича операторнинг, зарур ҳолларда бу жараёнларнинг (масалан, огирлигини аниқлаш) ҳар бирини текширган шахснинг фамилияси;
- д) ҳар бир хом ашёнинг серия рақами ва/ёки таҳлил назоратининг рақами, ҳамда ҳақиқатда тарозида тортилган миқдори, (шу жумладан, регенерацияланган ёки қайта ишланган ҳар бир хом ашёнинг қўшилган миқдори ва серия рақами);
- е) ишга боғлиқ бўлган ҳар қандай технологик жараён ёки вазиятлар, шунингдек, фойдаланилган муҳим ускуналар тўғрисида маълумотлар;
- ж) ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат баённомалари ва уларни бажарган шахс (лар)нинг фамилиялари, шунингдек, олинган натижалар;
- з) ишлаб чиқаришнинг турли босқичларида маҳсулотнинг чиқиши;
- и) ўзига хос муаммолар ҳақида батафсил маълумотлар; ишлаб чиқариш рецептуралари ва технологик йўриқномалардан ҳар қандай четланишларга рухсат берувчи имзоланган рухсатнома.

5.4.7 Серияларни ўраб-жойлаш баённомалари

Ҳар бир ишлаб чиқарилган серия ёки сериянинг бир қисмига, серияни ўраб-жойлаш баённомаси сақланиши лозим. У ўраб-жойлаш бўйича йўриқномаларнинг тегишли қисмларига асосланган бўлиши, мазкур баённомаларни тайёрлаш усули нусхалаштириш пайтида хатоларга йўл қўйилишини олдини олиш имкониятини бериши лозим. Баённомада, ўраб-жойланиши лозим бўлган қадокланмаган маҳсулотнинг серия рақами ва миқдори, шунингдек, олинмайдиган тайёр маҳсулотнинг серия рақами ва режалаштирилган миқдори кўрсатилган бўлиши лозим.

Ўраб-жойлаш бўйича ҳар қандай технологик жараёни бошлашдан олдин, ускуна ва иш худуди, режалаштирилган жараён учун талаб қилинмайдиган олдинги маҳсулот, ҳужжатлар ва материаллардан бўшатирилганлиги ва ускунанинг тозаланишини ҳамда фойдаланишга тайёрлигини текшириш ва баённома тузиш зарур.

Ҳар бир бажарадиган ҳаракат пайтида у ҳақидаги ахборот баённома тарзида тузилиши лозим бўлади; жараёнлар якунланганидан сўнг баённома ўраб-жойлашга масъул шахс томонидан келишилиши, сана қўйилиши ва имзоланиши ҳамда унда қуйидаги ахборот бўлиши лозим:

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVL T N.ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQ. MSSI

- а) маҳсулот номи;
- б) ўраб-жойлаш жараёнлари ўтказилган сана ва вақти;
- в) ўраб-жойлаш жараёнини амалга ошириш бўйича масъул шахснинг фамилияси;
- г) ҳар хил муҳим босқичлар операторларининг фамилиялари;
- д) айнан шу маҳсулотлиги ва ўраб-жойлаш бўйича йўриқномаларга мувофиқлигини текшириш баённомалари, ишлаб чиқариш назорати натижаларини ҳам ўз ичига олган ҳолда;
- е) фойдаланилган ускуналар ва ўраб-жойлаш линияларига кўрсатма берилган ҳолда, ўраб-жойлаш бўйича амалга оширилган операциялар ҳақида батафсил маълумотлар;
- ж) имкон бўлса, фойдаланилган босма ўраб-жойлаш материалларининг намуналари, серияни рақами, яроқлилик муддатини ва бошқа қўшимча босма ёзувларни қўйилишини кўрсатувчи намуналар билан бирга;
- з) айрим муаммолар ёки ноодатий вазиятлар ҳақида батафсил маълумотлар; ишлаб чиқариш рецептураси ва ўраб-жойлаш бўйича йўриқномалардан ҳар қандай четланишларга рухсат берилган, имзоланган рухсатнома;
- и) омборхонадан берилган, фойдаланилган, йўқ қилинган ёки унга қайтарилган барча босма ўраб-жойлаш материаллари ва ўраб-жойланмаган маҳсулот рақами ва миқдорига ҳавола, шунингдек, тегишли баланс тузиш учун ишлаб чиқарилган маҳсулот миқдори бўйича маълумотлар.

5.4.8 Услуб (йўриқномалар) ва баённомалар

5.4.8.1 Қабул қилиш

5.4.8.1.1 Ҳар бир етказиб берилган хом ашё, бирламчи ва босма ўров материалларини қабул қилишга ёзма услуб (йўриқнома)лар ва баённомалар бўлиши лозим.

5.4.8.1.2 Қабул қилиш баённомаларида қуйидаги маълумотлар бўлиши лозим:

- а) материалнинг юк хатидаги ва тарадаги номи;
- б) материалнинг корхонадаги номланиши ва/ёки коди (агар у “а” банд бўйича номланишдан фарқланса);
- в) қабул қилиш санаси;
- г) таъминотчининг ва агар имкони бўлса, ишлаб чиқарувчининг номи;
- д) ишлаб чиқарувчининг серия рақами ёки маълумотнома рақами;
- е) қабул қилинган ўрам бирликларининг умумий миқдори ва сони;
- ж) қабул қилингандан сўнг берилган серия рақами;
- и) ишга алоқадор (масалан, таралар ҳолати бўйича) ҳар қандай изоҳлар.

5.4.8.1.3 Корхона ичида хом ашёни, ўраб-жойлаш материалларини ва зарур бўлса, бошқа материалларни ёрликлаш, карантинга ўтказиш ва сақлаш бўйича ёзма услуб (йўриқнома)лар бўлиши лозим.

5.4.8.2 Намуналарни танлаб олиш

Намуналарни танлаб олиш учун, намуналар танлаб олишга ваколатли шахс(лар) ҳақидаги маълумотлар, фойдаланиладиган усул ва ускуналар, танлаб олиниши лозим бўлган миқдорлар ва материал контаминацияси ёки материал сифатининг ҳар қандай ёмонлашишидан ҳар қандай эҳтиёт чораларига риоя қилиш ҳақида ёзма услуб (йўриқнома)лар бўлиши лозим (5.6.5.3 - бандга қаранг).

UZBEKISTAN STANDARD AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.4.8.3 Синовлар ўтказиш

4.23. Ишлаб чиқаришнинг турли босқичларида материалларни ва маҳсулотларни синаш усуллари ва фойдаланиладиган ускуналарни таърифловчи ёзма услуб (йўриқнома)лар бўлиши лозим. Ўтказилган синовлар бўйича баённома тузилиши керак (5.6.6.3 - бандга қаранг).

5.4.8.4 Бошқалар

5.4.8.4.1 Материаллар ва маҳсулотларга рухсат бериш ва рад этишни белгилаб берувчи, жумладан 5.2.3.2 бандда баён қилинган талабларга мувофиқ равишда тайёр маҳсулотни сотувга чиқаришга ваколатли шахс(лар) томонидан рухсат берилишини белгилаб берувчи ёзма услублар мавжуд бўлиши лозим.

5.4.8.4.2 Зарурат туғилганда маҳсулотни қайтариб йиғиб олишни енгиллаштириш мақсадида маҳсулотнинг ҳар бир сериясига дистрибуцияси баённомаларини олиб бориш ва уларнисаклаш лозим (4.8- бўлимга қаранг).

5.4.8.4.3 Қуйидаги олиб борилган ҳаракатлар ёки хулосалар бўйича ёзма услуб (йўриқнома)лар ва уларнинг ўтказилганлиги тўғрисида баённомалар бўлиши зарур:

- валидация;
- ускуна монтажи ва калибровкаси;
- техник хизмат кўрсатиш, тозалаш ва санитар ишлов бериш;
- ходимларга оид масалалар, жумладан ўқитиш, махсус кийим ва гигиена талаблари;
- муҳит назорати;
- паразитлар, зарарли ҳашаротлар ва ҳайвонлар билан кураш;
- рекламациялар;
- маҳсулотни қайтариб йиғиб олиш;
- қайтарилган маҳсулотлар.

5.4.8.4.4 Ўта муҳим ишлаб чиқариш ва назорат қилиш ускуналари учун, улардан фойдаланиш бўйича аниқ услублар мавжуд бўлиши лозим.

5.4.8.4.5 Энг муҳим ёки критик ускуналар учун, валидация, калибровка, техник хизмат кўрсатиш, тозалаш ва таъмирлаш бўйича зарур бўладиган барча ишларни, бу ишларни бажарган шахсларни ва саналарни кўрсатган ҳолда, баённома тузиб, журналларга ёзиб бориш керак.

5.4.8.4.6 Ишлатилган энг муҳим ёки критик ускуналар ва маҳсулотлар қайта ишланган ҳудудлар хронологик тартибда журналларда қайд қилиниши лозим.

5.5 ТЕХНОЛОГИК ЖАРАЁН

5.5.1 Тамойил

Технологик жараён аниқ белгиланган услуб (йўриқнома)лар бўйича амалга оширилиши керак. Улар, талаб қилинадиган сифатга эга маҳсулот олиш мақсадида, яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойилларига жавоб бериши ва ишлаб чиқариш лицензияси ва рўйхатдан ўтказиш тааллуқли ҳужжатларига мувофиқ бўлиши лозим.

5.5.2 Умумий талаблар

5.5.2.1 Технологик жараён малакали ходимлар томонидан амалга оширилиши ва назорат қилиниши лозим.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.2.2 Қабул қилиш ва карантин, намуналарни танлаб олиш, сақлаш, ёрлиқлаш, ишлов бериш, жойлаш ва дистрибуция каби материаллар ва маҳсулотлар билан ўтказиладиган ҳар қандай ҳаракатлар ёзма услуб(қўлланма)лар ёки йўриқномаларга мувофиқ амалга оширилиши ва зарур ҳолларда баённома тузилиши лозим.

5.5.2.3 Буюртмага мос равишда таъминотни кафолатлаш учун барча етказиб бериладиган материалларни текшириш зарур. Контейнерлар (таралар) зарурат тугилганда тозаланиши ва тегишли ахборотларни кўрсатган ҳолда ёрлиқланиши лозим.

5.5.2.4 Контейнерлар (таралар)га зарар етиши ва материал сифатига ноҳуш таъсир кўрсатувчи ҳар қандай бошқа сабаблар текширилиши, баённомада акс эттирилиши, улар ҳақидаги ахборотлар эса сифатни назорат қилиш бўлимига етказилиши лозим.

5.5.2.5 Келиб тушадиган материалларни ва тайёр маҳсулотни қабул қилиш ва қайта ишлашдан сўнг фойдаланиш ёки тарқатиш (дистрибуция)га рухсат берилгунга қадар карантинда алоҳида сақлаш ёки мувофиқ келувчи маъмурий тадбирлар ёрдамида ушлаб туриш лозим.

5.5.2.6 Агар оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулот сотиб олинса, уларни қабул қилаётган пайтда уларга хом ашё тарзида муносабатда бўлиш лозим.

5.5.2.7 Барча материаллар ва маҳсулотларни, ишлаб чиқарувчи томонидан белгиланган, тегишли шароитларда, сериялар бўйича ажратиш ва омборхона захираси айланмасини таъминлаш учун, муайян тартибда сақлаш лозим.

5.5.2.8 Рухсат берилган чегаралардан ошадиган четланишлар йўқлигини кафолатлаш учун ишлаб чиқарилган маҳсулотни текшириш ва миқдорларни таққослаш зарур.

5.5.2.9 Бир худуднинг ўзида бир вақтда ёки кетма-кетликда турли маҳсулотлар билан ишлаш мумкин эмас; адаштириб юбориш ёки тўқнаш контаминация хавфи мавжуд бўлмаган айрим ҳоллар бундан мустасно.

5.5.2.10 Хом ашё ва маҳсулотни ишлов беришнинг ҳар бир босқичида микроб ва бошқа турдаги контаминациядан ҳимоя қилиш зарур.

5.5.2.11 Куруқ моддалар ва маҳсулотлар билан ишлашда чангларнинг пайдо бўлиши ва тарқалишининг олдини олиш мақсадида алоҳида эҳтиёт чоралари кўрилиши лозим. Айниқса бу кучли таъсир қилувчи ёки сенсбилизация қилувчи моддалар билан муомала қилганда жуда муҳим.

5.5.2.12 Ишлов беришнинг барча даври мобайнида барча фойдаланилган материаллар, қадоқланмаган маҳсулотлар учун контейнерлар, асосий ускуналар ва зарур ҳолларда бинолар, ишлов бериладиган маҳсулот ёки моддалар, шунингдек, уларнинг фаоллиги (агар бу зарур бўлса) ва серия рақамлари кўрсатилган ҳолда, ёрлиқлар билан ёки бошқа усул билан ёрлиқланиши лозим. Лозим бўлса, бундай ёрлиқлашда технологик жараён босқичи ҳам кўрсатилиши керак.

5.5.2.13. Контейнерларга, ускуналарга ёки биноларга ёпиштирилган ёрлиқлар аниқ, бир маъноли бўлиши, уларнинг шакли эса корхонада қабул қилинганига мос келиши лозим. Кўпинча ёрлиқлардаги ахборотларга қўшимча равишда мақомини (масалан, карантинда, қабул қилинди, брак қилинган, тоза ва бошқаларни) кўрсатиш учун турли ранглардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

5.5.2.14 Маҳсулотларни бир зонадан бошқасига ўтказиш учун қўлланладиган кувур линияларининг ва ускуналарнинг бошқа қисмларини тегишли равишда бириктирилганлигини кафолатловчи текширувлар ўтказилиши лозим.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.2.15 Имкон даражасида, йўриқномалар ёки қўлланмалардан ҳар қандай четланишга йўл қўймаслик лозим. Агар четланиш юз берган бўлса, унда унга ваколатли шахс томонидан, зарур ҳолларда, сифатни назорат қилиш бўлимини жалб қилиб, ёзма равишда рухсат бериш бўйича кўриб чиқилиши лозим.

5.5.2.16 Ишлаб чиқариш биноларига кириш, фақат бунга ваколоти бор ходимларгагина рухсат берилади.

5.5.2.17 Нотиббий маҳсулотни дори воситаларини ишлаб чиқариш учун мўлжалланган ҳудудларда ва ускуналар ёрдамида ишлаб чиқарилишига йўл қўйилмаслиги керак.

5.5.3 Технологик жараёни олиб боришда тўқнаш контаминацияни олдини олиш

5.5.3.1 Хом ашё ёки маҳсулотларнинг бошқа хом ашё ёки маҳсулотлар билан контаминациясига йўл қўймаслик лозим. Бу тасодифий тўқнаш контаминация хавфи чанг, газ, буғ, аэрозоллар ёки микроорганизмларнинг назорат қилинмайдиган тарқалиши, материаллар ва маҳсулотларга ишлов бериш натижасида, ускуналарда ва технологик кийимларда қолиб кетган қолдиқларнинг мавжудлиги сабабли вужудга келади. Хавф даражаси ифлослантирувчи материал ва ифлосланадиган маҳсулот турига боғлиқ ҳолда ўзгаради. Энг хавfli ифлослантирадиган материалларга кучли сенсibiliзацияловчи моддалар, тирик микроорганизмлар сақловчи биологик препаратлар, айрим гормонлар, цитостатиклар ва бошқа кучли таъсир этувчи моддалар киради. Инъекциялар учун мўлжалланган препаратлар катта дозаларда ва/ёки узоқ вақт қабул қилинадиган препаратлар контаминацияси энг хавfli ҳисобланади.

5.5.3.2 Тўқнаш контаминацияни тегишли техник ёки ташкилий тадбирлар ёрдамида олдини олиш лозим, масалан:

- а) алоҳида ҳудудларда ишлаб чиқариш (пенициллинлар, тирик бактерияларни сақловчи тирик вакциналар, препаратлар ва айрим бошқа биологик препаратлар каби маҳсулотлар). Яхши ишлаб чиқариш жараёни цикллари ва вақтлари бўйича ажратиб, цикллар орасида бинолар ва ускуналарни тозалаш ишлари бажарилади
- б) тегишли ҳаво шлюзлари ва ҳавони тортадиган ускуналар билан таъминлаш;
- в) рециркуляция сабабли ёки қайта ишланмаган ёки етарли даражада ишланмаган ҳавонинг қайта тушиши оқибатида юзага келадиган контаминация хавфини имкон қадар камайтириш.
- г) химоя кийимларини тўқнаш контаминация алоҳида катта хавф туғдирадиган маҳсулотлар ишланадиган ҳудуд ичида сақлаш;
- д) самарасиз тозаланган ускуна тўқнаш контаминация манбаи ҳисобланади, шу сабабли самарадорлиги маълум бўлган тозалаш ва деконтаминация услубларини қўллаш лозим;
- е) ишлаб чиқаришда «ёпик тизимлар»дан фойдаланиш;
- ж) олдинги маҳсулот қолдиқлари ва ювиш воситалари қолдиқлари мавжудлигини назорат қилиш ҳамда ускуналарнинг тозалик мақомини кўрсатган ҳолда ёрлиқлаш.

5.5.3.3 Қарама-қарши контаминациянинг олдини олиш бўйича тадбирларни ва уларнинг самарадорлигини белгиланган услубларга мувофиқ вақти-вақти билан текшириш лозим.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.4 Валидация

5.5.4.1 Валидация чора тадбирлари яхши ишлаб чиқариш амалиётига кўмаклашиши лозим; уларни белгиланган услубларга мувофиқ ўтказиб, натижалар ва хулосалар бўйича баённома тузилиши лозим.

5.5.4.2 Агар янги ишлаб чиқариш рецептураси ёки янги ишлаб чиқариш усули киритилса, унда уларнинг узлуксиз серияли ишлаб чиқариш учун яроқлилигини намоёни қилувчи хатти-ҳаракатлар ўтказилган бўлиши лозим. Ўрнатилган жараён спецификациядаги моддалар ва ускуналардан фойдаланилганда доимий равишда талаб қилинган даражадаги сифатга эга маҳсулот олиш имкониятини бериши исботланиши лозим.

5.5.4.3 Маҳсулотлар сифати ва/ёки жараённинг репродуктивлигига (такрорий самарадорлигига) таъсир кўрсатиши мумкин бўлган, ишлаб чиқариш жараёнидаги муҳим ўзгаришлар, шу жумладан ускуналар ёки материаллардаги ҳар қандай ўзгаришлар валидациядан ўтиши лозим.

5.5.4.4 Талаб қилинган натижаларга эришишни доимо тасдиқлаш учун технологик жараёнлар ва услубларнинг критик ревалидациясини ўтказиш лозим.

5.5.5 Хом ашё

5.5.5.1 Хом ашёни сотиб олиш муҳим жараён ҳисобланади, унга таъминотчилар ҳақида батафсил ва тўлиқ маълумотларга эга бўлган ходимлар жалб қилиниши лозим.

5.5.5.2 Хом ашёни, фақат тасдиқдан ўтган, тегишли спецификацияларда кўрсатилган таъминотчилардан ва агар имкони бўлса, бевосита ишлаб чиқарувчидан сотиб олиш лозим. Хом ашёга ишлаб чиқарувчи томонидан белгиланган спецификацияларни таъминотчилар билан муҳокама қилиш тавсия қилинади. Хом ашёни ишлаб чиқариш ва назорат қилишнинг барча жиҳатлари, муомаласи, ёрликлаш, ўраб-жойлаш, шунингдек, рекламациялар ва четланишларни аниқлаш услублари ишлаб чиқарувчи ва таъминотчи ўртасида муҳокама қилиниши фойдалидир.

5.5.5.3 Ҳар бир етказиб берилган контейнерларни ўрамлари ва пломба(тамға)ларининг бутунлиги текширилади, шунингдек, таъминотчининг юк хати ва ёрликларида кўрсатилган маълумотларнинг ўзаро тўғри келишини назорат қилиш лозим.

5.5.5.4 Агар хом ашёнинг бир етказиб беришда турли хил сериялар келтирилган бўлса, унда намуналарни танлаб олиш, синовларни ўтказиш ва фойдаланишга рухсат беришда ҳар бир серияни алоҳида кўриб чиқиш зарур бўлади.

5.5.5.5 Омборхона ҳудудида жойлашган хом ашё тегишли тарзда ёрликланиши лозим. (5.5.2.13 бандга қаранг). Ёрликлар, ҳеч бўлмаганда қуйидаги маълумотларни ўз ичига олиши лозим:

- маҳсулот номи ва зарурат бўлганда завод ичидаги код;
- қабул қилинганда қўйилган серия рақами;
- таркибининг мақоми (масалан, карантинда, синовда, рухсат берилган, брак қилинган), агар қўллаш имкони бўлса;
- яроқлилиқ муддати ёки ундан сўнг қайта назорат талаб қилинадиган сана, агар қўллаш имкони бўлса.

Агар омборхона хўжалиги компьютерлар билан тўлиқ таъминланган бўлса, юқорида кўрсатилган барча ахборотларни ёрликда кўрсатиш мажбурий эмас.

ЎЗбекистон Республикаси
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.5.6 Тегишли йўриқномалар ва тадбирлар ёрдамида ҳар бир контейнернинг ичидаги хом ашёнинг чинлиги кафолатланиши лозим. Намуналар танлаб олинган тара ёрлиқланиши лозим.

5.5.5.7 Фақат сифат назорати бўлими томонидан рухсат берилган ва яроқлилик муддати ҳали тугамаган хом ашёнигина ишлатиш лозим.

5.5.5.8 Зарур хом ашё тоза ва тегишли тарзда ёрлиқланган идишга аниқ тортилган ёки ўлчанганлигини кафолатланиши учун, хом ашёни фақат тайинланган масъул шахслар томонидан хужжатлаштирилган йўриқномага мувофиқ берилиши лозим.

5.5.5.9 Ҳар бир берилган модданинг, шунингдек, унинг массаси ва ҳажмининг мустақил текширувини амалга ошириш зарур; бу текширув натижалари бўйича баённома тузилиши лозим.

5.5.5.10 Ҳар бир серия учун берилган моддалар бир жойда сақланиши ва шуни кўрсатган ҳолда аниқ ёрлиқланган бўлиши лозим. Бир сериядаги дори воситаларини ишлаб чиқаришда бир ишлаб чиқарувчи корхонанинг турли сериядаги ФФИ ларини ишлатиш мумкин.

5.5.6 Технологик жараёнлар: оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулотлар

5.5.6.1 Ҳар қандай технологик жараён бошланишидан олдин иш ҳудуди ва ускуналар тозаллиги ва режалаштирилган жараён учун талаб қилинмайдиган ҳар қандай хом ашё, маҳсулотлар, уларнинг қолдиқлари ёки аввалги жараён хужжатларидан холи эканлигини кафолатловчи чоралар кўрилиши лозим.

5.5.6.2 Оралиқ ва қадоқланмаган маҳсулотларни мувофиқ келувчи шароитларда сақлаш лозим.

5.5.6.3 Критик (хавф-хатарли) жараёнлар валидациядан ўтказилиши лозим. (5.5.4.1-5.5.4.4 бандларга қаранг.).

5.5.6.4 Ишлаб чиқариш жараёнидаги барча зарур назоратлар ва ишлаб чиқариш муҳитининг назорати натижалари баённомалаштирилиши керак.

5.5.6.5 Кутилаётган натижадан ҳар қандай четланишлар бўйича баённома тузилиши ва тафтиш қилиниши лозим.

5.5.7 Ўраб-жойлаш материаллари

5.5.7.1 Бирламчи ва босма ўраб-жойлаш материалларини харид қилиш ва назорат қилишга, шунингдек, улар билан муомалага, худди хом ашёга бўлганидек эътибор қаратиш лозим.

5.5.7.2 Босма материалларга алоҳида эътиборни қаратиш лозим. Уларни етарли даражада хавфсиз, бегона шахсларнинг киришига йўл қўйилмайдиган жойларда сақлаш лозим. Қирқиб қўйилган ёрлиқлар ва бошқа турли босма материалларни сақлаш ва ташиш, алмаштириб юборишни олдини олиш учун, алоҳида ёпиқ идишларда амалга оширилиши лозим. Ўраб-жойлаш материалларини тасдиқланган ва хужжатлаштирилган йўриқномага мувофиқ, ишлатиш учун фақат бунга ваколати бор ходимларгагина берилиши керак.

5.5.7.3 Босма ёки бирламчи ўраб-жойлаш материалнинг ҳар бир етказиб берилиши ёки сериясига махсус рақам ёки идентификацияланган белги берилиши лозим.

5.5.7.4 Қўллаш муддати ўтган ёки қўлланишга яроқсиз бўлган бирламчи ёки босма ўраб-жойлаш материални йўқ қилиш керак, йўқ қилинганлик ҳолати бўйича эса баённома тузилиши лозим.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.8 Ўраб-жойлаш жараёнлари

5.5.8.1 Ўраб-жойлаш жараёнларининг режаларини тузишда тўқнаш контаминация, чалкаштириб юбориш ёки алмаштириб қўйиш хавфининг минимумга етказишга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Турли хил маҳсулотларни, алоҳида ҳудудларда ажратишни кўзда тутадиган ҳолатлардан ташқари, бир бирига бевосита яқинликда ўраб-жойлаш мумкин эмас.

5.5.8.2 Ўраб-жойлаш бўйича жараёнларни бошлаш олдидан иш ҳудуди, ўраб-жойловчи линиялар, босма машиналар ва бошқа ускуналар тоза бўлиши ва аввал фойдаланилган ҳар қандай препаратлар, материаллар ёки ҳужжатлардан (агар улар режалаштирилган жараёнлар учун талаб қилинмаса), холи бўлишини кафолатловчи чоралар кўрилиши лозим. Линияларни тозалаш, тасдиқланган жараёнларга мувофиқ тегишли назорат рўйхатига асосан амалга оширилиши лозим.

5.5.8.3 Ишлов бериладиган маҳсулотларнинг номи ва серия рақами ҳар бир ўраб-жойла-надиган жой ва ўрамлаш линияларида яққол кўрсатилиши лозим.

5.5.8.4 Барча фойдаланиладиган ўрамлаш материаллари ва маҳсулот ўраб-жойлаш бўлимига етказишда миқдори, айнан бир хиллиги ва ўраб-жойлаш йўриқномаларига мослигига текширилиши лозим.

5.5.8.5 Қадоклаш учун тайёрланган ўрамлар тоза бўлиши лозим. Шиша синиқлари ва металл бўлақларига ўхшаш ҳар қандай контаминацияни келтириб чиқадиган омилларни бартараф этиш ва олдини олишга эътибор қаратиш лозим.

5.5.8.6 Ёрликлаш ишларини қадоклашдан ва тикинлашдан сўнг, иложи борича, жуда тез амалга оширилиши лозим. Агар бунинг иложи бўлмаса, алмаштириб юбориш ёки хато ёрликланишини олдини олувчи ва кафолатловчи тегишли чоралар кўрилиши зарур.

5.5.8.7 Алоҳида технологик жараён сифатида ёки ўраб-жойлаш жараёнида бажариладиган ҳар қандай штамп босиш жараёнларининг (масалан, серия рақамлари, яроқлилиқ муддати тугаши санасини қўйиш) тўғри бажарилаётганлиги текширилиши ва баённомалаштирилши лозим. Штамп босиш ишларини қўлда бажаришга эътиборни қаратиш, уни мунтазам қайта-қайта текшириш лозим.

5.5.8.8 Қирқиб қўйилган ёрликлардан фойдаланишда, шунингдек, штамп босиш ишлари ўраб-жойлаш линиясидан ташқарида амалга оширилганда алоҳида эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим. Одатда, рулон ўрамдаги ёрликлардан фойдаланиш самаралироқ бўлиб, қирқилган ёрликларга қараганда, чалкашиб кетишнинг олдини олиш имкониятини беради.

5.5.8.9 Кодни ўқийдиган барча электрон қурилмалар, ёрликларни ҳисобга олиш мосламалари ва шунга ўхшаш қурилмалар тўғри ишлаётганлигини кафолатловчи текширишлар ўтказилиши лозим.

5.5.8.10 Ўраб-жойлаш материалларида босма ёки бўрттириб ёзиш йўли билан келтириладиган ахборот яққол кўриниши, ёруғлик таъсирига чидамли бўлиши ва ўчиб кетмаслиги керак.

5.5.8.11 Маҳсулотларни ўраб-жойлаш линиясидаги назорат ўз ичига қуйидагиларни олиш лозим:

- а) ўрамларнинг умумий ташқи кўриниши;
- б) ўрамлар комплектининг тўлиқлиги;
- в) тегишли маҳсулотлар ва ўраб-жойлаш материаллари фойдаланилганми;
- г) ҳар бир босма ишларининг тўғрилиги;
- д) линиядаги назорат қурилмалари ишлашининг тўғрилиги;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
TANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

Ўраб-жойлаш линияларидан олинган намуналар орқага қайтарилмаслиги лозим.

5.5.8.12 Агар маҳсулотлар ўраб-жойланаётганида кўзда тутилмаган вазиятлар бўлиб ўтса, унда бундай маҳсулот, махсус назорат ва ҳар томонлама текширув ўтказилгандан сўнг, бунга ваколатли ходим рухсати билан яна жараёнга қайтарилиши мумкин. Бу жараённинг батафсил баённомаси сақланиши лозим.

5.5.8.13 Қадоқланмаган маҳсулот, босма ўраб-жойлаш материали ва ишлаб чиқарилган тайёр маҳсулот миқдори бўйича баланс тузилаётган вақтда аниқланган аҳамиятли ёки ноодатий тафовут аниқланса, бу маҳсулотни муомалага чиқаришга рухсат беришдан олдин, ушбу тафовут сабабини аниқлаб, ҳар томонлама текширув ўтказиш зарур.

5.5.8.14 Ўраб-жойлаш бўйича жараёнлар тугаганидан сўнг серия рақами қўйилган барча фойдаланилмаган ўраб-жойлаш материални йўқ қилиниши ва бу факт бўйича баённома тузилиши лозим. Код (серия рақами) қўйилмаган материалларни омборхонага қайтариш, ҳужжатлаштирилган йўриқномаларга мувофиқ ўтказилиши лозим.

5.5.9 Тайёр маҳсулот

5.5.9.1 Тайёр маҳсулотни муомалага чиқаришга якуний рухсат берилгунча, у ишлаб чиқарувчи томонидан белгиланган шароитларда карантинда сақланиши лозим.

5.5.9.2 Маҳсулотни сотувга чиқаришга рухсат бериш олдидан зарур бўлган тайёр маҳсулотни ва ҳужжатларни баҳолаш жараёни 5.6-бўлимида тавсифланган («Сифат назорати»).

5.5.9.3 Муомалага чиқаришга рухсат берилгандан сўнг, тайёр маҳсулотни фойдаланиш учун яроқли захира сифатида, ишлаб чиқарувчи томонидан белгиланган шароитларда сақлаш лозим.

5.5.10 Нўқсонли (брак қилинган), қайта ишланган ва қайтарилган материаллар

5.5.10.1 Брак қилинган (нўқсонли) материаллар ва маҳсулотларни аниқ ёрликлаш ва кириш чекланган ҳудудларда алоҳида сақлаш лозим. Уларни таъминотчига қайтариш ёки имконият даражасида қайта ишлаш ёки йўқ қилиш зарур. Ушбу вазиятларда ўтказиладиган ҳал ҳар қандай ҳатти – ҳаракатга бунга ваколатли ходимнинг рухсати олиниши ва баённомалаштирилиши лозим.

5.5.10.2 Брак қилинган маҳсулотларни қайта ишлаш айрим ҳоллардагина ўтказилиши мумкин. Бунга фақат тайёр маҳсулот сифати ёмонлашмаса, спецификацияга риоя қилинса ва қайта ишлаш белгиланган ва рухсат берилган йўриқномага мувофиқ амалга оширилсагина рискни баҳолаган ҳолда рухсат берилади. Қайта ишлаш баённомаси сақланиши лозим.

5.5.10.3 Талаб қилинаётган сифатга эга бутун серияни ёки олдинги серияларнинг қисмларини, ишлаб чиқаришнинг маълум бир босқичида худди шундай маҳсулотнинг сериясига киритишга олдиндан рухсат берилиши лозим. Бундай киритишни белгиланган йўриқномага мувофиқ, юзага келадиган хавф (риск)ни, жумладан яроқлилик муддатига ҳар қандай таъсир эҳтимолини баҳолагандан сўнг амалга ошириш лозим. Бундай киритиш фаолияти баённома асосида қайд этилади.

5.5.10.4 Қайтадан ишланган маҳсулот ёки қайта ишланган маҳсулот қўшилган ҳар қандай тайёр маҳсулотни қўшимча синовлардан ўтказиш зарурати сифат назорати бўлими томонидан белгиланиши лозим.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.10.5 Сотувдан қайтган ва ишлаб чиқарувчининг назоратидан чиққан маҳсулотлар, унинг сифати кониқарли ҳисобланишига гумон бўлмаган ҳолатлардан ташқари, йўқ қилиниши лозим; унинг сотувга қайтарилиши, қайтадан ёрликланиши ёки кейинги серияларга киритилиши ҳақидаги масала, сифат назорати бўлими томонидан ҳужжатлаштирилган йўриқномага мувофиқ ўтказилган танкидий баҳолашдан сўнггина кўриб чиқилиши мумкин. Бундай баҳолашда маҳсулот тури (табиати), сақлаш шароитларига алоҳида талаблар, унинг ҳолати ва тарихи, шунингдек, чиқариш пайтидан бошлаб ўтган вақт ҳам эътиборга олинishi лозим. Маҳсулот сифатига нисбатан ҳар қандай гумоннинг вужудга келиши, унинг қайтадан чиқарилиши ёки фойдаланилиши ҳақидаги масалани, фаол ингредиент регенерацияси учун атрофлича кимёвий қайта ишлаш ўтказилиши мумкин бўлса ҳам, кўриб чиқилмайди. Ҳар қандай қабул қилинган ҳаракат бўйича тегишли тарзда баённома тузилиши лозим.

5.6 СИФАТ НАЗОРАТИ

5.6.1 Тамойил

Сифат назорати намуналарни танлаш, спецификациялар ва синовлар ўтказиш жараёнларига тааллуқли. Шу билан бирга у зарур синовлар ўтказилганлигини ва сифати кониқарли деб эътироф этилмагунча хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларини қўллашга рухсат берилмаганлигини, маҳсулот эса сотиш ёки етказиб бериш учун рухсат берилмаганлигини қафолатловчи ташкиллаштириш, ҳужжатлаштириш ва рухсат бериш жараёнлари билан боғлиқ.

Сифат назорати лаборатория ишлари билан чекланмайди, у маҳсулот сифатига тааллуқли барча қарорларнинг қабул қилинишига жалб қилиниши лозим. Сифат назорати бўлимининг кониқарли иши учун энг муҳим тамойил унинг ишлаб чиқариш бўлиmidан мустақил эканлиги ҳисобланади .

5.6.2 Умумий талаблар

5.6.2.1 Ишлаб чиқариш учун лицензия олган ҳар бир лицензиат сифат назорати бўлимига эга бўлиши лозим. Бу бўлим бошқа бўлимлардан мустақил бўлиши, ҳамда бу бўлимнинг раҳбарлиги бир ёки бир нечта назорат лабораторияларини бошқарадиган, тегишли малака ва тажрибага эга шахс томонидан амалга оширилиши лозим. Сифат назорати бўйича барча тадбирлар самарали ва ишончли ўтказилаётганлигини қафолатлаш учун етарли ресурслар мавжуд бўлиши зарур.

5.6.2.2 Сифат назорати бўлими раҳбарининг асосий мажбуриятлари 2-бўлимда умумлаштирилган. Шу билан бирга сифат назорати бўлими сифат назорати бўйича барча йўриқномаларни ишлаб чиқиш, валидацияси ва бажарилишини таъминлаш, материаллар ва препаратларнинг назорат намуналарини сақлаш, материал ва препарат ўрамларининг тўғри ёрликланишини таъминлаш, маҳсулот турғунлигини кузатиш, маҳсулотлар сифатига нисбатан рекламацияларнинг текширувида иштирок этиш каби кўплаб бошқа мажбуриятларга ҳам эга. Бу барча жараёнлар ҳужжатлаштирилган йўриқномаларга мувофиқ равишда амалга оширилиши ва зарур ҳолларда уларнинг натижалари баённомаларда қайд этилади.

5.6.2.3 Тайёр маҳсулотларни баҳолаш унга тааллуқли барча омилларни, жумладан, ишлаб чиқариш шароитларини, ишлаб чиқариш жараёнидаги синовлар натижаларини, ишлаб чиқариш ҳужжатларининг шарҳи (ўраб-жойлаш бўйича ҳужжатлар билан бирга),

UZSTANDART AGENT LLC
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

тайёр маҳсулот спецификацияларига мувофиқ келишини ва якуний тайёр ўрамларни текширишни камраб олиши лозим.

5.6.2.4 Сифат назорати бўлими ходимларининг намуналарни танлаб олиш ва текширувларни олиб бориш учун ишлаб чиқариш ҳудудларига киришга рухсати бўлиши лозим.

5.6.3 Сифат назорати яхши лаборатория амалиёти

5.6.3.1 Назорат лабораторияларининг хоналари ва ускуналари 5.3-бўлимда келтирилган сифат назорати ҳудудларининг умумий ва ўзига хос талабларига жавоб бериши лозим.

5.6.3.2 Лабораториялардаги ходимлар, хоналар ва ускуналар, ишлаб чиқариш жараёнларининг характери и масштаблари билан ўзаро боғлиқ бўлган вазифаларга мос келиши лозим. Бошқа ташқи лабораториялардан фойдаланиш алоҳида сабаблар бўйича 5.7-бўлим («Контракт асосида ишлаб чиқариш ва таҳлил»)да батафсил баён этилган тамойилларга мувофиқ рухсат этилиши мумкин, аммо бу сифат назорати баённомаларида акс эттирилиши лозим.

5.6.4 Хужжатлар

5.6.4.1 Лаборатория хужжатлари 5.4-бўлимда баён қилинган тамойилларга мос келиши лозим. Бу хужжатларнинг асосий қисми сифат назоратига боғлиқ бўлиб, сифат назорати бўлими тасарруфида хужжатларнинг қуйидаги тоифалари бўлиши лозим:

- спецификациялар;
- намуналар танлаб олиш йўриқномалари;
- синовларни ўтказиш йўриқномалари ва баённомалар (аналитик иш варақалари ва/ёки лаборатория журналлари);
- аналитик ҳисоботлар ва/ёки сертификатлар;
- ишлаб чиқариш муҳити (ҳаво, сув, ва бошқа муҳит омиллари)нинг назорати маълумотлари, агар улар талаб қилинса;
- зарур ҳолларда синов усуллари валидациясининг баённомалари;
- асбобларни калибрлаш ва ускуналарга техник хизмат кўрсатиш йўриқномалари ва баённомалари.

5.6.4.2 Сифат назорати бўйича, сериялар баённомасига алоқадор ҳар қандай хужжатни серия ярқилик муддати тугашидан кейин бир йил ва Ваколатли шахс томонидан белгиланган тартибда тасдиқлаганидан сўнг беш йил сақланиши лозим.

5.6.4.3 Маълумотларнинг айрим турлари (масалан, аналитик синовлар натижалари, ишлаб чиқарилган маҳсулот микдори, муҳит назорати натижалари ва бошқалар) учун тенденцияларни баҳолашга имкон берувчи усул билан баённомаларни тузиш тавсия қилинади.

5.6.4.4 Сериялар баённомасининг таркибий қисми ҳисобланувчи ахборотларга қўшимча равишда бирламчи ахборот манбалари фойдаланиш осон бўладиган ҳолда сақланиши керак, улар лаборатория журналлари ва/ёки баённомалар каби хужжатларда акс эттирилиши лозим.

**Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

5.6.5 Намуналарни танлаб олиш

5.6.5.1 Намуналар танлаб олиш тасдиқланган хужжатлаштирилган йўриқномаларга мувофиқ амалга оширилиши лозим, уларда қуйидагилар белгиланади:

- а) намунани танлаб олиш усули;
- б) фойдаланиладиган ускуна;
- в) танлаб олинадиган намуна миқдори;
- г) намунани талаб қилинадиган ҳар қандай тақсимланиши бўйича йўриқномалар;
- д) намуна учун фойдаланиладиган идишнинг тури ва ҳолати;
- е) идишни танланган намуналар билан идентификацлаштириш;
- ж) ҳар қандай роя қилиниши лозим бўлган, (масалан стерил ёки зарарли моддалар намуналарини танлаб олишда) ўзига хос эҳтиёт чоралари;
- з) сақлаш шароитлари;
- и) намуналарни танлаб олишда ишлатиладиган асбоб- ускуналарни тозалаш ва сақлаш бўйича йўриқномалар.

5.6.5.2 Синовлар учун юборилган назорат намуналари, қайси материал ёки препарат сериялардан танлаб олинган бўлса унга репрезентатив бўлиши лозим. Жараённинг энг муҳим босқичлари (масалан, унинг бошланиши ёки якуни) назорати учун бошқа намуналар танлаб олинishi ҳам мумкин.

5.6.5.3 Намуналар солинган идиш ёрликланиб, унда маҳсулот номи, серия рақами, намуна танлаб олиш санаси, ҳамда намуналар олинган идиш ўринлари кўрсатилиши лозим.

5.6.5.4 Назорат ва архив намуналарига нисбатан қўшимча талаблар 19-иловада келтирилган.

5.6.6 Синовлар ўтказиш

5.6.6.1 Аналитик усуллар валидациядан ўтказилиши зарур. Тегишли рўйхатдан ўтказиш хужжатларида келтирилган синовлар ўтказилиши бўйича барча жараёнлар тасдиқланган усулларга мувофиқ ўтказилиши лозим.

5.6.6.2 Олинган натижаларнинг бир бирига мувофиқ келишига ишонч ҳосил қилиш учун улар баённомалаштирилиши ва текширилиши зарур. Барча ҳисоб китоблар ҳар томонлама текширилиши лозим.

5.6.6.3 Бажарилган синовлар баённомалаштирилиши зарур; баённомалар қуйидаги маълумотларни ўз ичига олиши лозим:

- а) материал ёки препарат номи ва зарур ҳолларда дори шакли;
- б) серия рақами ва зарур ҳолларда ишлаб чиқарувчи ва/ёки етказиб берувчининг номи;
- в) тегишли спецификациялар ва синов ўтказиш йўриқномаларига кўрсатмалар;
- г) синов натижалари, шу жумладан, кузатиш, ҳисоблаш натижалари ва барча таҳлил сертификатларига кўрсатмалар бериш билан бирга;
- д) синовларни ўтказиш саналари;
- е) синовларни ўтказган шахсларнинг фамилияси;
- ж) зарур ҳолларда ўтказилган синовлар ва ҳисоблашларни текширган шахсларнинг фамилиялари;
- з) муомалага рухсат бериш ёки рад этиш ҳақида (ёки бошқа мақомни бериш ҳақида қарор) аниқ хулоса ва тайинланган масъул шахснинг санаси кўрсатилган имзоси.

5.6.6.4 Ишлаб чиқариш жараёнидаги барча назорат, шу жумладан, ишлаб чиқариш ходимлари томонидан ишлаб чиқариш ҳудудида бажариладиган назорат сифат назорати

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

бўлими томонидан тасдиқланган усулларга мувофиқ амалга оширилиши, унинг натижалари бўйича эса баённома тузилиши зарур.

5.6.6.5 Лаборатория реактивлари, ўлчов идишлари ва титрланган эритмалар, стандарт намуналар ва озуқа муҳит сифатига алоҳида эътибор қаратиш зарур. Уларни хужжатлаштирилган йўриқномаларга мувофиқ тайёрлаш лозим.

5.6.6.6 Узоқ муддатда фойдаланиш учун мўлжалланган лаборатория реактивлари тайёрланган санаси ва уларни тайёрлаган шахснинг имзоси кўрсатилган ҳолда ёрликланган бўлиши зарур. Барқарор бўлмаган реактивлар ва озуқа муҳитларнинг яроқлилиқ муддатлари, шунингдек, ўзига хос сақлаш шароитлари ёрликларда кўрсатилган бўлиши зарур. Бундан ташқари, титрланган эритмалар учун титрнинг охириги аниқланган санаси ва тегишли охириги тўғрилаш коэффициентлари кўрсатилиши зарур.

5.6.6.7 Зарур ҳолларда, синовларни ўтказиш учун фойдаланиладиган ҳар бир модданинг (масалан, реактивлар ва стандарт намуналарнинг) олинган санаси идишларда кўрсатилиши лозим. Уларнинг фойдаланилиши ва сақланиши бўйича йўриқномаларга амал қилиш зарур. Айрим ҳолларда реактивлар олингандан сўнг ёки улардан фойдаланишдан олдин уларнинг чинлиги синови ва/ёки бошқа синовларни ўтказиш зарурияти бўлиши мумкин.

5.6.6.8 Компонентлар, материаллар ёки препаратлар синовларини ўтказиш учун фойдаланиладиган ҳайвонларни улар билан ишлашдан олдин зарур ҳолларда карантинда сақлаш лозим. Ҳайвонларни, режалаштирилган синовларга тўғри келадиган бўлишини таъминлайдиган ҳолда сақлаш ва назорат қилиш талаб этилади. Ҳайвонлар идентификатлаштирилиши лозим; улардан фойдаланиш тарихи акс эттирилган тегишли баённомалар ёзиб борилиши зарур.

5.6.7 Барқарорликнинг кейинги синовлари дастури

5.6.7.1 Дори воситаси бозорга чиқарилгандан сўнг унинг барқарорлиги, савдо ўрамадаги шу таркибли дори воситасини барқарорлиги билан боғлиқ бўлган ҳар қандай муаммо (масалан, ёт моддалар даражаси ёки эриш профилини ўзгариши)ни аниқлашга имкон берувчи, доимий асосда амал қилувчи тегишли дастурга биноан назорат қилинади.

5.6.7.2 Барқарорликни кейинги ўрганиш дастурининг мақсади, маҳсулот яроқлилиги муддати мобайнида уни назорат қилиш ва препарат ёрлигида кўрсатилган шароитларда сақланса, тегишли спецификацияларга мувофиқ қолишини (мувофиқ қолиши мумкинлигини тахмин тахмин қилиш мумкинлигини) аниқлаш.

5.6.7.3 Бу дастур асосан сотиш учун мўлжалланган ўрамдаги дори воситасига тааллуқли, аммо қадокланмаган маҳсулотлар барқарорлигини ҳам синашни дастурга киритилишига ҳам эътибор қаратиш лозим. Масалан, агар қадокланмаган маҳсулот ўраб-жойланишидан олдин ва/ёки ишлаб чиқариш участкасидан ўраб-жойлаш участкасига ўтказилишидан олдин узоқ вақт сақланса, ўраб-жойланган маҳсулотлар барқарорлигига бундай шароитлар таъсирини баҳолаш ва ўрганиш зарур. Бундан ташқари, узоқ вақт сақланиладиган ёки ишлатилладиган оралиқ маҳсулотларга эътиборни қаратиш лозим. Қўллаш учун тайёрланган дори воситаларининг барқарорлигини текшириш препаратни ишлаб чиқиш босқичида амалга оширилади; шундай қилиб, унинг барқарорлигини кейинги синов дастурлари ёрдамида назорат қилишнинг зарурияти йўқ. Аммо агар бу зарур ҳисобланса, қўллаш учун тайёрланган дори воситасининг барқарорлигини ҳам назорат қилиш лозим.

5.6.7.4 Барқарорликнинг кейинги синовлари дастури 5.4-бўлимда келтирилган умумий қоидаларга мувофиқ равишда ҳужжатлаштирилган баённомада ифодаланиши, натижалар эса ҳисобот кўринишида расман тақдим қилиниши лозим. Барқарорликнинг кейинги синовлари дастури учун фойдаланиладиган ускуна (жумладан, иқлим камералари) квалификациядан ўтиши ва унга хизмат кўрсатиш 5.3-бўлимда ҳамда 13-иловада баён қилинган умумий қоидаларга мувофиқ бўлиши лозим.

5.6.7.5 Барқарорликнинг кейинги синовлари дастури учун баённома яроқлилик муддатининг тугашигача бўлган даврни қамраб олиши ва қуйидаги маълумотларни ўз ичига олиши лозим (аммо улар билан чегараланмаслик керак):

- турли хил дозалар ва серияларнинг турли миқдорлари учун серия(лар) рақами, агар бу қўлланилса;
- тегишли физик, кимёвий, микробиологик ва биологик синов усуллари;
- мақбуллик критериялари;
- синов усулларига кўрсатмалар;
- контейнер/тиқинланадиган элемент тизимининг тавсифи;
- такрорий синовлар орасидаги вақт (вақт бўйича назорат нуқтаси);
- сақлаш шароитларининг тавсифи (препаратни ёрликлашда кўрсатилган, шароитларга мувофиқ келувчи 1 барқарорликнинг узок муддатли синовлари учун ICH стандартлаштирилган шароитларни қўллаш лозим);
- мазкур дори воситаси учун ўзига хос бошқа зарур кўрсаткичлар.

5.6.7.6 Барқарорликнинг кейинги синовлари дастури бўйича тузилган баённома, рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларида тақдим қилинган барқарорликнинг дастлабки узок муддатли синовларидан фарқланиши мумкин (масалан, такрорий синовлар орасидаги вақтдаги фарқлар ёки ICH тавсияларини актуаллаштиришдаги ўзгаришлар), бу баённомада асосланган ва ҳужжатлаштирилган бўлиши шарт.

5.6.7.7 Сериялар сони ва такрорий синовлар орасидаги вақт, тенденциялар таҳлилини ўтказиш учун етарли маълумотлар билан таъминлаши лозим. Агар бошқа асос бўлмаса, барқарорликни синаш дастурига ҳар йили, ишлаб чиқарилган препаратнинг минимум, ҳар бир дозасидан ва бирламчи упаковканинг бирламчи қадокнинг ҳар бир туридан битта сериядан киритиш лозим (йил давомида битта ҳам серия ишлаб чиқарилмаган ҳолатлар бундан мустасно).

Дори воситалари барқарорлигининг кейинги синовлари учун ҳайвонлардан фойдаланган ҳолда синовларни ўтказиш зарур бўлса ва альтернатив валидацияланган йўриқномалар мавжуд бўлмаса, такрорий синовлар орасидаги вақтни, хавф-хатарни баҳолаш имкониятини беришини ҳисобга олиб, белгилаш мумкин. Агар илмий асосланса, баённомада брэкетинг ва матрицани қўллаб, тузилган режалардан фойдаланилиш мумкин.

5.6.7.8 Айрим ҳолларда, барқарорликни кейинги синаш дастурига қўшимча серияларни қўшиш лозим. Масалан, барқарорликни кейинги синовини ишлаб чиқариш ёки ўраб-жойлаш жараёнидаги ҳар қандай сезиларли ўзгаришлар ёки сезиларли четланишлардан сўнг амалга ошириш зарур. Дастурга киритиш учун такрорий ишлов бериш, қайта ишлов бериш ёки регенерация бўйича ҳар қандай жараёнлар эътиборга олиниши лозим.

5.6.7.9 Барқарорликнинг кейинги синов натижалари маъсул ходимлар ва айниқса Ваколатли шахс(лар)да сақланиши лозим. Агар барқарорликнинг кейинги урганилиши қадокланмаган маҳсулот ёки тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш жараёнида ташқарида,

Q'Z STANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NIZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

бошқа участкада амалга оширилса, иштирокчи томонлар орасида ёзма келишув бўлиши лозим. Барқарорликнинг кейинги, синов натижалари ваколатли орган томонидан текширувда учун мавжуд бўлиши учун ишлаб чиқариш участкасига тақдим этилиши лозим.

5.6.7.10 Спецификацияларга номувофиклик ёки муҳим ноодатий ўзгаришларни текшириш лозим. Спецификациядан четга чиққан, тасдиқланган ҳар қандай хавфли ҳолат натижалари ёки сезиларли салбий тенденциялар ҳақида тегишли ваколатли органларни хабардор қилиш лозим. Шу ҳолатда мазкур қўлланманинг 5.8-бўлими талабларига мувофиқ, шунингдек, тегишли ваколатли органларнинг вакиллари билан маслаҳатлашиб, бозорда мавжуд бўлган серияларга нисбатан ҳаракатларни кўриб чиқиш лозим.

5.6.7.11 Барча олинган маълумотларнинг хулосалари, жумладан дастур бўйича ҳар қандай оралик хулосаларни ёзиб бориш лозим. Бундай хулосалар даврий равишда шарҳланиши лозим.

5.7 КОНТРАКТ БЎЙИЧА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ВА ТАҲЛИЛ

5.7.1 Тамойил

Контракт бўйича ишлаб чиқариш ва сифат назоратини ўтказиш, англашилмовчиликка йўл қўймаслик учун тўғри таърифланиши, келишилиши ва назорат қилиниши лозим, чунки улар маҳсулотлар ёки бажариладиган ишлар сифатининг қониқарсиз бўлишига сабаб бўлиши мумкин. Буюртмачи ва ижрочи ўртасида, ҳар бир томоннинг мажбуриятлари аниқ белгилаб берилган ёзма шартнома бўлиши талаб қилинади. Контрактда маҳсулотларнинг ҳар бир сериясини сотувга чиқаришга руҳсат берувчи Ваколатли шахс, ўз мажбуриятларини қандай тарзда бажараётганлиги аниқ белгиланган бўлиши лозим.

Изоҳ. Мазкур қисмда келтирилган талаблар, ишлаб чиқарувчиларнинг дори воситаларини рўйхатдан ўтказиш ва ишлаб чиқариш фаолиятини лицензиялаш бўйича Ўзбекистон Республикасининг ваколатли органлари олдидаги жавобгарлигини белгилаб беради. Улар ижрочи ва буюртмачининг истеъмолчи олдидаги жавобгарлигини белгиламайди. Бу жавобгарлик Ўзбекистон Республикасининг бошқа тегишли норматив ҳужжатлари билан тартибга солинади.

5.7.2 Умумий талаблар

5.7.2.1 Контракт бўйича ишлаб чиқаришнинг ва/ёки контракт бўйича таҳлилнинг ва уларга боғлиқ барча техник тадбирларни қамраб олувчи ёзма контракт тузилиши лозим.

5.7.2.2 Контракт бўйича ишлаб чиқариш ва таҳлил қилишдаги барча тадбирлар ва /ёки ҳар қандай таклиф қилинган техник ёки бошқа ўзгаришлар, тегишли маҳсулотни рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига мувофиқ бўлиши лозим.

5.7.3 Буюртмачи

5.7.3.1 Буюртмачи ижрочи зарур ишни муваффақиятли бажара олишини баҳолашга, мазкур қўлланмада шарҳланган яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойиллари ва қоидаларига риоя қилишни кафолатлайдиган ҳолатларни контрактга киритишга масъул ҳисобланади.

5.7.3.2 Буюртмачи рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари ва бошқа қонунлаштирилган талабларга мувофиқ ижрочи томонидан буюртма қилинган ишлар тўғри бажарилиши учун, уни тегишли ахборот билан тўлиқ таъминлаши зарур. Буюртмачи, маҳсулот ёки иш билан боғлиқ ҳолда ижрочининг биносига, ускуналарига, ходимларига, бошқа материаллари ёки

U'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

бошқа маҳсулотларига хавф туғдириши мумкин бўлган барча масалалар ҳақида ижрочини тўлиқ хабардор бўлишини кафолатлаши лозим.

5.7.3.3 Буюртмачи, ижрочи томонидан унга етказиб берилган барча ишлаб чиқариш маҳсулотлари ва материалларини, ўз спецификацияларига мувофиқ эканлигига ёки маҳсулот Ваколатли шахс томонидан чиқаришга рухсат берилганига кафолатлаши мажбурийдир.

5.7.4 Ижрочи

5.7.4.1 Ижрочи буюртмачи томонидан топширилган ишларни кониқарли бажариши учун тегишли бино ва ускуналарга, зарур билим ва тажрибага, шунингдек, етарли маълумоти бўлган малакали ходимларга эга бўлиши лозим. Ишлаб чиқаришга лицензияси бўлган ишлаб чиқарувчигина контракт бўйича ишлаб чиқаришни ўз зиммасига олиши мумкин.

5.7.4.2 Ижрочи, унга етказиб берилган барча маҳсулотлар ва материаллар кўзланган мақсад учун яроқли эканлигига кафолат бериши лозим.

5.7.4.3 Ижрочи контракт бўйича унга топширилган ҳеч бир ишни, буюртмачи томонидан олдиндан баҳоланмасдан ва унинг рухсатисиз учинчи томонга топшириши мумкин эмас. Ижрочи ва ҳар қандай учинчи томон орасидаги келишув, ишлаб чиқариш ва синовлар ҳақидаги ахборотни дастлабки буюртмачи ва ижрочи ўртасида қандай бўлган бўлса, шундай тарзда тақдим қилинишини кафолатлаши лозим.

5.7.4.4 Ижрочи буюртмачи учун ишлаб чиқарилган ва/ёки таҳлил қилинган маҳсулотлар сифатига салбий таъсир қилиши мумкин бўлган ҳар қандай фаолиятдан сақланиши лозим.

5.7.5 Контракт

5.7.5.1 Буюртмачи ва ижрочи ўртасида, маҳсулотни ишлаб чиқариш ва назорат қилиш бўйича, уларнинг ўзаро мажбуриятлари белгиланадиган контракт тузилиши лозим. Контрактнинг техник жиҳатларини фармацевтик технология, аналитик кимё ва яхши ишлаб чиқариш амалиётининг тегишли билимларига эга ваколатли шахслар тузишлари лозим. Ишлаб чиқариш ва таҳлил бўйича барча келишувлар рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига мувофиқ келиши ва икки томонлама келишилган бўлиши лозим.

5.7.5.2 Контрактда сотувга чиқаришга рухсат берувчи Ваколатли шахс рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари талабларига мувофиқ ҳар бир серия ишлаб чиқарилганини ва текширилганини қандай тарзда кафолатлаши аниқ кўрсатилиши лозим.

5.7.5.3 Контрактда хом ашё ва материалларни харид қилишга, синовларни ўтказишга ва хом ашё ҳамда материалларни қўллашга рухсат бериш, технологик жараён ва сифат назоратини олиб боришга ҳамда ишлаб чиқаришни назорат қилишга ким масъул бўлиши, ҳамда намуналарни танлаб олиш ҳамда сифат назорати учун жавобгар шахслар аниқ ёзиб қўйилиши лозим. Контракт бўйича сифат назорати ўтказиладиган ҳолатда шартномада ижрочи ишлаб чиқарувчининг бино ва хоналарида намуналар танлаб олишга мажбур ёки мажбур эмаслиги белгилаб берилиши лозим.

5.7.5.4 Ишлаб чиқариш, таҳлил ва дистрибуция баённомалари, шунингдек, назорат намуналари буюртмачида сақланиши ёки улардан фойдаланиш кулай бўлиши лозим. Маҳсулот сифатини баҳолашга тааллуқли барча баённомалар, рекламация ёки талабларга номувофиқлик тахмин қилинган ҳолатларда буюртмачи ва ижрочи ўртасида қандай бўлган бўлса, шундай тарзда тақдим қилинишини кафолатлаши лозим.

сақланиши ва унинг нўқсонли маҳсулотни қайтариб йигиб олиш йўриқномаларида кўрсатилиши лозим.

5.7.5.5 Контрактда буюртмачи томонидан ижрочига ўтказилаётган аутсорсинг фаолиятини (техник воситалари, технологик жараёнлар ва сифат назорати жараёнини) аудит қилиш ҳуқуқи кўзда тутилиши лозим, бу фаолият ижрочи ёки ўзаро келишилган ҳолда учинчи томон томонидан бажарилиши мумкин.

5.7.5.6 Контракт бўйича сифат назорати ўтказиладиган ҳолда, ижрочи ваколатли орган томонидан назорат қилиниши керак.

5.8 РЕКЛАМАЦИЯ ВА МАҲСУЛОТНИ ЧАҚИРИБ ОЛИШ

5.8.1 Тамойл

Нуксони бор маҳсулотлар тўғрисидаги барча рекламациялар ва бошқа ахборотлар ҳужжатлаштирилган йўриқномаларга мувофиқ пухта кўриб чиқилиши лозим. Зарурият туғилганда нуксони маълум ёки тахмин қилинган нуксонли маҳсулотни савдо тармоқларидан тез ва самарали қайтиб йигиб олиш имкониятини яратувчи тизим тузилиши лозим, яъни агар:

- а) дори препаратини одатдаги шароитларда қўллашда зарарли эканлиги ҳақида истеъмолчилардан кўп мартаба шикоят мурожаатлари тушаётганлиги аниқланса;
- б) қўллаш бўйича тадқиқот натижаларида кўзда тутилмаган ҳолда дори препаратининг ҳар қандай жиддий ножўя таъсири кузатилган вақтда;
- в) сифат ва миқдор таркиби рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларида кўрсатилганига мувофиқ бўлмаса;
- г) дори воситалари ва/ёки ингредиентларининг назорати, шунингдек, ишлаб чиқариш жараёнининг оралиқ босқичларида назорат ўтказилмаса ёки ишлаб чиқаришга лицензия бериш шартларига таъаллуқли айрим бошқа талаблар ёки мажбуриятлар бажарилмаса.

Ваколатли органлар дори воситасини тарқатишни таъқиқлаш ёки фақат камчиликлари аниқланган сериялардаги дори воситаларини савдодан қайтиб йигиб олишни жорий этишлари мумкин.

5.8.2 Рекламация

5.8.2.1 Рекламациялар билан ишлаш ва қабул қилинадиган чораларни танлови учун масъул шахс тайинланиши лозим; бу шахснинг қўл остида етарли миқдорда ёрдамчи ходимлар бўлиши лозим. Агар бу шахс Ваколатли шахс ҳисобланмаса, унда ҳар қандай рекламация, текшириш ёки чақириб олиш ҳақида Ваколатли шахс хабардор қилиниши лозим.

5.8.2.2 Нуксони тахмин қилинган маҳсулотга оид рекламация олинган ҳолларда, талаб этиладиган ҳаракатларни ёки қайтариб йигиб олиш тўғрисида қарор қабул қилишни белгиладиган ҳужжатлаштирилган йўриқномалар мавжуд бўлиши лозим.

5.8.2.3 Маҳсулот нуксонига алоқадор ҳар қандай рекламация барча тафсилотлари билан баённомалаштирилиши ва синчиклаб текширилиши лозим. Сифат назоратига жавобгар шахс, одатда, шундай турдаги муаммоларни ўрганишда иштирок этиши лозим.

5.8.2.4 Агар маҳсулотда нуксон аниқланса ёки қайсидир битта сериясида мавжудлиги тахмин қилинса, унда шундай камчилик бошқа серияларга ҳам тегишли эканлигини аниқлаш учун бошқа серияларни текшириш ҳақида қарор қабул қилиниши

лозим. Нуқсони бор серияларни қайта ишлашда олинган маҳсулот серияларини текширишга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

5.8.2.5 Рекламация бўйича қабул қилинган барча қарорлар ва чоралар тўғрисида баённомалар тузилиши ва тегишли сериялар баённомаларига киритилиши лозим.

5.8.2.6 Эътибор қаратишни талаб қилувчи, ва балки, сотилган маҳсулотни қайтариб йигиб олишни талаб қилувчи такрорланувчи ёки ўзига хос муаммоларни аниқлаш учун рекламациялар ҳақидаги ёзувларни доимий равишда кўриб бориш лозим.

5.8.2.7 Рекламация қалбакилаштириш натижаси бўлганлиги ёки бўлмаганлигини аниқлашга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

5.8.2.8 Агар ишлаб чиқарувчи яхши ишлаб чиқариш амалиёти қоидаларига риоя қилмаслик оқибати бўлган маҳсулот сифатининг бузилиши ёки маҳсулот сифати билан боғлиқ бошқа муҳим муаммолар келтириб чиқариш эҳтимоли бор хатти-ҳаракатларни кўзда тутса, ваколатли органлар хабардор қилиниши лозим.

5.8.3 Қайтариб йигиб олиш

5.8.3.1 Қайтариб йигиб олишни амалга ошириш ва мувофиқлаштириш, тезкорликни таъминлаш учун етарли миқдордаги ходимлари бўлган масъул шахс тайинланиши талаб этилади. Бу масъул шахс, одатда, сотиш ва маркетинг бўлимларидан мустақил (тобе бўлмаган) бўлиши лозим. Агар бу масъул шахс Ваколатли шахс ҳисобланмаса, унда қайтариб йигиб олиш бўйича ҳар қандай ҳаракат ҳақида Ваколатли шахс хабардор қилиниши лозим.

5.8.3.2 Қайтариб йигиб олиш бўйича барча фаолиятни ташкиллаштириш учун доимий текшириб туриладиган ва зарур ҳолларда актуаллаштириладиган ҳужжатлаштирилган йўриқномалар ишлаб чиқилиши лозим.

5.8.3.3 Қайтариб йигиб олиш бўйича ҳаракатларни дарҳол ва ҳар қандай вақтда бошлаш мумкин бўлсин.

5.8.3.4 Агар маҳсулот мавжуд ёки тахмин қилинган нуқсон сабабли қайтариб йигиб олинмоқчи бўлса, унда бу маҳсулот етказилиши мумкин бўлган барча давлатларнинг ваколатли органлари дарҳол хабардор қилиниши зарур.

5.8.3.5 Қайтариб йигиб олиш учун масъул шахс(лар)га дистрибуция баённомалари олиниши осон бўлиши ва маҳсулотни олган улгуржи савдо қилувчилар ҳамда бевосита буюртмачилар тўғрисида (манзили, куну-тун ишлайдиган телефон ва/ёки факс рақамлари, етказиб берилган маҳсулотнинг серия рақамлари ва миқдори кўрсатилган ҳолда), шу билан бирга маҳсулот экспорти ва дори воситалари намуналарини етказиб бериш билан алоқадор шахслар тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олган ҳолда, етарли ахборотга эга бўлиши лозим

5.8.3.6 Қайтариб йигиб олинган маҳсулот идентификатлаштирилиши ва уни нима қилиш ҳақида қарор қабул қилингунча, алоҳида хавфсиз ҳудудда сақланиши лозим.

5.8.3.7 Қайтариб йигиб олиш жараёнида барча воқеаларнинг бориши бўйича баённома тузилиши ва етказиб берилган ҳамда қайтарилган маҳсулотлар миқдори орасидаги ўзаро нисбат (баланс) ифодаланган якуний ҳисобот берилиши лозим.

5.8.3.8 Қайтариб йигиб олиш бўйича тадбирларнинг самарадорлигини доимий баҳолаб бориш лозим.

5.9 ЎЗ-ЎЗИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ

5.9.1 Тамойил

Яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойилларига мос келиши ва унинг қоидалари бажарилишини назорат қилиш, шунингдек, зарур огоҳлантирувчи ва тўғриловчи ҳаракатларни таклиф қилиш мақсадида ўз-ўзини назорат қилиш жараёни ўтказилиши лозим.

5.9.1.1 Бино, хоналар, ускуналар, ҳужжатлар, технологик жараён, сифат назорати, дори воситалари дистрибуцияси, ходимларга тааллуқли масалалар, рекламациялар билан ишлаш ва қайтариб йигиб олиш тадбирлари, шунингдек, ўз-ўзини назорат қилиш бўйича фаолиятни, сифатни таъминлаш тамойилларига мос келишини олдиндан белгиланган дастурга мувофиқ мунтазам равишда ўрганиб бориш лозим.

5.9.1.2 Ўз-ўзини назоратни компания ходимлари ичидан тайинланган ваколатли шахс(лар) мустақил ва пухта (синчиклаб) ўтказишлари лозим. Зарур ҳолларда четдаги ташкилотларнинг экспертлари томонидан мустақил аудит ўтказилиши мумкин.

5.9.1.3 Барча ўтказилган ўз-ўзини назоратлар бўйича баённома тузилиши лозим. Ҳисоботлар назоратлар вақтида қилинган барча кузатишларни ва зарур ҳолларда, огоҳлантирувчи ва тўғриловчи ҳаракатларни ўз ичига олиши лозим. Шунингдек, назоратлар туфайли қабул қилинган ҳаракатлар ҳақида расмий ҳисоботлар тузилиши лозим.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

1-ИЛОВА (ВСПМИ)**(мажбурий)****СТЕРИЛ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ****1 Тамойил**

Стерил маҳсулотларни ишлаб чиқаришга алоҳида талаблар қўйилади, яъни уларнинг микроорганизмлар, заррачалар ва пирогенлар билан контаминацияланиш хавфини энг оз миқдорга етказиш талаб этилади. Бунда кўп нарса ишловчи ходимларнинг малакаси, билими ва ишлаб чиқариш интизомига риоя қилишига боғлиқ бўлади. Сифатни таъминлаш алоҳида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ишлаб чиқаришнинг аниқ белгиланган ва валидациядан ўтган тайёрлаш йўллари ва усулларига қатъий тарзда амал қилиш зарур бўлади. Жараённинг охири босқичи ёки тайёр маҳсулотнинг синовлари, унинг стериллиги ёки сифатини бошқа томонларини тасдиқловчи ягона омил сифатида кўриб чиқилмайди.

Изоҳ. Мазкур қўлланмада микроорганизмлар ва заррачалар миқдорига нисбатан ҳаво, юза қисмлар ва бошқаларнинг тозалигини аниқлаш бўйича батафсил усуллар баён этилмаган. Маълумотларни бошқа ҳужжатлар, масалан, EN/ISO стандартлари ва ёки ЎзРнинг амалдаги норматив ҳужжатларидан олиш мумкин.

2 Умумий талаблар

2.1. Стерил маҳсулотни тоза ҳудудларда ишлаб чиқариш зарур, уларга ходимларнинг кириши ва ёки ускуналар ва ашёларнинг келиб тушиши ҳаво шлюзлари орқали амалга оширилиши лозим. Тоза ҳудудлар тозалик стандартига жавоб бериши учун тегишли тарзда хизмат кўрсатилиш зарур бўлади; уларга мувофиқ самарали филтрлардан ўтган ҳаво етказилиб берилиши зарур.

2.2. Маҳсулот компонентлари, маҳсулотни тайёрлаш ва қуйиш каби турли жараёнларни тоза ҳудуд ичидаги алоҳида ҳудудларда амалга ошириш лозим. Ишлаб чиқариш жараёнлари икки тоифага бўлинади: биринчи- маҳсулот якуний стерилизацияланди (якуний бирламчи қадоқ) ва иккинчи- жараёнларнинг бир неча ёки барча босқичлари асептик шароитларда бажарилади.

2.3. Стерил маҳсулотларни ишлаб чиқариш учун тоза ҳудудлар, ташқи муҳитнинг керакли тавсифларига мувофиқ ҳолда таснифланади. Ҳар бир ишлаб чиқариш жараёни, маҳсулот ёки қайта ишланаётган ашёларнинг микроорганизмлар ёки заррачалар билан ифлосланиш хавфини энг оз миқдорга етказишни, “Ишчи” ҳолатидаги ташқи муҳитнинг мувофиқ даражадаги тозалигини талаб қилади.

“Ишчи” ҳолат шароитлари талабларга мос келиши учун, ушбу зоналар “Жиҳозланган” ҳолатида ҳаво тозалигини аниқ белгиланган даражасини таъминлай оладиган бўлиб лойиҳалаштирилиши лозим. “Жиҳозланган” ҳолат – бу тоза хоналар тизими тўлиқ тайёрланган, ишлаб чиқариш асбоб-ускуналари тўлиқ ўрнатилган ва ишга тайёрланган, аммо ишловчи ходимлар йўқ бўлган шароит. “Ишчи” ҳолат – бу тоза хоналар тизими ва асбоб-ускуналарда, маълум бир сондаги ишловчи ходимлар белгиланган тартибда ишлаётган шароит.

“Ишчи” ҳолат ва “Жиҳозланган” ҳолатлар ҳар бир тоза хона ёки тоза хоналар мажмуаси учун аниқланган бўлиши зарур.

Стерил дори воситаларини ишлаб чиқариш учун тўртта тозалик синфи ажратилади.

А синф: Маҳсулот сифати учун юқори хавф ташвишларни жараёнлардан муайян жойдаги ҳудуд, масалан: дозалаш, идишларни тикиш ва филтрларни очиш,

UZBEKISTAN REPUBLIC
STANDARTS AUTHORITY

DAVLAT N: ZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO' RMASI

асептик шароитларда аралаштириш худуллари. Одатда, бундай шароитлар иш жойида ҳавонинг ламинар оқими орқали таъминланади. Ҳавонинг ламинар оқими тизимлари, ҳавонинг 0,36-0,54 m/s чегарасидаги оқим тезлигини (раҳбарий меъёр) бир маромда кечишини таъминлаб бериши лозим, буни тоза хонадаги очик ишчи жойига татбиқ қилса бўлади. Ламинарликни сақлаб туриш тасдиқланган ва валидация қилинган бўлиши лозим. Ёпиқ изоляторлар ва боксларда қўлқоп орқали бир томонлама йўналтирилган паст тезликлардаги ҳаво оқимидан фойдаланиш мумкин.

В синф: Асептик шароитларда тайёрлаш ва тўлдириш ҳолатларида А синф ҳудудлари учун атроф муҳит.

С ва D синфлари: Стерил маҳсулотлар ишлаб чиқаришнинг камроқ критик босқичларини амалга ошириш учун тоза ҳудудлар.

3 Тоза ҳаво билан таъминладиган тоза хоналар ва асбоб-ускуналар таснифи

Тоза ҳаво билан таъминладиган тоза хоналар ва асбоб-ускуналарни EN ISO 14644-1 стандарти ва/ёки амалдаги норматив ҳужжатларга мувофиқ ҳолда таснифлаш лозим. Синфни, жараён давомида атроф муҳит мониторингини ўтказиш билан аниқ чегаралаб олиш зарур.

Ҳар бир синф учун ҳавода рухсат этилган заррачалар миқдори 1 жадвалда келтирилган.

1 жадвал.

Синф	Заррачаларнинг 1 m ³ ҳавода максимал рухсат этилган миқдори, уларнинг ўлчамлари			
	Жиҳозланган ҳолат		Ишчи ҳолат	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
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	меъёрланмайди	меъёрланмайди

А синф зоналарида синфни белгилаш учун бир жойдан олинган ҳаво намунасининг энг кичик ҳажми 1 m³ ташкил этиши керак. Таснифланиши бўйича А синф ҳаводаги заррачалар миқдори бўйича ISO 4.8 синфига мувофиқ келиб, >5,0 mkm ўлчамдаги заррачалар учун чегараларни белгилашга нисбатан мос келади. Таснифланиши бўйича В синф (жиҳозланган ҳолатида) ҳаводаги заррачалар миқдори бўйича ISO 5 синфига мувофиқ келиб, кўрсатилган иккала ўлчамдаги заррачаларга нисбатан мос келади. Таснифланиши бўйича С синф (жиҳозланган ва ишчи ҳолатларида) ҳаводаги заррачалар миқдори бўйича мувофиқ равишда ISO 7 ва ISO 8 синфига мос келади. Таснифланиши бўйича D синф (жиҳозланган ҳолатида) ҳаводаги заррачалар миқдори бўйича ISO 8 синфига мос келади. Синфни белгилаш учун EN ISO 14644-1 ва ГОСТ Р ИСО 14 644-1 стандартларида методология баён қилинган бўлиб, унда намуналар олинган жойларнинг энг кам сони ҳамда кўрсатилган ўлчамлардан энг катта заррачалар миқдорлари учун чегараларни ҳисобга олиб намуна ўлчами, шунингдек, олинган натижаларни баҳолаш усули ҳам белгиланган.

Синфни белгилаш учун намуна олишда катта миқдордаги намуналардан фойдаланиш лозим, чунки узун найчали намуна олишдаги системаларда

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTRISH

DAVLAT N. ZUKHTINI

**MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

5,0 mkm katta ўлчамдаги заррачалар нисбатан юқори даржада чўқади. Ҳавонинг бир йўналишдаги оқими бор системаларида намуналарни олиш учун изокинетик учликлардан фойдаланиш лозим.

Ишчи ҳолатида, синф тозалик даражаси одатдаги иш пайтида, моделлаштирилган ишчи жараёнларида ёки «энг ёмон ҳолат» модели орқали озуқа муҳитларни қадоқлаш жараёнида тасдиқланиши мумкин. EN ISO 14644-2 ва ГОСТ Р ИСО 14644-2N стандартларида белгиланган тозалик синфига доимий мувофиқликни тасдиқлаш учун ўтказиладиган синовлар ҳақида ахборот берилган.

4 Тоза хоналар ва тоза ҳаводаги асбоб-ускуналарнинг мониторинги

Тоза хоналар ва тоза ҳаводаги асбоб-ускуналарни ишлаш вақтида назорат қилиб туриш лозим бўлади, жорий назорат учун намуналарни олиш нуқталарини тоза хоналар ва/ёки тоза ҳудудлар валидациясида (аттестациясида) олинган натижалар ва хавфни таҳлил қилиш орқали танлаш керак.

А синф ҳудудлари учун заррачалар назоратини жараённинг ҳамма вақти мобайнида, шу жумладан ускуналарни йиғиш жараёнида ҳам ўтказиш лозим бўлади. Тегишли асослашда, ифлословчи моддаларни қўллаш жараёнлари истисно қилинади, чунки улар заррачаларни ҳисоблагичини шикастлаши ёки ўзи хатарли бўлиши (масалан, тирик организмлар) ёки радиологик хавф туғдириши мумкин. Бундай ҳолатларда, мониторинг қилишни ускуналарни созлаш бўйича оддий жараёнлар вақтида, хавф вужудга келгунга қадар амалга ошириш лозим бўлади. Жараёнларни моделлаштириш пайтида ҳам мониторинг ўтказиш керак. А синф ҳудудларини шундай муддатларда ва мувофиқ ҳажмдаги намуна олиш билан назорат қилиш лозимки, барча аралашилар, тасодифий ходисалар ва тизимнинг ҳар қандай бузилишлари қайд қилиниши, огоҳлантирувчи чегарадан чиққан пайтда эса хавфни билдирувчи сигнал кўтарилиши мумкин бўлсин. Қадоқлаш жойида, технологик жараёнда, маҳсулотнинг ўзидан заррачалар ёки томчиларни ҳосил бўлишида, ҳар доим ҳам >5,0 mkm ўлчамдаги заррачаларнинг паст даражасини намоён қилишнинг имконияти бўлмайди.

Худди шундай тизимни В синф ҳудудлари учун ҳам қўллаш тавсия этилади, гарчи намуналарни олиш даврийлиги кам бўлса ҳам. Заррачаларни назорат қилиш тизимларининг муҳимлиги ёнма-ён жойлашган А ва В синф ҳудудлари орасини ажратиш самарадорлиги билан аниқланиши лозим. В синф ҳудудларини шундай даврийликда ва мувофиқ ҳажмдаги намуналарни олиш билан назорат қилиниши лозимки, бунда ифлосланиш даражасининг ўзгариши ва тизимнинг ҳар қандай шикастланишлари қайд қилиниши, огоҳлантирувчи чегарадан чиққан вақтда эса хавф сигнали ёқилиши мумкин бўлсин.

Заррачаларга нисбатан ҳавони назорат қилиш тизимлари заррачаларнинг алоҳида ҳисоблагичларидан иборат бўлиши керак; намуналар олиш нуқталарининг кетма-кет жойлашган тизими, қувурўтказгичлар орқали заррача ҳисоблагичларининг биттасига уланган бўлиши; ёки бу икки ёндашувни бирлаштиришдан ташкил топган бўлиши керак. Танланган тизимлар, заррачаларнинг ўлчамини ҳисобга олган ҳолда мувофиқ келиши лозим. Агар намуналарни олишнинг дистанцион системалари қўлланилса, найчада заррачаларнинг йўқотилишини назарда тутиб, найчанинг узунлиги ва найчанинг ҳар қандай букилган жойи радиусига эътибор қаратиш керак бўлади. Назорат тизимларини танлашда, ишлаб чиқариш жараёнлари вақтида фандаланган материаллар томонидан

юзага келадиган ҳар қандай хавфни, масалан, тирик организмлар ёки радиофармацевтик препаратларни ҳам эътиборга олиш лозим бўлади.

Автоматлаштирилган тизимлардан фойдаланилганда, назорат қилиш мақсадида олинадиган намуналар ўлчами, одатда, намуналарни олиш даражаси фойдаланиладиган системанинг вазифаси ҳисобланади. Намуналар ҳажми, тоза хоналар ёки тоза ҳаводаги ускуналар синфини расмий қабул қилинган пайтдагидек бўлишининг зарурати йўқ.

А ва В синфли ҳудудларда $>5,0$ мкм ўлчамдаги заррачалар концентрациясининг мониторинги алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, бу номувофикликни эрта аниқлаш учун диагностиканинг муҳим воситаси ҳисобланади. Баъзан $>5,0$ мкм ўлчамдаги заррачаларнинг микдорий кўрсаткичлари электрон шовқин, ташки ёруглик, тасодифий ҳолатларнинг бири-бирига тўғри келиб қолиши ва ҳ.к. ҳисобига хато бўлиши мумкин. Бироқ, паст даражаларни узлуксиз ёки доимий равишда аниқланиши мумкин бўлган ифлосланиш ҳолатининг кўрсаткичи ҳисобланиб, бунда текширув ўтказилиши зарур. Бундай ҳолатлар HVAC тизимларининг дастлабки номувофиқлиги, қадоклаш ускуналарини шикастланганлигидан далолат бериши ёки ускуналарни ўрнатиш ва оддий ишлаш вақтида қоидаларга риоя қилинмаганлигини ҳам кўрсатиши мумкин.

1 жадвалда кўрсатилган, жиҳозланган ҳолатида рухсат этилган заррачалар микдорига, ходимлар йўқлигида, жараёнлар тугаганидан сўнг 15-20 дақиқа мобайнида тозаланилганидан сўнг эришиш керак бўлади.

Жараёнлар ўтказишда С ва D синф ҳудудларининг назоратини сифат учун хавф бошқаруви тамойилларига мувофиқ ҳолда амалга ошириш лозим. Огоҳлантирувчи чегара ва чоралар кўришни талаб қилувчи чегарага қўйиладиган талаблар, бажариладиган жараёнлар тавсифига боғлиқ бўлади, аммо тавсия қилинган «тозалаш даври»га эришиш зарур.

Ҳарорат ва нисбий намлик каби бошқа кўрсаткичлар маҳсулот ва бажариладиган жараёнлар тавсифига боғлиқ бўлади. Бу параметрлар тозаланишнинг белгиланган стандартларига таъсир этмаслиги лозим.

Тозаликнинг ҳар хил синфли зоналарида бажариш лозим бўлган жараёнларга мисоллар 2 жадвалда келтирилган (яна мазкур илованинг 10.7-11.4 пунктларига қ.).

2-жадвал

Синф	Бирламчи қадокда стерилизацияланадиган маҳсулот учун жараёнларга мисоллар (мазкур илованинг 10.7-10.9 бандларига қаранг.)
A	Хавф-хатарга деярли йўл қўйилмаганида, маҳсулотни қадоклаш
C	Хавф-хатарга деярли йўл қўйилмаганида, эритмаларни тайёрлаш. Маҳсулотни қадоклаш
D	Эритмаларни тайёрлаш ва кейинги қадоклаш учун компонентларни ҳозирлаш

Синф	Асептик шароитларда тайёрлаш учун жараёнларга мисоллар (мазкур илованинг 10.10-11.4 бандларига қ.)
A	Асептик шароитларда тайёрлаш ва қадоклаш
C	Филтрация қилинадиган эритмаларни тайёрлаш
D	Ювишдан сўнг бирламчи қадоклаш компонентлари билан ишлаш

4.1 Заррачалар бўйича тозаликнинг турли хил синфларини назорат қилиш учун ҳудудларни “Ишчи” ҳолатда текшириш зарур.

4.2 Асептик шароитларда жараёнларни бажаришда, пластинага седиментация қилиш, ҳаво ҳажмидан ва юза қисмлардан (масалан, ювиб намуна олиш ва контакт пластиналар ёрдамида намуна олиш) намуналарни олиш каби усуллардан фойдаланиб, тез-тез назорат ўтказиш лозим. Ишлатилаётган ҳолатида намуналарни олиш усуллари ҳудудлар ҳимоясига зарар етказмаслиги керак. Назорат натижалари тайёр маҳсулотларни ишлаб чиқаришга рухсат бериш учун серия баённомаси ҳужжатини кўришда қараб чиқилиши лозим. Критик (маъсулятли) жараёнлардан сўнг юза қисмлар ва ходимларни назоратдан ўтказиш зарур.

Шунингдек, технологик жараёнлар ўтказилмаётганида, масалан, тизимларнинг валидацияси, тозалаш ва санитар ишлов берилишидан сўнг, қўшимча тарзда микробиологик назоратни амалга ошириш лозим.

Ишлатилиш вақтида тоза ҳудудларнинг микробиологик назоратда тавсия қилинган чегараларни 3 жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Микробиологик контаминациянинг тавсия қилинган чегаралари (а)				
Синф	Ҳаво намунаси (КХБ/м ³)	Пластинадаги седиментация (d = 90 mm), КХБ/4 соат (б)	Контакт пластинаси (d = 55 mm), КХБ/пластинка	Қўлқопдаги 5 бармоқнинг изи (КХБ/қўлқоп)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Изоҳ:
 (а) Ўртача кўрсаткичлари келтирилган.
 (б) Седиментация учун алоҳида пластиналар камида 4 соат туриши мумкин.

4.3 Заррачалар ва микроорганизмлар назоратининг натижалари бўйича мувофиқ келувчи чегаралар белгиланиши лозим: огоҳлантирувчи чегара ва чоралар кўришни талаб қилувчи чегара. Агар бу чегаралар ошириб юборилган бўлса, ишчи йўриқномаларга тўғирловчи ҳаракатлар киритилиши лозим.

5 Изоляциялаш технологияси

5.1 Изоляциялаш технологиясидан фойдаланиш ишлаб чиқариш ҳудудларида одамнинг иштирок этиш заруриятини камайтиради, бунинг натижасида асептик шароитларда ишлаб чиқарилган маҳсулотларнинг атроф муҳитдан микробиологик ифлосланиш хавфи сезиларли даражада камаяди. Изоляторлар ва узатма қурилмаларнинг кўплаб турлари мавжуд. Изолятор ва уни ўраб турган муҳит шундай тарзда тузилган бўлиши лозимки, мувофиқ ҳудудда хавонинг керакли сифати таъминлансин. Турли хил материаллардан тайёрланган изоляторларда, кўп ёки кам даражада изоляция ва герметизациянинг бузилишларини кўриш мумкин. Узатма қурилмаларнинг конструкцияси, битта ёки иккита эшикли тизимлардан тўлиқ герметизацияланган қурилмаларгача (шу жумладан, стерилизация) бўлган қурилмада бўлиши мумкин.

Материалларни қурилманинг ичкараси ва ташқарисига ўтиб қолиши ифлосланишнинг энг муҳим потенциал манбалари ҳисобланади. Одатда, изолятор ичидаги ҳудуд юқори хавfli манипуляциялар учун чегараланган ҳудуд ҳисобланади, гарчи, шундай қурилмаларнинг ҳамма ишчи ҳудудида ҳавонинг ламинар оқими мавжуд бўлмаслиги мумкин.

Изоляторни ўраб турувчи ҳудуддаги ҳавонинг тозалигига талаблар, унинг тузилиши ва вазифаларига боғлиқ бўлади. Бундай ҳудуднинг тозалигини назорат қилиш лозим; асептик шароитлардаги ишлаб чиқариш, ҳеч бўлмаганда, D синфни талаб қилади.

5.2 Изоляторлардан фойдаланишни фақат тегишли валидация ўтказилганидан сўнг бошлаш мумкин. Изоляцияланган технологияларнинг барча жиддий омилларини, масалан, изоляторнинг ичкараси ва ташқарисидаги (ўраб турувчи ҳудуд) ҳавонинг сифати, изоляторга санитар ишлов берилиши, узатиш жараёнлари ва изоляторнинг бутунлигини валидацияда ҳисобга олиниши лозим.

5.3 Изолятор ва кўлқоп/енг тугунларининг герметиклигини тез-тез такрорланиб турадиган текширувларини қамраб олган назоратни доимий равишда ўтказиб туриш зарур.

6 Пуфлаш / дозалаш / герметизациялаш технологияси

Пуфлаш / дозалаш / герметизациялаш учун қурилмалар – бу махсус конструкцияланган машиналар бўлиб, бунда битта автоматик мажмуада, бир узлуксиз жараён мобайнида термопласт гранулятидан контейнерлар (бирламчи қадоклар) муайян шаклга келтирилади, улар тўлдирилади ва герметизацияланади. Асептик шароитларда ишлаб чиқариш учун фойдаланадиган пуфлаш / дозалаш / герметизациялаш технологиялари учун ускуналар А синф ҳавосининг самарали оқими билан, ҳеч бўлмаганда, А/В синфлар учун кийиладиган кийимлардан фойдаланиш шarti билан С синфли атроф муҳитда ўрнатилиши мумкин. Жихозланган ҳолатида атроф муҳит ҳам заррачалар миқдори бўйича, ҳам тирик микроорганизмлар миқдори бўйича, ишчи ҳолатида эса фақат тирик микроорганизмлар миқдори бўйича меъёрлар талабларини қониқтириши лозим. Якуний стерилизациялаш ўтказиладиган (бирламчи қадокда) маҳсулотларни ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган пуфлаш / дозалаш / герметизациялаш технологиялари учун ускуналар, ҳеч бўлмаганда, D синфли атроф муҳитда ўрнатилиши зарур.

Ушбу технологияларнинг ўзига хос хусусиятлари ва спецификациясини ҳисобга олиб, ҳеч бўлмаганда, қуйидагига алоҳида эътибор қаратиш керак:

- ускуналарнинг тузилиши ва малакаси;
- «жойида тозалаш» и «жойида стерилизациялаш» жараёнларини бир хилда қайтарилишининг валидацияси;
- ускуналар жойлаштирилган ҳудуд учун атроф муҳит ҳисобланадиган тоза хона майдонига;
- операторни ўқитиш ва унинг кийимига;
- ускуналарнинг критик ҳудудларига аралашув, шу жумладан асептик шароитдаги дозалашни бошлаш олдидан ҳар қандай йиғиш ишлари.

7 Якуний стерилизация қилинадиган маҳсулотлар

Компонентларни тайёрлаш ва кўпгина маҳсулотларни ишлаб чиқаришни, ҳеч бўлмаганда, D синфли атроф муҳитда амалга ошириш зарур, чунки бунда фильтрациялаш ва стерилизациялашга мос келадиган заррачалар ва микроорганизмлар билан ифлосланиш

хавфининг етарлича паст даражаси таъминланади. Микроб контаминацияси маҳсулотлар учун алоҳида хавф тугдирса, масалан, маҳсулот микроорганизмларнинг ўсиши учун яхши озуқа муҳити ҳисобланса ёки унинг стерилизациясигача етарлича узоқ вақт ўтган бўлса, ёки технологик жараён асосан очиқ идишларда олиб борилса, маҳсулотни тайёрлашни С синфли атроф муҳитда амалга ошириш лозим.

Якуний стерилизациялашдан олдин маҳсулотларни дозалашни, ҳеч бўлмаганда, С синфли атроф муҳитда амалга ошириш керак.

Агарда, маҳсулотларни атроф муҳитдан ифлосланишининг юқори хавфи мавжуд бўлса, масалан, дозалаш жараёни секин амалга оширилса ёки контейнерларнинг (бирламчи кадоқлар) оғзи кенг бўлса, ёки герметизациялаш олдидан бир неча сониядан кўпроқ вақтда очиқ қолиб кетса, тўлдиришни А синф ва атроф муҳити, ҳеч бўлмаганда, С синф бўлган зонада амалга ошириш зарур. Якуний стерилизациялаш олдидан малҳамлар, кремлар, суспензиялар и эмульсияларни тайёрлаш ва кадоқлаш, одатда, С синфли атроф муҳитда амалга оширилади.

8 Асептик шароитларда тайёрлаш

Ювишдан сўнг кадоқлаш копонентлари (бирламчи кадоқлаш) билан ишлашни, ҳеч бўлмаганда, D синфли атроф муҳитда амалга ошириш лозим. Агарда, кейинчалик стерилизация ёки стерилизацияловчи филтрация мўлжалланмаган бўлса, стерил хом ашёлар ва компонентларнинг қайта ишловини В синфли атроф муҳитдаги А синфли ишчи худудда амалга ошириш лозим бўлади.

Технологик жараёни вақтида, стерилизацияловчи филтрациядан ўтказиладиган эритмаларни тайёрлашни С синфли атроф муҳитда ўтказиш керак; агарда стерилизацияловчи филтрация ўтказилмаса, унда ашёларни тайёрлаш ва маҳсулотларни ишлаб чиқаришни В синфли атроф муҳитдаги А синфли ишчи худудда амалга ошириш зарур.

Асептик шароитларда тайёрланган маҳсулотга ишлов бериш ва кадоқлашни В синфли атроф муҳитдаги А синфли ишчи худудда амалга ошириш зарур.

Тўлақонли тиқинланмаган (масалан, лиофилизация қилинган маҳсулотлар) контейнерларни (бирламчи кадоқлар) маҳсулот билан узатишни (маҳсус транспортда ташишни), тиқинлаш жараёни тугагунга қадар В синфли атроф муҳитдаги А синфли худудда, ёки зич ёпиладиган узатувчи боксларда, В синфли атроф муҳитда амалга ошириш лозим.

Стерил суртмалар, крем, суспензия ва эмульсияларни тайёрлаш ва кадоқлашни, агарда маҳсулот очиқ идишларда бўлса ва кейинчалик стерилизацияловчи филтрация қилинмаса, В синфли атроф муҳитдаги А синфли ишчи худудда ўтказиш керак.

9 Ходимлар

9.1 Тоза худудларда зарур ходимлар мумкин қадар кам бўлиши талаб қилинади, бу айниқса асептик шароитларда қайта ишлашда жуда муҳимдир. Текшириш ва назоратни, имкони борича, тоза худудлар ташқарисидан амалга ошириш лозим.

9.2 Бундай худудларда ишлайдиган барча ходимлар (тозаловчи ва техник хизмат кўрсатувчи ходимларни қўшиб ҳисоблаганда), стерил маҳсулотларни тегишли ишлаб чиқариши билан боғлиқ бўлган фанлар, шу жумладан тийиша масалалари ва микробиология асослари бўйича мунтазам равишда таълим олиши зарур. Агарда

бундай ўқишни ўтамаган бегона ходимлар (масалан, шартнома асосида ишлайдиган қурувчилар ёки ускуналарни созловчилар) тоза хоналарда бўлишлари лозим бўлса, унда улар билан батафсил инструктаж ўтказилган бўлиши ва улар устидан қатъий назорат ўрнатилиши лозим.

9.3 Ҳайвонлар тўқималаридан олинган материалларга ишлов беришда қатнашадиган ёки микроорганизмлар культуралари билан ишлайдиган, жорий ишлаб чиқариш жараёнида иштирок этмайдиган ходимлар, агарда улар у ҳудудларга кириш бўйича қатъий ва аниқ белгиланган қўлланмаларга риоя қилмасалар, стерил маҳсулотлар ишлаб чиқариш ҳудудларига киришлари мумкин эмас.

9.4 Шахсий гигиена ва тозалikka қатъий талаблар зарур. Стерил дори препаратлари ишлаб чиқариш билан банд бўлган ходимлар, ифлосланишнинг турлари ва меъёрдан ортик миқдорини тарқалишига сабабчи бўладиган ҳар қандай ҳолатлар тўғрисида хабар беришга мажбур эканликлари тўғрисида инструктаж олган бўлишлари керак; бундай ҳолатлар юзага келганда, ходимларнинг соғлигини ваткти-вакти билан текширишдан ўтказиб туриш мақсадга мувофиқ. Микробиологик ифлосланиш манбаси бўлиши мумкин бўлган ходимларга нисбатан кўриладиган зарур чоралар, бунга тайинланган ваколатли шахс томонидан белгиланиши лозим.

9.5 Тоза ҳудудларда ишлаш ва тоза ҳудудларга ифлос нарсаларни олиб кирмаслик ва кийимдан ифлосланиш бўлиш хавфини энг кичик кўрсаткичга тушириш учун ишлаб чиқилган ёзма қўлланмаларга мувофиқ ҳолда ечиниш кийиниш ва ювиниш зарур.

9.6 Тоза ҳудудларда қўл соатлари ва заргарлик зеб-зийнатларни тақиш, шунингдек, пардоз буюмларидан фойдаланишга рухсат берилмайди.

9.7 Кийим ва унинг сифати жараён ва ишчи ҳудуднинг синфига мос келиши зарур. Кийимни шундай кийиш лозимки, бунда маҳсулот ифлосланишдан ҳимоя қилинган бўлиши керак.

Ҳар бир синф учун зарур кийимлар тавсифи куйида келтирилган.

D синф: сочлар ва соқол (бўлса) ёпилган бўлиши лозим. Одатдаги ҳимоя кийими ва унга мос оёқ кийими ёки бахилла кийиш зарур. Ташқаридан тоза ҳудудга тушадиган ҳар қандай ифлосланишнинг олдини олиш учун тегишли чоралар кўрилиши лозим.

C синф: сочлар ҳамда соқол ва мўйловлар (бўлса) ёпилган бўлиши лозим. Билакларга маҳкам ёпишиб турадиган ва баланд ёқали комбинзон ёки шимли костюм, шунингдек, мос оёқ кийими ёки бахилла кийиш зарур. Улардан тола ёки парчалар ажралмаслиги керак.

A/B синф: бош кийим сочлар ҳамда соқол ва мўйловларни (бўлса) тўлиқ ёпиб туриши лозим; у костюм ёқасига кўшилган бўлиши керак; юзда тер томчилари тарқаллишининг олдини олиш учун ниқоб тақиш зарур. Мувофиқ тарзда стерилизация қилинган ва упаланмаган резинали ёки пластик қўлқоплар ва стерилизацияланган ёки дезинфекцияланган бахиллалар кийиш лозим бўлади. Иш кийимининг пастки қисми бахиллаларга, кийимларнинг энги қўлқопларга қистирилган бўлиши зарур. Ҳимоя кийими ўзидан тола ёки парчалар ажратмаслиги ва бадандан ажралиб турадиган заррачаларни тутиб қолиши керак.

9.8 Кундалик кийимларни В ва С синфли хоналарга олиб борувчи кийиниш хоналарига олиб кириш тақиқланади. А/В синф ҳудудидаги ҳар бир ишчи, ҳар бир смена учун тоза, стерилланган (стерилизация қилинган ёки тегишли санитар ишловдан ўтган) ҳимоя кийими билан, ҳеч бўлмаганда, бир кунга, агар бу назорат натижалари билан

оқланган бўлса, таъминланиши зарур. Иш вақтида қўлқопларни доимий равишда дезинфекциялаш лозим. Ниқоб ва қўлқопларни, ҳеч бўлмаганда, ҳар сменада алмаштириш лозим.

9.9 Тоза хоналар учун кийиладиган кийимни тозалаб туриш зарур ва у кейинчалик контаминацияга сабабчи бўлиши мумкин бўлган қўшимча ифлосланишига йўл қўймаслик лозим. Бу ишларни ёзма қўлланмаларга мувофиқ ҳолда бажариш лозим бўлади. Бундай кийимлар учун, мумкин қадар алоҳида кирхоналар бўлиши лозим. Кийимларга нотўғри ишлов бериш газлама толасига зарар етказди, натижада заррачалар ажралишининг хавфи ортади.

10 Хоналар

10.1. Тоза ҳудудларда, заррачалар ёки микроорганизмларнинг ҳосил бўлиш ва тўпланиш хавфини энг кичик даражага тушириш учун барча очик юзалар, текис ва ялтироқ, шикастланмаган ва ҳеч нима ўтказмайдиган, шунингдек, ювувчи ва зарур ҳолатларда дезинфекцияловчи воситаларни кўп маротаба ишлатишга имкон берадиган бўлиши лозим.

10.2 Чангларнинг тўпланишини камайтириш ва тозалашни енгиллаштириш учун хоналарда тозалаш имконини бермайдиган чуқурликлар бўлмаслиги ва токча, жавон ва ускуналарда иложи борича бўртиб чиққан қирралар бўлмаслиги керак. Эшиклар тозалаш учун қийин бўлмайдиган чуқурликларсиз қурилган бўлиши зарур; шу сабабли икки ёққа суриладиган эшиклардан фойдаланилмагани маъқул.

10.3 Осилиб турадиган шифтлар, уларнинг устидаги бўшлиқдан ифлосланиш бўлиши олдини олиш мақсадида зич ёпилган бўлиши керак.

10.4 Қувур, канал ва бошқа коммунал қурилмалар шундай тарзда ўрнатилган бўлиши керакки, чуқурликлар ҳосил бўлмасин ва ёпилмаган тешиклар қолмасин, шунингдек, тозалаш учун қийин бўлган юзалар бўлмаслиги керак.

10.5 Ишлаб чиқариш асептик шароитларда амалга ошириладиган А/В синф ҳудудларида раковина ва сув чиқариладиган қурилмаларнинг бўлиши тақиқланади. Бошқа ҳудудларда машина ва раковина ёки сув оқиб кетадиган қурилма ўртасида ҳаволи бўшлиқлар бўлиши лозим. Тозалик синфи пастроқ бўлган хоналарда, полдаги сув кетадиган қурилмаларда қайта оқимнинг олдини олиш учун сифонлар ёки сув тамбаси билан таъминланган бўлиши зарур.

10.6 Кийиниш учун хоналар ҳаво шлюзлари каби қурилган бўлиб, кийимлар алмаштиришининг ҳар хил босқичларини алоҳида ҳудудларда ўтказилишини таъминлаш учун фойдаланилиши зарур ва шундай қилиб, ҳимоя кийимларини микроорганизм ва заррачалар билан ифлосланишини энг кичик даражага олиб келиши лозим. Улар филтрланган ҳаво билан самарали вентиляция қилиниб турилиши керак. Кийиниш хонасининг охириги қисми, жиҳозланган ҳолатида, тозалик даражаси бўйича у олиб борадиган ҳудуддаги каби бўлиши зарур. Баъзан тоза ҳудудларга кириш ва чиқишда кийимларни алмаштириш учун алоҳида хоналардан фойдаланиш маъқул. Одатда, кийиниш учун хонанинг фақатгина бошлангич қисмида қўл ювиш учун қурилма бўлиши лозим.

10.7 Ҳаво шлюзининг икки эшиги бир вақтнинг ўзида очик бўлмаслиги керак. Бир вақтнинг ўзида биттадан ортиқ эшик очилишини олдини олиш ва ёпиллаштириш тизими ёки кўз билан кузатиш ва/ёки товушли огоҳлантирувчи тизим ишлатиш лозим.

10.8 Филтрланган ҳавони узатиш барча ишлаш шароитларида тозаликнинг паст даражали атроф муҳит ҳудудларига нисбатан юқори босимни таъминлаб бериши лозим, ҳаво оқими эса ҳудуддан самарали оқиб ўтиши зарур. Тозаликнинг ҳар хил синфига мансуб ёнма-ён хоналар 10-15 Pa босимдаги фарққа эга бўлиши лозим. Маҳсулот сифати учун юқори хавф туғдирадиган ҳудудларни, яъни маҳсулотга ёки маҳсулот билан бевосита алоқа қиладиган тозаланган компонентларга таъсир кўрсатадиган атроф муҳитдан ҳимоя қилишга алоҳида эътибор қаратиш зарур. Ҳар хил ҳаво узатиш ва босимлар фарқлари билан боғлиқ рационал модификацияларга руҳсат берилади, улар айрим материаллар, масалан, патоген, юқори захарли, радиоактив ёки тирик вируслар ёки бактериал материаллар ёки улардан тайёрланган препаратлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Айрим жараёнлар учун техник воситаларнинг деконтаминацияси ва тоза ҳудудлардан чиқадиган ҳавони қайта ишлаш зарур бўлади.

10.9 Ҳаво оқимларининг тавсифи контаминация хавфини келтириб чиқармаслигини намойиш қилиши зарур бўлади, масалан, манбаси одам, ўтказиладиган жараён ёки машина ҳисобланадиган заррачалар маҳсулот сифати учун энг хавфли ҳудудга ҳаво оқимлари билан келиб тушмаяпти.

10.10 Ҳавонинг етарли даражада узатилмаётганлиги ҳақида хабар берувчи огоҳлантирувчи тизим тайёр ҳолатда бўлиши лозим. Агарда иккита хона ўртасидаги босим фарқи муҳим ҳисобланса, унда улар орасидаги босим фарқини аниқловчи ўлчagичларни ўрнатилш зарур. Босимдаги фарқни доимий равишда баённомалаштириб бориш ёки бошқа усулда ҳужжатлаштириб бориш зарур.

11 Ускуналар

11.1 А ёки В синф тозалик ҳудудларини, тозалиги паст синфга мансуб ишлаб чиқариш ҳудуддан ажратиб турувчи тўсикдан конвейер лентасини ўтиши тақиқланади. Конвейер лентаси тўхтовсиз стерилизация қиладиган тоннелдан ўтадиган ҳолатлар бундан мустасно.

11.2 Ускуналар, фиттинглар ва хизмат кўрсатиш воситалари имкони бориша шундай лойиҳалаштирилган бўлиши лозимки, бунда ишчи жараёнлар, техник хизмат кўрсатиш ва таъмирлаш ишларини тоза ҳудуддан ташқарида ўтказиш мумкин бўлсин. Агар стерилизациялаш зарур бўлса, унда ускуналарнинг тўлиқ монтаждан сўнг ўтказилиши керак бўлади.

11.3 Агарда ускуналарни таъмирлаш тоза ҳудуднинг ичида олиб борилган ва бундай ишлар вақтида тозалик ва/ёки асептика меъёрлари бузилган бўлса, унда жараён қайта ишга тушишидан олдин ҳудуд тозаланган, дезинфекцияланган ва/ёки стерилизация (нима тўғри келишига мос равишда) қилинган бўлиши лозим.

11.4 Сувни тайёрлаш қурилмалари ва унинг тарқатилиш тизимлари шундай лойиҳалаштирилган, қурилган бўлиши керакки, улардан фойдаланилганида мувофиқ сифатдаги сув билан ишончли таъминланиши зарур. Улардан лойиҳада кўзда тутилганидан юқори қувватда фойдаланиш мумкин эмас. Инъекция учун сувларни ишлаб чиқариш, сақлаш ва тарқатишни микроорганизмларнинг ўсишини олдини оладиган қилиб ташкиллаштириш зарур, масалан сувни 70 °C дан юқори ҳароратда доимий циркуляциясини таъминлаб.

11.5 Барча ускуналар (масалан, стерилизаторлар), ҳавони қайта ишлаш ва филтрациялаш тизимлари, туйнук ва газ филтрлари, сувни қайта ишлаш, ҳосил қилиш,

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

саклаш ва тарқатиш тизимлари валидация қилиниши ва уларга режа асосида техник хизмат кўрсатилиши зарур; уларни қайта ишга тушириш учун рухсат берилиши лозим.

12 Санитария

12.1 Тоза худуларга санитария ишлови бериш жуда муҳим аҳамиятга эга. Худудларни ёзма дастурга мувофиқ яхшилаб тозалаш зарур. Дезинфекция ўтказиладиган ҳолатда дезинфекцияловчи воситаларнинг бир неча турларини қўллаш, лозим. Микроорганизмларнинг чидамли штаммларини аниқлаш учун доимий равишда назорат амалга оширилиши керак.

12.2 Ювиш ва дезинфекцияловчи воситаларни микробиологик тозаликка нисбатан назорат қилиш зарур. Уларнинг эритмаларини олдиндан тозаланган контейнерларда (идишларда) ушлаш ва белгиланган муддатлар давомидагина саклаш (стерилланадиган эритмалардан ташқари) лозим бўлади. А ва В синфли зоналарда фойдаланиладиган ювиш ва дезинфекцияловчи воситалар, ишлатилишидан олдин стерилланган бўлиши керак.

12.3 Тозалашни амалга ошириб бўлмайдиган жойларда микробиологик ифлосланишни камайтириш учун тоза худудларнинг фумигацияси фойдали бўлиши мумкин.

13 Ишлов бериш

13.1 Барча ишлаб чиқариш босқичларида, жумладан, стерилизациялашдан олдинги босқичларда, ифлосланишни энг кам даражага олиб келувчи чоралар кўрилиши лозим.

13.2 Келиб чиқиши микробиологик бўлган препаратларни, бошқа дори воситалари ишлаб чиқариладиган худудларда ишлаб чиқариш ёки қадоқлаш мумкин эмас; аммо ўлдирилган микроорганизмлар ёки инактивациялангандан сўнг экстракцияланган бактериялардан тайёрланган вакциналарни бошқа стерил дори воситалари қадоқланадиган хоналарда қадоқлаш мумкин.

13.3 Асептик шароитларда ўтказиладиган валидация жараёнлари, синовни моделлаштириш жараёнида озуқа муҳитларни қўллашни (озуқа муҳитларни қадоқлаш) ўз ичига олиши керак. Озуқа муҳитни препаратнинг дори шакли ҳамда унинг селективлиги, тиниқлиги, концентрацияси ва озуқа муҳитни стерилизациялаш учун яроқлилигини ҳисобга олиб танлаш лозим. Синовнинг моделлаштирилган жараёни асептик шароитлардаги ишлаб чиқариш жараёнини тўлиқ такрорлаши керак ва ишлаб чиқаришнинг барча кейинги критик босқичларини инобатга олиши зарур. Шунингдек, одатий технологик жараён вақтида ҳамда «энг ёмон ҳолат» шароитларида юзага келиши мумкин бўлган ҳар хил аралашувларни ҳисобга олиш зарур.

Синовнинг моделлаштирилган жараёни бирламчи валидация вақтида ҳар бир смена учун унча кетма-кет қониқарли моделлаштирилган синовларни қамраб олиши лозим; кейин уларни белгиланган вақт оралиғида, шунингдек, HVAC тизими, ускуналар, жараён ёки смена сонидаги ҳар қандай сезиларли ўзгаришлардан сўнг такрорлаш лозим. Одатда, синовнинг моделлаштирилган жараёнини ҳар бир смена ва жараён учун йилда икки марта такрорлаш зарур. Озуқа муҳитларни қадоқлаш учун мўлжалланган контейнерлар миқдори (бирламчи ўрамлар), ишончли баҳолашни таъминлаш учун етарли бўлиши керак. Унча катта бўлмаган серияли ҳолатда, озуқа муҳитларни қадоқлаш учун мўлжалланган контейнерлар сони, энг камида маҳсулот серияси миқдorigа мувофиқ келиши лозим. Микроорганизмларнинг ўсмаслигини таъминлашга стандарт қилиш, бироқ ушбу

- Агарда 5 000 дан кам қадок тўлдирилса, битта ҳам контаминацияланган қадок бўлмаслиги керак.

- Агар 5 000 дан 10 000 гача қадок тўлдирилса:

- а) бир (1) контаминацияланган қадок бўлса, озук мухитларнинг қайта қадоклашни кўриб чиқиш учун текширишга асос бўлади;

- б) икки (2) контаминацияланган қадок бўлса, текширишдан сўнг ревалидацияни ўтказиш учун асос сифатида кўрилади.

- Агар 10 000 ва ундан ортиқ қадок тўлдирилган бўлса:

- а) бир (1) контаминацияланган қадок текшириш учун асос бўлади;

- б) икки (2) контаминацияланган қадок бўлса, текширишдан сўнг ревалидацияни ўтказиш учун асос сифатида кўрилади.

Қадокнинг ҳар қандай миқдорда вақти-вақти билан учраб турадиган микроб контаминацияси ифлосланишнинг паст даражасидаги контаминацияни кўрсатиши мумкин, буни текшириб чиқиш лозим бўлади. Сезиларли муваффақиятсизликларни текшириш, озук мухитларнинг охириги муваффақиятли қадокланишидан сўнг ишлаб чиқарилган серияларнинг стериллигини таъминлашга озук мухитнинг таъсирини текширишни камраб олиши лозим.

13.4 Ҳар қандай валидация технологик жараёнлар учун хавф туғдирмаслигини таъминлаш зарур.

13.5 Сув манбалари, сувни қайта ишлаш учун ускуналар ва қайта ишланган сувни кимёвий ва биологик контаминацияни ҳамда зарур бўлганида эндотоксинлар билан контаминациясини доимий равишда назорат қилиб бориш зарур. Назорат натижалари ва барча амалга оширилган ҳаракатларга баённома тузиш лозим.

13.6 Тоза ҳудудларда, айниқса, асептик шароитларда ишлов берилганида, ходимлар фаолияти энг кам миқдорда бўлиб, уларнинг ҳаракатланиши қатъий тартибли ва назоратда бўлиши керак, чунки бунда кўп ҳаракатли фаоллик натижасида ортиқча заррача ва микроорганизмлар ажралишининг олди олинади. Атроф мухитнинг ҳарорати ва намлиги, фойдаланиладиган кийимларнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ноқулайлик яратмаслиги лозим.

13.7 Хом ашёнинг микробиологик контаминацияси энг кам даражада бўлиши лозим. Агарда бунинг зарурлиги мониторинг жараёнида аниқланган бўлса, спецификацияларда микробиологик тозалikka нисбатан талаблар бўлиши керак.

13.8 Тоза ҳудудларда тола ҳосил қилиш хусусиятига эга бўлган контейнер ва материаллар энг кам миқдорда бўлиши керак.

13.9 Тайёр маҳсулотларни заррачалар билан контаминация бўлиш эҳтимоллигини энг кам миқдоргача етказиш чораларини кўриш лозим.

13.10 Компонентлар (бирламчи ўрамлар), контейнерлар (сигимлар) ва ускуналарни тозаланиш жараёни якунланганидан кейин, уларнинг қайта контаминациясини юзага келтирмидиган чора – тадбирлар белгиланиши керак.

13.11 Компонентлар, контейнерлар ва ускуналарни ювиш, қуриштириш ва стерилизациялаш орасидаги вақт оралиқлари, шунингдек, уларни стерилизациялаш ва кейинги қўллаш орасидаги вақт мумкин қадар кам бўлиб, сақлаш шароитларига мувофиқ келувчи вақт бўйича чегараланган бўлиши лозим.

13.12 Эритмаларни тайёрлаш ва уларнинг стерилизацияси еки стерилизацияловчи филтрацияси орасидаги вақт энг кам муддатни таъминлаш керак. Маҳсулотнинг ҳар

UZSTANDART AGENTLIGI

DAVLAT NIZMATI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

бир тури учун унинг таркиби ва тасдиқланган сақлаш усуллари ҳисобга олиб, энг узоқ мумкин бўлган вақт белгиланиши зарур.

13.13 Стерилизация қилиш олдидан микроб миқдори даражасини назорат қилиш зарур. Бевосита стерилизация қилишдан олдин, қўлланиладиган усулнинг самарадорлиги билан ўзаро боғлиқ бўлган контаминациянинг ишчи чегаралари белгиланиши лозим. Микроб миқдори даражасини, ҳам асептик шароитларда қадокланган маҳсулотнинг, ҳам охирида стерилизация қилинадиган маҳсулотнинг ҳар бир серияси учун миқдоран аниқлаш керак бўлади. Агарда, охирида стерилизация қилинадиган препаратлар учун стерилизациянинг жуда қатъий кўрсаткичлари белгиланган бўлса, микроб миқдори даражаси назарда тутилган мувофиқ жадвалдаги вақт оралиқлари орқалигина назорат қилиш мумкин. Ишлаб чиқариш тизими ҳолатида, микроб миқдори даражасини миқдорий кўрсаткичлари бўйича аниқлашни ҳар бир серия учун ўтказиш ва бунга ишлаб чиқариш жараёнидаги синов сифатида қабул қилиш лозим бўлади. Керак бўлганида, эндотоксинлар миқдорини назорат қилиш зарур бўлади. Барча эритмаларни, айниқса, катта ҳажмдаги инфузион суюкликларни, имкони борича тўғридан-тўғри қадоклаш олдидан стерилизацияловчи фильтрациядан ўтказиш керак.

13.14 Тоза ҳудудда, айниқса, асептик шароитларда ишлаш пайтида зарур бўладиган компонентлар, контейнерлар, ускуна ва ҳар қандай бошқа буюмлар стерилизация қилинган бўлиши ва у ерга контаминациянинг олдини олувчи, девор ичига икки томонлама олинадиган ёки бошқа усул билан қурилган стерилизатор орқали берилиши лозим. Ёнмайдиган газлар микроорганизмларни тутиб қолувчи филтёрлардан ўтиши зарур.

13.15 Ҳар қандай янги бажариладиган иш тартибининг самарадорлиги валидацияда тасдиқланиши лозим ва валидация натижалари ҳисобга олинган жадвалга мувофиқ, шунингдек, жараён ёки ускуналардаги ҳар қандай сезиларли ўзгаришлар бўлганда доимий равишда валидация ўтказилиб турилиши керак.

14 Стерилизациялаш

14.1 Стерилизациялашнинг барча жараёнлари валидациядан ўтиши лозим. Агар стерилизациялашнинг танланган усули Европа Фармакопеясининг амалдаги нашрида ёки бошқа тегишли норматив ҳужжатларда кўрсатилмаган бўлса ёки ундан оддий сувли ёки ёғли эритма ҳисобланмайдиган маҳсулот учун фойдаланилса, унга алоҳида эътибор қаратиш керак бўлади. Имкон даражасида, термик стерилизация қўлланилиши зарур. Барча ҳолатларда стерилизация жараёнлари рўйхатга олиш ҳужжатлар тўплами ва ишлаб чиқариш лицензиясига мос келиши лозим.

14.2 Ҳар қандай стерилизациялаш жараёнини танлаш олдидан, танлов муайян маҳсулот учун мувофиқ келиши ва юклашнинг ҳар қандай турининг барча қисмларида стерилизациянинг зарур шароитларига эришиш мумкинлигини физик ўлчовлар ёки имкони бўлса, биологик индикаторлар ёрдамида кўрсатиб бериш керак. Жараён валидациясини жадвалда белгиланган давр оралиғида, аммо йилда бир мартадан кам бўлмаган, шунингдек, ускунага жиддий ўзгартиришлар киритилган пайтларда, ўтказиш лозим. Натижалар акс этган баённомаларни сақлаш керак.

14.3 Самарали стерилизациялаш учун бор материалга тўлиқ равишда ишлов берилиши лозим, жараён эса бунга эришишни кафолатлайдиган тарзда ташкиллаштирилган бўлиши зарур.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

14.4 Стерилизациялашнинг барча жараёнлари учун юклаш усуллари ишлаб чиқиши ва уларнинг валидацияси ўтказилиши лозим.

14.5 Биологик индикаторларнинг қўлланилишини, стерилизациялашни назорат қилишнинг факатгина кўшимча усули сифатида кўрилиши керак. Биологик индикаторларни ишлаб чиқарувчининг йўриқномаларига мувофиқ сақлаш ва фойдаланиш лозим, уларнинг сифати эса ижобий назорат усуллари ёрдамида назорат қилиниши зарур. Биологик индикаторлардан фойдаланиш вақтида, уларнинг ўзидан микроб контаминациясини олдини олувчи қатъий чоралар кўрилиши лозим.

14.6 Стерилланмай қолган маҳсулотлар ва стерилизациядан ўтган маҳсулотларни фарқлашнинг аниқ усуллари бўлиши лозим. Маҳсулотлар ёки компонентлар (бирламчи ўрамлар) учун ҳар бир сават, маҳсус ёки бошқа идиш, материал номи, унинг серия рақами ва у стерилланган ёки стерилланмай қолганлиги аниқ кўрсатилиб таъғаланиши лозим. Автоклав лентаси каби индикаторлардан, зарур ҳолларда, серия (ёки сериянинг қисми) стерилизациялаш жараёнини ўтган-ўтмаганлигини кўрсатиш учун фойдаланиш мумкин, бироқ улар сериянинг ҳақиқатда стерилланганлиги ҳақида ишончли кўрсатма бера олмайди.

14.7 Стерилизациялашнинг ҳар бир цикли учун баённомалар тузиш зарур. Улар серияни ишлаб чиқаришга рухсат берилаётганда ҳужжатлар қисми сифатида тасдиқланиши лозим.

15 Термик стерилизациялаш

15.1 Термик стерилизациялашнинг ҳар бир цикли тегишли шкала узунлигида ёки керакли аниқликка эга бошқа ускуналарда вақт / ҳарорат диаграммасида ёзилиши мумкин. Назорат ва/ёки ёзувлар учун қўлланиладиган ҳарорат зондларининг жойлашиш ўрни валидация вақтида белгиланган бўлиши ва зарур ҳолларда, айти ўша жойда жойлашган бошқа алоҳида ҳарорат зонди билан ҳам текширилиши лозим.

15.2 Кимёвий ёки биологик индикаторлардан ҳам фойдаланиш мумкин, бироқ улар физик ўндовларнинг ўрнини боса олмайди.

15.3 Стерилизациялаш вақтини ҳисоблаш бошланишига қадар, бутун сиғимдаги жами юк зарур ҳароратга эришиши учун етарли вақт кўзда тутилиши лозим. Бу муддат стерилланадиган юкнинг ҳар қайси тури учун аниқланган бўлиши зарур.

15.4 Термик стерилизациялаш циклининг юқори ҳароратли фазаси тугаганидан кейин, стерилланган юкни совитиш вақтида, контаминацияни олдини оладиган эҳтиёт чораларни кўриш лозим бўлади. Бирорта ҳам герметик бўлмаган контейнер, фойдаланиш учун рухсат берилмаслиги қафолатланган ҳолатлардан ташқари, маҳсулот билан ўзаро таъсирлашишига қарши қандай совитувчи суюқлик ёки газ стерилланган бўлиши лозим.

16 Нам иссиқлик

16.1 Нам иссиқ билан стерилизациялаш жараёнини назорат қилиш учун ҳарорат ва босимни ҳам текшириш зарур. Бошқарув асбоблари, одатда, назорат асбоблари ва ёзув ускуналаридан алоҳида бўлиши лозим. Бу мақсадлар учун автоматлаштирилган бошқарув ва назорат тизимларидан фойдаланилаётганда, улар нозик жараённинг талабларига риоя қилинишини қафолатлаши учун валидациядан ўтиши зарур. Бошқарув тизими ва стерилизациялаш циклидаги бузилишлар назорат тизими орқали қайд этилиши ва оператор назорати остида бўлиши керак. Стерилизациялаш даври мобайлида мустақил

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

харорат зонди кўрсаткичини ўзи ёзувчи диаграмма кўрсаткичларига нисбатан солиштириб, доимий равишда текшириб бориш лозим. Камера тагида, сув чиқиш жўмраги билан жиҳозланган стерилизаторларда, стерилизациялашнинг бутун даври мобайнида ўша жойдаги хароратни қайд этиш зарур. Агарда стерилизациялаш цикли вакуум фазасини ўз ичига олса, камеранинг зич ёпилганлигини тез-тез текшириб туриш зарур.

16.2 Стерилизацияланиши зарур бўлган объектлар, зич ёпилган контейнерлардаги (бирламчи ўрамлардаги) маҳсулотлардан ташқари, стерилизациялашдан сўнг қайта контаминациянинг олдини олувчи, ҳаво ва буғни ўтказадиган материалга ўраб қўйилиши лозим. Юкнинг барча қисмлари стерилловчи омил билан керакли вақт мобайнида зарур хароратда алоқада бўлиши лозим.

16.3 Стерилизациялаш учун, маҳсулотлар ёки ускуналар контаминациясини чақирини мумкин бўлмаган миқдорда аралашмаларни сақловчи тегишли сифатдаги буғни қўллашни таъминлаш зарур.

17 Куруқ иссиқлик

Стерилизациялаш жараёнида куруқ иссиқлик қўлланилганида, камера ичида ҳавонинг айланишини ва унга ностерил ҳаво кирмаслиги учун ортикча босимни ушлаб туриш талаб этилади. Барча узатиладиган ҳаво HEPA филтрлари орқали ўтказилиши лозим. Агарда бу жараён пирогенларни ҳам бартараф қилишга мўлжалланган бўлса, унда валидациянинг бир қисми сифатида, эндотоксинлардан атайлаб фойдаланиш кўзда тутилган снповлар ўтказилиши лозим.

18 Нурлантириш билан стерилизациялаш

18.1 Нурлантириш билан стерилизациялашдан, асосан, иссиққа сезгир материал ва маҳсулотларни стерилизациялашда фойдаланилади. Кўпгина дори воситалари ва айрим қадокими материаллари нурланишга таъсирчан бўлади, шу сабабли, ушбу усулнинг маҳсулотга зарарли таъсири йўқлиги тажрибада тасдиқлангандагина, уни қўллашга рухсат берилади. Ультрабинафшали нурланиш, одатда, стерилизациялашнинг мақбул усули ҳисобланмайди.

18.2 Стерилизациялаш жараёни вақтида нурланиш дозасини ўлчаш зарур. Ушбу мақсадлар учун дозиметрлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ, чунки уларнинг кўрсаткичлари нурланишнинг тезлигига боғлиқ бўлмайди, аммо стерилизация қилинаётган маҳсулот ютаётган нурланиш дозаларининг миқдорий қайд этилишини таъминлайди. Дозиметрлар, юклар орасида етарли миқдорда ва нурланишга йўлиқадиган, барча жойларда, бир бирига жуда яқин масофада жойлаштирилиши лозим. Пластмассали дозиметрлар уларнинг калибрланиш таъсир муддати чегарасидагина қўлланилиши керак. Дозиметрларнинг кўрсаткичларини нурланиш тугаганидан сўнг қисқа вақт ичида ёзиб олиш зарур.

18.3 Қўшимча назорат учун биологик индикаторлардан фойдаланиш мумкин.

18.4 Валидация жараёнлари ҳар хил зичликдаги жойлашнинг таъсири ҳисобга олинганлигини кафолатлаши лозим.

18.5 Материаллар билан ишлаш жараёнлари нурланган ва нурланмаган материаллар орасидаги чалкашликнинг олдини олиши лозим. Ҳар бир ўрамда, нурланган ўрамни нурланмаган ўрамдан фарқлаш учун, нурланишга таъсирчан рангли индикатор бўлиши лозим.

U'ZBEKISTAN AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

18.6 Нурланишнинг умумий дозаси белгиланган қисқа вақт мобайнида берилиши лозим.

19 Этилен оксиди билан стерилизациялаш

19.1 Бошқа усулдан фойдаланишнинг имконияти бўлмагандагина ушбу усулдан фойдаланиш мумкин. Валидация жараёни вақтида, маҳсулотга кўзда тутилган дегазация учун шароитлар ва муддатининг зарар етказувчи таъсири йўқлиги асосланиши, қолдиқ газ миқдори ва реакция маҳсулотлари мазкур турдаги маҳсулот ёки материал учун мақбул, белгиланган чегараларда эканлиги тасдиқланиши керак.

19.2 Газ ва микроб хужайралари орасидаги бевосита алоқа муҳим аҳамиятга эга; кристаллар ёки куруқ оксил каби материалга микробларнинг кириши имкониятини бартараф этувчи эҳтиёткорлик чоралари кўрилиши зарур. Қадоқлаш ашёларининг тури ва миқдори жараёнга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин.

19.3 Газ билан ишлов беришдан олдин, материалларнинг намлиги ва ҳароратини, жараён талабларига мослигини таъминлаш лозим бўлади. Бунинг учун зарур бўлган вақтни, қарама-қарши талаб, мос равишда - стерилизациялаш олди вақтини энг кичик муддатга келтириш керак бўлади.

19.4 Стерилизациялашнинг ҳар бир циклини тегишли биологик индикаторлар ёрдамида назорат қилиш лозим бўлади, уларнинг етарли сони барча юклашлар бўйича тенг тақсимланган бўлиши керак. Бундан олинган маълумотлар сериялар баённомасининг қисмини ташкил этиши зарур.

19.5 Стерилизациялашнинг ҳар бир цикли учун, жараён вақтида камерадаги циклининг тўлиқ яқунланиш вақти, босими, ҳарорати ва намлиги, шунингдек, фойдаланилган газнинг концентрацияси ва умумий миқдори кўрсатилган баённомалар тузиш лозим бўлади. Босим ва ҳароратни бутун цикл мобайнида диаграммада қайд этиб бориш керак. Ушбу баённома(лар) сериялар баённомаси қисмини ташкил қилиши зарур.

19.6 Қолдиқ газ ва реакция маҳсулотларини қабул қилинган чегарагача туширишни таъминлаш мақсадида, стерилизациялашдан сўнг юкни, ҳавони вентиляция шароитларида назорат остида сақлаш лозим. Бу жараён валидация қилинган бўлиши керак.

20 Яқуний бирламчи ўрамда стерилизация қилиб бўлмайдиган дори воситаларининг фильтрацияси

20.1 Агар яқуний бирламчи ўрамда стерилизация қилишнинг имкони бўлса, унда битта фильтрациянинг ўзи етарли усул сифатида кўрилмайди. Мавжуд бўлган усулларни эътиборга олиб, устунликни буғ билан стерилизациялашга бериш лозим. Агарда маҳсулотни яқуний бирламчи ўрамда стерилизация қилиш мумкин бўлмаса, унда эритма ёки суюқликларни белгиланган ўлчами 0,22 мкм (ёки камроқ) бўлган стерил фильтр орқали филтрланади ёки олдиндан стерилланган контейнерларга (бирламчи ўрамлар) микроорганизмларни тутиб қолишга қодир ўхшаш фильтр орқали филтрлаш мумкин бўлади. Бундай филтрлар кўпгина бактериялар ва замбуругларни тутиб қолиши мумкин, ammo барча вирус ёки микоплазмаларни эмас. Шунинг учун, фильтрация жараёнига қўшимча равишда маълум бир даражадаги термик ишлов бериш имкониятини кўриб чиқиш лозим бўлади.

U'ZBEKISTAN
 STANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

20.2 Стерилизацияловчи фильтрацияда стерилизациянинг бошқа жараёнларига нисбатан потенциал қўшимча хавф мавжуд бўлади, шу сабабли, бевосита қадоқлаш олдиан, микроорганизмларни тутиб қолувчи қўшимча стерилизацияловчи фильтр орқали иккинчи фильтрация ўтказилиши мақбул бўлиши мумкин. Охириги стерилизацияловчи фильтрацияни, имкони борича, қадоқлаш жойига яқинроқ жойда амалга ошириш зарур.

20.3 Фильтрларнинг тола ажратиш қобилияти энг кам даражада бўлиши лозим.

20.4 Стерилизацияловчи фильтрнинг бутунлиги қўллашдан олдин текширилиши лозим ва фойдаланиб бўлиши билан тегишли усул, масалан, нуқтали кўпикчаларнинг юзага келиши, диффузияли оқим синови ёки босим таъсиридаги синов кабилар билан тасдиқланиши лозим. Валидация пайтида қадоқланмаган эритманинг маълум бир ҳажмини фильтрация қилиш вақтини ва фильтрнинг турли томонларидаги босимнинг фарқини аниқлаш керак бўлади; оддий ишлаб чиқариш вақтида бу кўрсаткичлардаги ҳар қандай сезиларли четга чиқишларни ёзиб бориш ва текшириш зарур бўлади. Бундай текширишларнинг натижаларини серия баённомасига киритиш лозим. Критик газ ва ҳаво вентиляция фильтрларининг бутунлигини фойдаланиб бўлинганидан сўнг тасдиқлаш зарур. Бошқа фильтрларнинг бутунлигини тегишли вақт оралиғи ўтганидан кейин тасдиқлаш лозим.

20.5 Битта филтрдан бир иш кунидан кўпвақт мобайнида фойдаланиш мумкин эмас, валидациядан ўтган ҳолатларда узоқ фойдаланиш бундан мустасно.

20.6 Фильтр, маҳсулотга унинг ингредиентларини ушлаб қолиш ёки унга моддаларнинг ажратиш йўли билан таъсир этмаслиги лозим.

21 Стерилланган маҳсулотлар ишлаб чиқариш жараёнини яқунлаш

21.1 Қисман тикинланган лиофилизацияланган маҳсулотли флаконларга, тикин мустаҳкам қўйилмагунча бўлган муддат мобайнида, А синф шароитларида қайта ишлов бериш лозим бўлади. Контейнерлар (бирламчи қадоқлар) валидациядан ўтган тегишли усуллар билан тикинлаб қўйилиши лозим. Кавшарлаб ёпилган контейнерлар, масалан, шиша ёки пластмасса ампулаларни 100 % ҳолатларда бутунликка синовдан ўтказиш керак. Бошқа бирламчи қадоқларнинг намуналарини тегишли усулларга мувофиқ бутунликка текшириб кўриш зарур.

21.2 Асептик шароитларда тўлдириладиган, флаконлар тарзидаги контейнерни тикинлаш тизими, алюминийли қопқоқ тикинланган флаконга қисиб мустаҳкамланмагунча бутун хисобланмайди. Яъни, қопқоқни сиқишни иложи борича флакон тикинланганидан сўнг тезда амалга ошириш зарур. Флаконларда қопқоқларни сиқиш учун фойдаланиладиган ускуна қатта миқдордаги кўринмайдиган заррачалар манбаи бўлиши мумкинлиги сабабли, уни алоҳида вазият сифатида хисоблаб, мос келувчи сўриб оладиган вентиляция тизими билан жиҳозлаб жойлаштириш мумкин. Флаконларда қопқоқларни сиқишни асептик шароитларда стерилизацияланган қопқоқларни қўллаш билан ёки асептик ҳудудлардан ташқарида тоза хона шароитида амалга ошириш мумкин. Агарда охириги усул қабул қилинса, флаконлар асептик ҳудудларни тарк этмагунча ва кейинчалик тикинланган флаконлар қопқоқлар билан сиқиб ёпилмагунча, флаконлар А синф тозалигидаги ҳудудда сақланиши ва тоза ҳаво берилишини таъминлаш йўли билан ҳимоя қилиниши лозим. Тикинларез флаконлар ёки тикинлари силжиган флаконлар бўлса, уларни қопқоқлари сиқилгунча олиб ташлаш лозим бўлади. Агар қопқоқларни бекор қилишда асептик иштироки зарур бўлса, флаконлар билан бевосита алоқани қолдириш ва микроб

контаминациясининг энг кам даражада бўлиши учун тегишли технологиядан фойдаланиш керак бўлади. Зарур шароитларни таъминлаш ва қопқоқларни сиқиш жараёнига одамнинг бевосита аралашинини энг кам даражага тушириш учун кириш йўлини чегараловчи тўсиқлар ва изоляторлардан фойдаланиш мақбул бўлиши мумкин. Вакуум остида тикинланган контейнерларда (бирламчи ўрамларда) олдиндан, белгиланган вақт оралиғида вакуумнинг сақланишини текшириш зарур.

21.3 Парентерал юбориш учун маҳсулотлар билан тўлдирилган контейнерларни (бирламчи ўрамларни) ёт заррачалар ёки бошқа камчиликлар бор-йўқлигини доналар назорат қилиш зарур. Агар назорат кўз билан ўтказилса, унда уни тегишли ҳолда ёритилган ва назорат қилинадиган шароитларда амалга ошириш лозим. Назоратни амалга оширувчи операторлар доимий равишда кўз ўткирлиги текширувидан, зарур бўлса кўзойнакда ўтишлари зарур; бундай назорат турини бажаришда тез-тез танаффус берилиши лозим. Агарда назоратнинг бошқа усулларидан фойдаланилса, унда жараён валидациядан ўтиши лозим, ускуналарнинг фойдаланиш сифатларини эса вақти-вақти билан текшириб бориш зарур. Натижалар бўйича баённома тузилиши зарур.

22 Сифат назорати

22.1 Тайёр маҳсулотни стерилликка текширишни, стерилликни кафолатловчи назорат тадбирларнинг охириги босқичи сифатида қараш лозим. Бундай текширув ҳар бир тегишли маҳсулот учун валидациядан ўтиши зарур.

22.2 Ишлаб чиқаришга рухсат бериш ишлаб чиқариш жараёнининг параметрлари бўйича тасдиқланган ҳолларда, унинг валидацияси ва тўлиқ назоратига алоҳида эътибор қаратиш лозим бўлади.

22.3 Стерилликка текшириш учун танлаб олинган намуналар барча сериялар учун репрезентатив бўлиши лозим, айниқса, энг кўпроқ контаминация хавфи бўлиши тахмин қилинадиган сериянинг қисмларидан намуналар танлаб олиш зарур, масалан:

- а) асептик шароитларда дозалаш амалга оширилган маҳсулотлар учун намуналар, серияни тайёрлашнинг бошида ва охирида қадоқлаш ўтказилган, шунингдек, ҳар қандай сезиларли аралашинлардан сўнг қадоқланган контейнерларни (бирламчи ўрамларни) камраб олиши лозим;
- б) якуний бирламчи ўрамда термик стерилизация қилинган маҳсулотлар учун юклашнинг потенциал энг совуқ қисмларидан намуналарни танлаб олишга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

2-ИЛОВА (ВСПМИ)
(мажбурий)
БИОЛОГИК (ШУ ЖУМЛАДАН, ИММУНОБИОЛОГИК)
ФАРМАЦЕВТИК СУБСТАНЦИЯЛАР ВА ДОРИ
ПРЕПАРАТЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

1 Қўллаш соҳаси

1.1 Биологик (жумладан иммунобиологик) фармацевтик субстанциялар ва биологик дори препаратлари (бундан кейин - "биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратлари")ни ишлаб чиқариш технологияси тегишли назорат органи белгилайдиган муҳим ва маъсулиятли омил ҳисобланади. Фармацевтик субстанциялар ва дори препаратлари кўпчилик ҳолларда уларнинг ишлаб чиқариш технологиясидан келиб чиқиб, биологик маҳсулот сифатида қаралиши мумкин. Мазкур илова биологик фармацевтик субстанциялар ва биологик дори препаратларининг барча спектри учун дастур бўлиб хизмат қилади.

1.2 Мазкур иловада белгиланган талаблар, антибиотиклар ишлаб чиқаришнинг биологик босқичларида жорий этилади. Фракцияланган донор қони ёки плазмасидан олинган дори препаратларини ишлаб чиқариш қоидалари мазкур қоидаларнинг № 12 иловасида, нотрансген доривор ўсимлик препаратлари учун эса мазкур қоидаларнинг № 5 иловасида белгиланган.

1.3 Мазкур илова қуйидаги икки асосий қисмга бўлинган:

а) Умумий дастур – экиладиган культуралар ва хужайралар банклари назоратидан бошлаб, яқуний жараёнлар ва синовлар ўтказиш билан тугайдиган биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларини ишлаб чиқаришнинг кўшимча қоидаларидан иборат;

б) Маҳсулотларнинг алоҳида турлари бўйича махсус дастур – биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларининг алоҳида турлари учун кўшимча дастурдан иборат.

1.4 Мазкур иловани қўллаш соҳаси қуйидаги иккита йўналишни қамраб олади:

а) ишлаб чиқариш босқичи:

- биологик фаол субстанция;

- биологик дори воситаларини ишлаб чиқариш;

б) маҳсулотлар тури: мазкур илова биологик дори препаратларининг барча спектри учун раҳбарий ҳужжат ҳисобланади.

1.5 Бу икки йўналиш 1-жадвалда кўрсатилган. Талаблар даражаси биологик фармацевтик субстанциялар ишлаб чиқаришнинг аввалги босқичларидан охириги босқичларига ўтган сари кучайтирилади, мазкур қоидалар тамойилларига ҳамма вақт риоя қилиниши лозим.

1.6 Агар Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатларида махсус талаблар қўйилган бўлса:

а) айрим биологик дори препаратлар турлари учун биологик фармацевтик субстанциялар бўладиган, дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган тўқималар ва хужайралар учун;

б) текори технологик дори препаратларида қон ёки қон компонентлари хом ашё сифатида қўлланилганда донорларни танлаб олишга, қон олиш сифати ва хавфсизлигига,

текширишга, ишлов беришга, сақлашга ва одам қони ва унинг компонентларини ташиш бўйича қўйиладиган талабларни белгилашда;

в) генетик модификацияланган организмларни ишлаб чиқариш ва назорат қилиш учун, уларга нисбатан тегишли изоляция ва бошқа чоралар таъминланиши ва риоя қилиниши лозим. Объектларда генетик модификацияланган организмлар билан ишлар амалга оширилганда тегишли биологик хавфсизлик даражасини белгилаш ва унга риоя қилиш мақсадида, бундай талабларга амал қилиниши лозим.

1-жадвал. Мазкур иловани қўллаш соҳаси

Материаллар тури ва манбаи	Маҳсулот намунаси	Ишлаб чиқариш босқичларига мазкур қоидаларни қўллаш (кулранг фон билан ажратилган)			
1. Ҳайвонлар ёки ўсимликлар нотрансгенлар	Гепарин, инсулин, ферментлар, оксиллар, экстрактлар аллергенлар, юқори технологик дори препаратлари, иммун зардоблар	Ўсимликлар, органлар, тўқималар ёки суюқликлар ни йиғиш <1>	Кесиш, аралаштириш ва (ёки) бирламчи ишлов бериш	Ажратиш ва тозалаш	Тайёрлаш, тўлдириш
2. Вируслар ёки бактериялар/ хужайралар ферментацияси /	Вирус ёки бактериал вакциналар, ферментлар, оксиллар	Бош <2> ва ишчи хужайра банклари, бош ва ишчи вирус экиш материалларини яратиш ва кўмаклашиш	Хужайралар культураси ва (ёки) ферментация	Инактивация (зарур бўлса) ажратиш ва тозалаш	Тайёрлаш, тўлдириш
3. Биотехнология хужайра культураси ферментацияси	Рекомбинант маҳсулотлар, моноклональ антителалар, аллергенлар, вакциналар, ген, даволаш дори препаратлари(Бош ва ишчи хужайралар банкани, асосий ва ишчи экиладиган культуралар банкани яратиш ва	Хужайралар культураси ва (ёки) ферментация	Ажратиш тозалаш, модификация	Тайёрлаш, тўлдириш

**U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI**

	вирус ва вируссиз векторлар, плазмидалар)	қўмаклашиш			
4. Ҳайвонлар трансгенлар	Рекомбинант оксиллар, юқори технологияли дори препаратлари	Асосий ва ишчи трансген банк	Кесиш, аралаштириш ва (ёки) бирламчи ишлов бериш	Ажратиш, тозалаш ва модификация	Тайёрлаш, тўлдириш
5. Ўсимликлар трансгенлар	Рекомбинант оксиллар, вакциналар, аллергенлар	Асосий ва ишчи трансген банк	Ўсимликларни ўстириш, йиғиш <3>	Бирламчи, экстракция, ажратиш, тозалаш, модификация	Тайёрлаш, тўлдириш
6. Одамлар	Ферментлар, сийдикдан олинган, гормонлар	Суюқликларни йиғиш	Аралашиш ва (ёки) бирламчи ишлов бериш	Ажратиш ва тозалаш	Тайёрлаш, тўлдириш
7. Одамлар ва (ёки) ҳайвонлар	Ген даволаш препаратлари	Донация, етказиб бериш ва хужайра бирламчи тўқимасини синаш <5>	Ишлаб чиқариш векторлари <4>, хужайраларни тозалаш ва ишлов бериш Тозалаш ва ишлов бериш ишлаб чиқариш векторлари <5> ва хужайралари	Организмдан ташқари хужайраларнинг генетик модификацияси	Тайёрлаш, тўлдириш
	Дори терапия препаратлари соматик	Донация, етказиб бериш ва	Яратиш асосий ва ишчи	Изоляция Хужайралар,	Тайёрлаш, тўлдириш

	хужайралар	синовлар бошланғич тўқималар / хужайралар <5>	банклар хужайралар ёки хужайра захира	тозалаш экин, хужайрасиз компонентлар билан бириктириш	
	Дори тўқима препаратлари муҳандислиги	Донация, етказиб бериш ва синовлар Бошланғич тўқималар / хужайра <5>	Бирламчи ишлов бериш, изоляция ва тозалаш, асосий ва ишчи хужайра банклари яратиш бирламчи хужайралар	Изоляция хужайра, тозалаш экин, хужайрала рсиз компонентлар бириктириш	Тайёрлаш, тўлдириш

Талабларни кучайтириш

Терминлар мазкур иловада келтирилган.

<1> Мазкур илованинг 12.1 банди.

<2> Мазкур илованинг 9.1 – 9.9 бандлари.

<3> Дала шароитларида ўстириш, йиғиб олиш ва бирламчи ишлов бериш учун.

<4> Бу вирус векторлари бўлганда, 2-жадвал мисралари қўлланади.

<5> Дори воситалари ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган инсон тўқималари ва хужайраларига талаблар Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатларида берилган.

2 ТАМОЙИЛ

2.1 Биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратлар ишлаб чиқариш маҳсулотлари характери ва ишлаб чиқариш технологияси билан белгиланадиган ўзига хослигига эга бўлади. Биологик дори препаратларининг ишлаб чиқариш, назорат қилиш ва қўллаш характери эҳтиёткорликнинг ўзига хос чораларини қўллашни тақозо қилади.

2.2 Биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратлари ишлаб чиқариш, ишончлилиқнинг юқори даражасини намоиш қилишга яроқли кимёвий ва физик усуллардан фойдаланиш билан ишлаб чиқариладиган одатдаги дори воситаларидан фарқли равишда, хужайраларни ўстириш ёки тирик организмлардан материални ажратиш олиш каби биологик жараёнларни ва материалларни ўз ичига қамраб олади. Кўрсатилган биологик жараёнлар уларга хос ўзгаришларни намоиш қилиши мумкин, бу ҳар хил табиатли қўшимча маҳсулотларнинг жиддий диапазонда бўлишига олиб келади. Шунинг учун сифат учун хавфларни бошқариш қоидалари шу сифатдаги материаллар учун

жуда муҳим ва ўзгарувчанликни минималлаштириш, контаминация ва қарама-қарши контаминацияни камайтириш учун ишлаб чиқаришнинг барча босқичларида назорат усуллари ишлаб чиқишда риоя қилиниши лозим.

2.3 Материаллар, озуқа муҳитлар ва мақсадли микроорганизмлар, хужайра культуралари, вирусларни ўстириш шароитлари кўпчилик ҳолатларда контаминацияловчи агентлар ўсишига ҳам имкон яратади. Кўпчилик дори препаратлари кенг спектрдаги тозалаш усулларга чекланган чидамликка эга, айниқса, инактивациялаш ёки бегона вирус контаминантларни бартараф қилиш учун мўлжалланган усулларга. Бундай контаминация имконини минимумга олиб келиш учун ишлаб чиқарувчи технологик жараёни режалаштиришга, ускуналар конструкциясига, биноларга, таъминлаш тизимига, буферлар ва реагентларни тайёрлаш ва қўшиш шароитларига, намуналар танлашга ва ходимларни ўқитишга алоҳида эътибор қаратиши лозим.

2.4 Маҳсулот спецификациялари (жумладан, умумий фармакопея мақолалари, фармакопея мақолалари, рўйхатга олиш ҳужжатларидаги спецификациялар) моддалар ва материаллар бионагрузканинг маълум даражасига эга бўла оладими (агар эга бўла олса, унда қанчалик даражада ва қайси босқичга) ёки улар стерилланган бўлиши лозимлигини аниқлаши лозим. Шунингдек, ишлаб чиқариш рўйхатга олиш ҳужжатлари ёки клиник синовлар (масалан, экиладиган культура ёки хужайралар банки орасидаги генерациялар миқдори (кўпайишлар, пассажлар) баённомасида ифодаланган бошқа талабларга мувофиқ келиши лозим.

2.5 Стерилизация қилиб бўлмайдиган биологик материаллар учун (масалан, фильтрация йўли билан) контаминантларнинг кириш хавфини минималлаштириш учун, уларни ишлаб чиқаришни асептик шароитларда олиб бориш лозим. Муайян ишлаб чиқариш усуллари регламентлаш учун, масалан, вирусларни йўқотиш ёки инактивация қилиш учун, тегишли тасдиқланган жараён ҳужжатларига амал қилиш зарур. Ишлаб чиқариш муҳити ҳолати юзасидан тегишли назорат ва мониторингни қўллаш ва қаерда имкони бўлса, тозалаш тизими ва “жойида” стерилизациялашдан ёпиқ тизимлар билан бирга фойдаланиш сезиларли даражада тасодифий контаминация ва қарама-қарши контаминация хавфини камайтиради.

2.6 Назорат биологик аналитик усуллардан иборат бўлиб, улар физик-кимёвий усулларга қараганда, юқори вариабеллик билан характерланади. Шунинг учун биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларини ишлаб чиқаришда яхши чиқариш жараёни ҳал қилувчи ўрин тутати ва ишлаб чиқариш жараёнида назорат ўтказиш алоҳида аҳамиятга эга.

2.7 Таркибига донор тўқималари ва хужайралари кирадиган биологик дори препаратлари, масалан, айрим юқори технологияли дори препаратлари тартиб билан ишлаб чиқариш қисмида, даволаш пайтидаги номувофиқ реакциялар ва клиник ҳодисалар ҳақида ваколатли органни хабардор қилиш, шунингдек, техник талаблар жиҳатдан донор тўқималари ва хужайраларини идентификациялаштириш, ишлов бериш, эҳтиёт қилиш, сақлаш ва транспортда ташиш бўйича Ўзбекистон Республикаси қонунчилиги талабларига мувофиқ келиши лозим. Материаллар олиш ва синовлар ўтказиш, стандартлар ва техник талаблар белгилаб берилган сифат тизимига мувофиқ ўтказилиши лозим.

2.8 Тиббиётда ва ветеринарияда қўллаш учун тайёрланган дори препаратлари орқали ҳайвонлар говакли энцефалопатияси кўзғатувчилари ва латент вируслар юқини хавфини камайтириш бўйича биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратлари

Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатлари талабларига мос келиши лозим.

3 Ходимлар

3.1 Маҳсулотларни, ходимларни ҳимоя қилиш ва атроф муҳитни муҳофаза қилиш учун эҳтиёткорликнинг барча ўзига хос меъёрларини инобатга олиб, ўз мажбуриятларига ва ишлаб чиқариладиган маҳсулотлар спецификасига мувофиқ равишда, биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларини ишлаб чиқариш ва назорат қилиш ҳудудларида ишлаётган ходимлар (шу билан бирга, тозалаш, хизмат кўрсатиш ва сифатни назорат қилувчи ходимлар) ўқиш ва вақти-вақти билан такрор ўқишни ўташлари лозим.

3.2 Маҳсулотлар хавфсизлигини таъминлаш учун ходимлар соғлиғини эътиборга олиш лозим. Ишлаб чиқариш, техник хизмат кўрсатиш, ҳайвонларни синовдан ўтказиш ва уларга қараш билан банд бўлган ходимлар (жумладан, назоратни амалга оширувчи ходимлар), зарур ҳолларда, тегишли специфик вакциналар билан вакцинация қилинишлари, шунингдек, доимий тиббий кўрикдан ўтишлари лозим.

3.3 Маҳсулот сифатига салбий таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ходимларнинг ҳар қандай касаллиги сабабли, ишлаб чиқариш ҳудудида бундай ходимларнинг ишлашига тўсқинлик қилиш керак, бу ҳақдаги тегишли ёзувлар эса сақланиши лозим. БЦЖ вакцинаси ва туберкулин препаратларини ишлаб чиқаришда фақат иммун статуси ва кўкрак қафасини рентген текширувдан мунтазам равишда ўтказиб турувчи ходимлар банд бўлиши мумкин. Ходимлар дучор бўлиши мумкин бўлган хавфни ҳисобга олган ҳолда тиббий кўрикдан ўтишлари лозим. Тиббий кўрик хавфли организмлар билан ишлайдиган ходимлар учун ҳам талаб қилинади.

3.4 Қарама-қарши контаминация имкониятини минималлаштириш мақсадида ходимлар ҳаракатини (жумладан, сифатни назорат қилувчи ходимларнинг, хизмат кўрсатиш ва тозалаш бўйича мутахассисларнинг) сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари асосида чеклашни назорат қилиш зарур. Одатда, ходимларнинг тирик микроорганизмлар, генетик модификацияланган организмлар, токсинлар ёки ҳайвонлар билан контактда бўлиши мумкин бўлган ҳудуддан бошқа маҳсулотлар, инактивацияланган маҳсулотлар ёки бошқа организмлар билан ишлар ўтказиладиган ҳудудларга ўтишига йўл қўйилмайди. Агар бундай ўтишлардан қочишнинг иложи бўлмаса, сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига кўра контаминацияни назорат қилиш учун чоралар кўрилиши лозим.

4 Иморатлар ва асбоб-усукуналар

4.1 Ишлаб чиқариш биноларида ишлаб чиқариш муҳитини зарралар ва микроорганизмларга нисбатан контаминацияланишини назорат қилиш даражаси фармацевтик субстанциялар турига, оралик ва тайёр маҳсулотлар ва технологик жараён босқичларига мувофиқ бўлиши керак. Бунда бошланғич материаллар контаминацияси даражасини ва тайёр маҳсулот учун хавф даражасини эътиборга олиш зарур. Агар сифат учун хавфларни бошқариш жараёнида специфик микроорганизмлар (жумладан, хўжайин-организм, ачитки замбуруғлар, моғор замбуруғлари, анаэроб микроорганизмлар) кўрсатилган бўлса, ишлаб чиқариш муҳити мониторинги дастурига уларни аниқлаш учун қўшимча усуллар киритилиши лозим.

4.2 Ишлаб чиқариш ва омборхона бинолари, тозалаш синфларига қўйиладиган талабларни ҳисобга олган ҳолда лойиҳалаштирилиши, жараёнлар эса маҳсулотларни

U'Z STANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NIZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

ёт моддалар билан контаминацияланишини олдини олишни ҳисобга олиб, режалаштирилган бўлиши лозим. Контаминацияни олдини олиш, гарчи контаминация ферментация ва хужайра культураларини ўстириш каби ишлаб чиқариш жараёнларида пайдо бўлиши мумкин бўлса-да, уни аниқлаш ва йўқотишга нисбатан жуда самарали ҳисобланади. Ташқи муҳитнинг бевосита таъсирига учраши мумкин бўлган маҳсулот ишланадиган (масалан, ёрдамчи моддаларни қўшимча, муҳитлар, буферлар, газлар қўшиладиган вақтда, юқори технологик дори препаратларини ишлаб чиқариш вақтида) очик жараёнлар ўтказиладиган участкаларда назорат ўлчовлари, таъминлаш тизимлари назорати ва ишлаб чиқариш муҳити назорати сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари асосида ўтказилиши лозим. Ишлаб чиқариш биноларида тозалик синфларини кетма-кетлигини ва назоратнинг тегишли усулларини танлашда сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари мазкур қоидалардаги № 1 илованинг тегишли пунктларида баён қилинган тамойилларни эътиборга олиши лозим.

4.3 Ишлаб чиқариш бинолари муҳитига чидамли, тирик хужайралар билан ишлашга махсус мўлжалланган биноларда амалга оширилиши лозим. Агар ишлаб чиқаришда патоген микроорганизмлар (масалан, патогенликнинг 1 ва 2 гуруҳлари) қўлланилса, унда фақат бу учун махсус мўлжалланган ишлаб чиқариш биноларидан фойдаланиш зарур.

4.4 Агар қуйида санаб ўтиладиганлар ёки муқобил омиллар ва тадбирлар (тегишли равишда кўриб чиқиладиган) қарама-қарши контаминацияни олдини олишга йўналтирилган назоратнинг самарали стратегияси қисми ҳисобланса, бир қанча дори препаратлари ишлаб чиқариш учун битта бинодан фойдаланишга рухсат этилиши мумкин.

а) битта бинода амалга ошириладиган ишларда қўлланиладиган барча хужайралар, организмлар ва ҳар қандай бегона агентларнинг (масалан, патогенлиги, ажратиб олиш имконияти, чидамлилиги, инактивацияга мойиллиги) асосий тавсифларини билиш;

б) назорат стратегияси ишлаб чиқиш босқичларида, ҳар хил хом ашёлардан (масалан, хужайралар технологияси асосида олинган дори препаратлари) олинадиган, кўплаб кичик сериялардан маҳсулотлар ишлаб чиқаришда маҳсулотларни тўла йўқотиш хавфини камайтириш мақсадида донорларнинг саломатлиги ҳолати каби омиллар эътиборга олиниши лозим;

в) қарама-қарши контаминациянинг барча потенциал маршрутларини аниқлаш, бир марталик компонентлар ва тегишли муҳандислик тадбирларидан фойдаланиш (масалан, ёпиқ тизимлар) йўли билан тирик микроорганизмларни, спораларни ёнма-ён бинолар ёки ускуналарга тушишини олдини олиш;

г) бошқа маҳсулотларнинг кейинги ишлаб чиқарилиши олдидан микроорганизмлар ва спораларни йўқотиш бўйича назорат тадбирларининг мавжудлиги. Микроорганизмлар ва споралардан тозалаш ва

деконтаминация жараёнлари валидация қилиниши лозим (жумладан, иситиш тизимлари, вентиляция ва ҳаво кондиционерлари учун);

д) агар микроорганизмлар ишлаб чиқариш муҳити шароитларига чидамли ҳисобланса ва ихтиёрига олинадиган микроорганизмлар учун махсус тегишли усуллар, ишлаб чиқариш муҳити назорати мавжуд бўлса, ишлаб чиқариш вақтида ва тугаганидан сўнг ёнма-ён ҳудудларда тозалаш ва деконтаминация ўтказилиши зарур. Шунингдек, тирик ва (ёки) споралар ҳосил қилувчи микроорганизмлар билан ишлар олиб бориладиган ҳудудларда муайян назорат-ўлчов ускуналаридан фойдаланиш билан боғлиқ бўлган хавфларни ҳам (масалан, ҳаводаги заррачаларни аниқлаш учун) эътиборга олиниши лозим.

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

е) маҳсулот, ускуна, ёрдамчи ускуна (масалан, калибровка ва валидация учун) ва бир марталик материаллар ишлаб чиқаришнинг ҳар хил босқичларида бошқа ҳудуд ва бошқа маҳсулотларнинг контаминациясини олдини олган ҳолда ўзига ажратилган зоналар чегарасида ҳаракатланиши ва чиқариб юборилиши (жумладан, инактивацияланган маҳсулотлар ёки анатоксинларни инактивацияланмаган маҳсулотлар билан контаминациясининг олдини олиш) лозим;

ж) ишлаб чиқаришнинг бир турдаги циклларини (кампанияларини) ўтказиш тамойили асосида ишлаб чиқаришни ташкил этиш.

4.5 Охирги ишлов бериш учун (жумладан, тайёрлаш, қадоқлаш, жиҳозлаш учун) ихтисослаштирилган хоналар бўлиши зарурлиги юқорида санаб ўтилган омилларга, шунингдек, биологик дори препаратларининг спецификасидан келиб чиқадиган кўшимча омилларга ва бошқа маҳсулотлар, шу жумладан айнан шу биноларда ишлаб чиқариладиган ҳар қандай нобиологик маҳсулотлар тавсифига боғлиқ бўлади. Якуний босқичларда моддалар кўшишни аниқ белгиланган тартибини, аралаштириш тезлигини, вақт ва ҳароратни назорат қилишни, ёруғлик ва герметизация (изоляция) таъсирининг чегараланган вақтини, шунингдек, тўкилиш (сочилиш) ҳолатларида ўтказиладиган тозалаш жараёнларига назорат қилишнинг бошқа чоралари талаб қилиниши мумкин.

4.6 Ишлаб чиқариш муҳити ва ходимлар хавфсизлигини таъминлаш учун зарур бўлган тадбирлар ва жараёнлар, маҳсулот сифатини таъминлаш учун зарур бўлган тадбирлар ва жараёнларга зид бўлиши мумкин эмас.

4.7 Ҳаво тайёргарлиги тизимлари ҳар хил ишлаб чиқариш ҳудудлари орасида қарама-қарши контаминация хавфига йўл қўймаслик учун лойиҳалаштирилиши, конструкция қилиниши ва хизмат қилиши лозим. Шунингдек, муайян ҳудудлар учун алоҳида ҳаво тайёргарлиги тизимларига зарурият вужудга келиши мумкин. Рециркуляциясиз вентиляция тизимларидан фойдаланиш тўғрисида қарор сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари асосида қабул қилиниши лозим.

4.8 Стерил маҳсулотлар билан ишлашни ортқча босимли ҳудудларда олиб бориш зарур, аммо патоген микроорганизмлар билан ишланадиган махсус ҳудудларда бу ҳудудлардан контаминантлар тарқалишининг олдини олиш учун босимнинг даражалар фарқи салбий бўлиши керак. Агар алоҳида хавфни ташкил қилувчи материаллар (масалан, патоген микроорганизмлар) билан асептик шароитларда ишлаш учун пасайтирилган босимли ҳудудлар ёки хавфсизлик бокслари қўлланилса, бунда уларни ортқча босимли мувофиқ тозалик классига мансуб ҳудудлар билан ўраб олиш лозим бўлади. Босимнинг даражалари аниқ белгиланган бўлиши лозим ва авария сигнализациясини мос равишда созлаш билан доимий назорат остида бўлиши лозим.

4.9 Тирик микроорганизмлар ва хужайралар билан ишлаш учун фойдаланиладиган ускуналар, шу жумладан намуналарни танлаб олиш учун асбоб-ускуналар, уларда ишланаётган пайтда контаминацияга йўл қўймаслиги керак.

4.10 Бирламчи изоляцияни таъминловчи конструкция бевосита иш жойида биологик агент ташқарига чиқиш хавфига йўл қўймаслиги лозим, бу муайян даврийлик билан ўтказилган тест натижалари билан тасдиқланиши лозим.

4.11 Имконият бўлганда “жойида тозалаш” ва “жойида буғ билан ишлов бериш” (“жойида стерилизациялаш”) тизимларидан фойдаланиш тавсия қилинади. Ферментаторлардаги вентилятор конструкцияси уларнинг буғ билан стерилизациялаш имконини кўзда тутиши лозим.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

4.12 Хаво филтрлари гидрофоб бўлиши лозим, уларнинг хизмат муддати сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига мувофиқ уларнинг бутунлигини маълум даврийлик билан текширилган валидация жараёнида белгиланиши лозим.

4.13 Дренаж тизимлари конструкцияси қарама-қарши контаминация хавфини йўқотиш учун оқава сувларининг самарали нейтралзацияси ва деконтаминациясини ўтказишга имкон яратиши лозим. Ишлаб чиқариш чиқиндиларининг биологик хавфи билан боғлиқ бўлган хавфлар билан атроф муҳитни контаминацияланишини минималлаштириш мақсадида Ўзбекистон Республикаси қонунчилиги талабларини бажариш таъминланган бўлиши лозим.

4.14 Биологик дори воситалари ёки уларни ишлаб чиқариш жараёнлари хусусиятларининг ўзгарувчанлиги сабабли технологик жараён вақтида қайсидир мос келувчи ва (ёки) бошланғич хом ашёни (масалан, озуқа муҳитлар ва буферлар) ўлчаш ёки тортиш зарур. Бундай ҳолларда ишлаб чиқариш ҳудудида тегишли мезонлар (масалан, сериялар ишлаб чиқарилишининг узоқлиги ёки кампаниялар узоқлиги) асосида белгиланган муддат мобайнида хом ашёнинг катта бўлмаган захираларини сақлашга йўл қўйилади.

5 Ҳайвонлар

5.1 Биологик дори препаратлари ишлаб чиқариш учун ҳайвонларнинг ҳар хил турларидан фойдаланилади. Манбаларнинг иккита катта гуруҳини ажратиш мумкин:

а) гуруҳларга, тўдаларга, подаларга бирлашган тирик ҳайвонлар. Масалан, маймунлар (полиомиелитга қарши вакцина), отлар, қўйлар ва эчкилар (илонлар захрига ва қоқшолга қарши иммун зардоблар), мушуклар (аллергенлар), қуёнлар, сичқонлар ва оғмахонлар (қутуришга қарши вакцина), эчкилар, йирик моллар (трансген маҳсулотлар);

б) ҳайвонники бўлган, ўлдирилган ҳайвонлар (қўйлар ва чўчқалар)дан олинган, юқори технологияли дори препаратлари ишлаб чиқариш учун ёки ферментлар, антикоагулянтлар ва гормонлар учун хом ашё сифатида фойдаланиладиган тўқималар ва хужайралар.

5.2 Ҳайвонлар, шунингдек, спецификацияларга мувофиқ равишда (пирогенлик, захарлилик, безарарлик, специфик фаолликни) назорат қилиш учун фойдаланилади.

5.3 Ҳайвонларнинг говакли энцефалопатиясига нисбатан меъёрий талабларни бажаришга қўшимча, бошқа хавfli агентлар (ҳайвонларнинг зоонозлар, антропозоонозлар кўзгатувчилари) доимий амал қилувчи мониторинг дастурига кўра назорат қилиниши ва рўйхатга олиниши лозим. Бундай дастурларни ташкиллаштириш учун тегишли мутахассиснинг маслаҳатини олиш зарур. Хом ашё сифатида фойдаланиладиган ҳайвондонорлар ёки ҳайвонлар касалланган ҳолатларда, бу ҳайвонларнинг ярқилилиги ва ишлаб чиқаришда (бошланғич материаллар ёки хом ашё), маҳсулотлар сифатининг назоратида, хавфсизликни аниқлаш синовларида ишлатиладиган касал ҳайвонлар билан контактда бўлган ҳайвонларнинг ярқилилиги бўйича тегишли текширувлар ўтказилиши ва рўйхатга олиниши лозим. Таркибига бошланғич материал ёки хом ашё сифатида ҳайвондан олинган шундай материал кирадиган ёки ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган биологик фармацевтик субстанциялар ёки дори препаратининг ярқилилигига нисбатан қарор қабул қилиш имконини берувчи ретроспектив таҳлил жараёни ишлаб чиқилиши лозим. Касаллик мавжудлигининг салбий натижасини охириги марта донацияларнинг қайси бири кўрсатганлигини белгилаш учун, қаерда у қўлланган бўлса, ҳайвондонордан (агар шунақалар бўлса) материалнинг олдинги олинган вақти ва шартларининг такрор

тестлари ўтказилади, бу мазкур қарорнинг қабул қилиш жараёнига таъсир қилади. Дастурлардан ҳайвонларни чиқариш даврини аниқлашда ҳам ашё сифатида фойдаланилган ҳайвон-донор ёки ҳайвонларга юборилган дори воситаларининг чиқарилиш даври ҳисобга олиниши лозим, у ҳужжат билан расмийлаштирилиши лозим.

5.4 Ҳом ашё сифатида фойдаланиладиган ҳайвонларнинг ва ҳайвон-донорлар юқумли касалликларининг олдини олиш ва мониторинг қилишга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Кўриладиган чоралар манбалар, бинолар, яйловлар назоратини, биологик хавфсизлик, синовлар ўтказилиши тартиби назоратини, ҳайвонлар учун ёрдамчи материаллар ва ем-хашак назоратини қамраб олиши лозим. Специфик патогенлардан холи бўлган ҳайвонларни текшириш алоҳида аҳамиятга эга. Бошқа ҳайвонларнинг (масалан, тўда ва галаларда яшовчилар) соғлигини сақлаш ва мониторинг қилиш талаблари белгиланган бўлиши лозим.

5.5 Трансген ҳайвонлардан фойдаланиш билан ишлаб чиқарилган дори препаратлари учун, трансген ҳайвонлар яратиш учун фойдаланилган бошланғич ҳайвонларни кузатиб борилиши таъминланиши лозим.

5.6 Тажриба мақсадларида фойдаланиладиган ҳайвонларни ҳимоя қилиш, ҳайвонлар сақланадиган виварийларга нисбатан қўйиладиган талаблар, ҳайвонларга қараш ва карантинда сақлаш масалаларини тартибга соладиган Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатлари талабларининг бажарилишига алоҳида эътибор қаратилган бўлиши лозим. Биологик фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларини ишлаб чиқариш ва назорат қилиш учун фойдаланиладиган ҳайвонлар сақланадиган виварийлар, ишлаб чиқариш ва сифатни назорат қилиш ҳудудларидан ажратилган бўлиши лозим.

5.7 Ҳайвонларнинг ҳар хил турлари учун асосий кўрсаткичлар белгиланиши, сўнгра улар назорат қилиниши ва расмийлаштирилиши лозим. Кўрсаткичлар ҳайвонларнинг ёши, жинси, оғирлиги ва соғлигининг ҳолатини қамраб олиши мумкин.

5.8 Ҳайвонлар, биологик агентлар ва ўтказилган синовлар натижаларини янглишиб кетиши ва хавф-хатар бўлиши мумкинлигининг олдини олиш учун уларнинг идентификатлаштириш тизими мавжуд бўлиши лозим.

6 Ҳужжатлар

6.1 Биологик дори препаратларини ишлаб чиқаришда ҳам ашё ва бошланғич материаллар учун манба, келиб чиқиши, таъминлаш занжири, ишлаб чиқариш усули ва назоратнинг зарур ҳажмини таъминлаш учун сифат назоратида, жумладан, микробиологик назоратда қўлланиладиган усуллар ҳақида қўшимча ахборот талаб қилиниши мумкин.

6.2 Маҳсулотларнинг айрим турлари учун, серияларга кирадиган материалларнинг жумладан, юқори технологияли дори препаратларини ишлаб чиқишда фойдаланиладиган, соматик ҳужайралар специфик тавсифи талаб қилиниши мумкин. Аутологик дори препаратига ва маҳсус танланган донордан олинган дори препаратига нисбатан маҳсулот битта серия сифатида қаралиши лозим.

6.3 Ишлаб чиқаришида одам ҳужайралари ва донорлар тўқималари фойдаланиладиган дори препаратлари учун дастлабки ҳам ашё ва материаллар, жумладан, ҳужайралар ва тўқималар билан алоқада бўлган барча моддалар ҳақидаги маълумотлардан бошлаб, дори препаратининг қўлланиш жойида олинганлигини тасдиқлашга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Шу билан бир вақтда, саморегуляция аномалии

ва уларнинг соглиқлари ҳақидаги маълумотларнинг махфийлиги таъминланиши лозим. Дори препаратининг текширилиши таъминланган тегишли ёзувлар дори препаратининг яроқлилиқ муддати тугаган санадан бошлаб ўттиз йил мобайнида сақланиши лозим. Махсус ҳолатларда фойдаланиладиган специфик дори препаратларининг текширилишини таъминлашга, масалан, махсус танлаб олинган донор ҳужайраларига, алоҳида эътибор қаратиш лозим. Хом ашё ёки материаллар сифатида қон компонентларидан фойдаланиш, дори воситалари ишлаб чиқариш қонунчилиқ талабларига мос келиши лозим. Юқори технологияли дори препаратларини ишлаб чиқаришда одам ҳужайраларини, жумладан, гемопэтик ствол ҳужайраларини текширилиши таъминланиши лозим. Зарур бўлган вақт мобайнида ҳужжатларни текширилишини ва сақланишини таъминлаш тадбирлари, бундай фаолиятга жалб қилинган томонлар орасидаги техник келишувда кўрсатилган бўлиши лозим.

7 Ишлаб чиқариш

7.1 Биологик моддалар ва маҳсулотлар хусусиятларининг юқори ўзгарувчанлигини ҳисобга олган ҳолда, маҳсулотлар ҳаётий циклининг ҳар хил босқичларида (масалан, жараёни ишлаб чиқиш босқичида) жараёндан вариабелликни камайтириш ва бир хил ишлаб чиқаришни ошириш йўли билан, унинг ишончлилиги ва чидамлилигини оширишни таъминлаш зарурдир. Такрорий баҳолаш маҳсулотлар сифатининг умумий назорат жараёнида ўтказилиши лозим.

7.2 Ўстириш шароитларида муҳитлар ва реактивлар одатда, монокультуралар ҳисобланадиган ҳужайралар ёки микроорганизмлар кўпайишини таъминлаши сабабли, биоюкламани ва у билан боглиқ бўлган метаболитлар ва эндотоксинлар билан ифлосланишининг олдини олиш ва минималлаштиришни кафолатлаш учун сифатни назорат қилиш стратегиясига алоҳида эътибор қаратилиши лозим. Одатда кам серияда тайёрланадиган ҳужайралардан олинадиган юқори технологияли дори препаратлари учун саломатлиги турли хил ҳолатда бўлган ҳар хил донорлардан олинган ҳужайралардан тайёрланган дори препаратлари орасидаги қарама-қарши контаминация хавфи белгиланган талаблар ва процедураларга мос равишда назорат қилиниши лозим.

8 Бошланғич хом ашё ва материаллар

8.1 Биологик хом ашё ва бошланғич материалларнинг, улардан кейинчалиқ фойдаланиш (масалан, криопротекторлар, озуқа ҳужайралари, реагентлар, озуқа муҳитлар, буферлар, зардоблар, ферментлар, цитокинлар, ўсиш омиллари) учун манбаси, келиб чиқиши ва яроқлилигини аниқ белгилаб олиш лозим. Агар зарур синовларни ўтказиш кўп вақтни олса, бошланғич материалларга бу синовларнинг натижалари олингунча ишлов беришга руҳсат берилади, аммо бу бошланғич материаллардан фойдаланиш учун, мос келмаслиги аниқланган вазиятда уларнинг бошқа серияларга таъсири эътиборга олинishi ва сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига кўра хавфлар баҳоланиши лозим бўлади. Бундай ҳолларда тайёр маҳсулотлар серияларини ишлаб чиқаришга руҳсат бериш хом ашё синовларининг қониқарли натижаларига боглиқ бўлади. Ишлаб чиқаришнинг тегишли босқичлари талаблари асосида барча бошланғич материалларини идентификацлаштириш лозим бўлади.

8.2 Хом ашё ва бошланғич материалларнинг кўпайишини хавфларини баҳолашда, уларнинг етказиб бериш занжири бўйича ўтиши вақтида хайвонлар говакли

энцефалопатияси ва латент вируслар билан боғлиқ бўлган хавфга алоҳида эътибор қаратиш зарур. Шунингдек, бевосита технологик ускуналар ёки маҳсулотлар (асептик қуйиш симуляцияси учун фойдаланиладиган озуқа муҳитлар ва маҳсулот билан контактга киришиши мумкин бўлган мойлайдиган материаллар кабилар) билан контактга кирадиган бошланғич материалларга эътибор қаратиш лозим бўлади.

8.3 Контаминацияларнинг кириш хавфи ва унинг тайёр дори препарати учун оқибатлари ишлаб чиқариш босқичига боғлиқ бўлмаслиги сабабли, маҳсулотлар ҳимояси учун назорат стратегиясини ўрнатиш, аралашмалар, буферлар ва қўшиладиган компонентлар тайёрлаш мазкур қоидаларнинг № 1 иловасининг тегишли пунктларида мавжуд бўлган тамойиллар ва амал қилинадиган кўрсатмаларга асосланиши лозим. Бошланғич материаллар сифатини текшириш учун, шунингдек, хужайралар асосида асептик шароитда ишлаб чиқариладиган, якуний босқичда стерилизация имкони бўлмаган ва микроблар қўшимча маҳсулотларини йўқотиш имкони чегараланган маҳсулотлар учун назорат тадбирлари алоҳида аҳамиятга эга. Рўйхатга олиш ҳужжатларида ёки клиник текширишлар баённомасида биоюкламани йўл қўйилган тури ва даражаси белгиланса, масалан, фармацевтик субстанциялар олиш босқичида, унда назорат қилиш стратегиясида белгиланган биоюклама даражасини тутиб туриш усуллари олдиндан кўзда тутилиши лозим.

8.4 Хом ашё ва материалларни стерилизациялаш зарурияти туғилганда, бундай стерилизациялаш, имкони мавжуд бўлса, термик усул орқали амалга оширилиши лозим. Керак бўлса, биологик материалларни инактивациялаш учун бошқа мувофиқ келувчи усуллар (жумладан, радиация ва фильтрация) дан ҳам фойдаланиш мумкин.

8.5 Бошқа тадбирларни ўтказиш талаб қилиниши мумкин, жумладан тирик тўқима ва хужайраларни етказиб беришда йўл қўйилиши мумкин бўлган биоюкламани камайтириш мақсадида ишлаб чиқаришнинг дастлабки босқичларида антибиотиклардан фойдаланиш мумкин. Имкон даражасида бундай тадбирлардан қочиш тавсия қилинади, аммо зарур ҳолларда улардан фойдаланиш асосланган бўлиши лозим, уларни технологик жараёнларда қўллашни тўхтатиш эса рўйхатга олиш досъеларида ва клиник текширишлар баённомаларида кўрсатилган бўлиши лозим.

8.6 Биологик дори воситалари учун бошланғич материаллар сифатида фойдаланиладиган одам тўқималари ва хужайралари учун қуйидаги талабларни эътиборга олиш зарур:

а) уларни олиш, донация ва текширишлар ўтказиш ЎзР норматив ҳужжатларига мувофиқ амалга оширилиши лозим. Хом ашёни етказиб берувчи ташкилотлар, ЎзР қонунчилигига мувофиқ бошқарув ҳокимияти вакиллик органлари рухсатномасига эга бўлишлари лозим. Зарур рухсатномаларнинг мавжудлиги етказиб беришни бошқариш тизимлари доирасида текширилган бўлиши лозим;

б) бошқа мамлакатлардан одам тўқималари ва хужайраларини импорт қилиш ҳолатларида, ЎзР норматив ҳужжатлари талабларига мувофиқ келадиган сифат назорати ва хавфсизлиги стандартларига риоя қилиниши лозим;

в) айрим ҳолларда биологик дори препаратлари учун бошланғич материаллар сифатида фойдаланиладиган хужайралар ва тўқималар билан ишлаш, тўқималарни олиш ва (ёки) текшириш ташкилотларида, жумладан хужайра асрий банкни қратишда, ёки бунгача бўлган бошланғич хужайра банклари ёки хужайра линияларини яратишда амалга оширилади. Бундай ҳолларда ЎзР да кўрсатилган иш босқичларига жавоб берадиган шахс

тайинланиши лозим;

г) тўқималарни олиш ва (ёки) текширишни амалга оширувчи ташкилотдаги масъул шахс тўқима ва хужайралардан фойдаланишга, уларни дори препарати ишлаб чиқарувчига етказиб берилишидан олдин рухсат беради, ундан сўнг бошлангич материалларни назорат қилиш стандарт жараёнлари қўлланилади. Тўқималарни олиш ва (ёки) текширишни амалга оширувчи ташкилот томонидан барча тўқима ва хужайралар синовларининг натижалари дори препарати ишлаб чиқарувчисига тақдим қилиниши лозим. Берилган ахборотдан материалларни мос равишда бўлиш ва сақлаш усулларини аниқлашда фойдаланилиши лозим. Зарур ҳолларда тўқима ва хужайралар, тўқималарни олиш ва (ёки) текширишни амалга оширувчи ташкилот томонидан синовлар натижалари олингунча дори препарати ишлаб чиқарувчисига етказилиши мумкин. Бу тўқималар ва хужайралар билан қарама-қарши контаминацияларнинг олдини олиш учун назоратнинг тегишли чоралари мавжудлигида бўлиши мумкин. Бундай етказиб бериш тўқималарни олиш ва (ёки) текширишни амалга оширувчи ташкилотдаги жавобгар шахс рухсати билан қилиниши мумкин;

д) одам тўқималари ва хужайраларини ишлаб чиқариш майдончасига транспортда ташиш жавобгар томонлар орасидаги келишувга мувофиқ амалга оширилиши лозим. Ишлаб чиқариш майдончаларида тегишли махсус сақлаш ва транспортда ташиш шароитларига риоя қилинганлигини тасдиқловчи ҳужжат бўлиши лозим;

е) тўқималарни олиш ва (ёки) текширишни ташкил қилишдан бошлаб, олувчига етказилишигача, бунда тўқималар ва хужайралар билан контактда бўлган материаллар ҳам қамраб олинган ҳолда, текшириб бориш талабларига риоя қилиниши лозим;

ж) масъул томонлар орасида ҳар бир томоннинг жавобгарлик доирасини аниқлаб берувчи келишув (жавобгар ва ваколатли шахсларни кўрсатган ҳолда) тузилиши лозим (масалан, ишлаб чиқарувчилар, тўқималарни олувчи ва (ёки) текширувчи ташкилотлар, хомийлар, номига рўйхатга олиш гувоҳномаси берилган шахслар билан).

8.7 Ген терапиясига нисбатан қуйидаги талабларни эътиборга олиш зарур:

а) вирус векторларидан фойдаланиш билан ишлаб чиқарилган маҳсулотлар учун бошлангич материаллар компонент ҳисобланади, улардан вирус вектори, яъни асосий вирус экин материали ёки плазмидалар олинади, улар билан ўраб боғланадиган хужайралар ва ўраб боғланадиган хужайралар линиялари учун фойдаланиладиган асосий хужайралар банки трансфикация қилинади;

б) вируслар ва вирус векторларидан ташқари, плазмидалар, вируссиз векторлар ва генетик модификацияланган микроорганизмлардан фойдаланиб, ишлаб чиқарилган маҳсулотлар учун хужайра-продуцентлар яратиш учун фойдаланиладиган компонентлар, яъни плазмидалар, бактерия-хўжайин ва рекомбинант микроорганизмларнинг асосий банки бошлангич материаллар деб ҳисобланадилар;

в) генетик модификацияланган хужайралар учун, генетик модификацияланган хужайралар олиш учун фойдаланиладиган компонентлар, яъни векторлар ишлаб чиқариш учун бошлангич материаллар, шунингдек, одам ёки ҳайвон хужайралари бошлангич материаллар ҳисобланади;

г) мазкур қоидалар тамойиллари генни кўчириш учун фойдаланиладиган вектор ёки плазмидалар ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган хужайра банклари тизимидан бошлаб қўлланилади.

8.8 Одам ва ҳайвон хужайралари озуқа хужайралари билан фойдаланиладиган

D‘Z STANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

ишлаб чиқариш жараёнларида берилган материалларни манбаларини, синовларини, транспортда ташиш ва сақлашни тегишли назорати Ўзбекистон Республикаси қонунлари талабларига мувофиқ ўтказилиши лозим.

9 Экиладиган культура ва хужайралар банки тизими

9.1 Микроорганизмлар культураларидан, хужайралар культураларидан ёки хайвонларнинг эмбрионларида, тўқималарида ва оргаиларида кўпайтириш йўли билан олинадиган биологик фармацевтик субстанцияларни ва дори препаратларини ишлаб чиқариш, кўп марта қайтадан экиш ёки генерацияларнинг аниқ миқдорлари сабабли юзага келиши мумкин бўлган хусусиятларининг номақбул ўзгаришларини олдини олиш учун вирусларнинг бош ва ишчи экиладиган культураси ва (ёки) хужайра банклари тизимига асосланиши лозим. Бундай тизим юқори технологияли дори препаратларининг барча турларига жорий қилинмаслиги мумкин.

9.2 Экиладиган культура ёки хужайра банки ва биологик фармацевтик субстанция ёки дори препарати орасидаги генерациялар миқдори (икки марта ошиш, пассажлар) рўйхатга олиш ҳужжатларидаги спецификация талаблари ёки клиник синовлар баённомаси талабларига мос келиши лозим.

9.3 Бош ва ишчи экиладиган культуралар билан бирга экиладиган культуралар ва хужайралар банки тизимини яратиш, маҳсулотларнинг ҳаётий даврини бошқаришнинг бир қисми ҳисобланиши ва тегишли шароитларда ўтказилиши лозим. Экиладиган культуралар ва хужайралар банки тизими, шунингдек, улар билан ишлайдиган ходимларнинг хавфсизлигини таъминлаш учун ишлаб чиқариш муҳити тегишли назорат остида бўлиши лозим. Экиладиган культуралар ва хужайралар банкани яратишда бир вақтнинг ўзида бошқа тирик ёки касал юқтирадиган материаллар (масалан, вируслар, хужайра линиялари ёки штаммлари) билан, бир ва айнан шу зонада ёки бир ва айнан шу ходимни ишлашига рухсат этилмайди. Фақат мазкур коидалар тамойиллари қўлланилиши мумкин бўлган, бош экиладиган культура генерацияси ва бош хужайралар банкдан олдин келадиган босқичларнинг кузатилишини таъминлайдиган тегишли ҳужжатлар қўлланилиши керак. Мазкур ҳужжатлар ишлаб чиқиш вақтида фойдаланиладиган ва маҳсулотлар хавфсизлигига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган (масалан, келиб чиқиши биологик бўлган реагентлар) бошлангич манбадан ва бош хужайра ёки бош экин банкигача, агар қўлланилса, компонентларга нисбатан бўлган ахборотни қамраб олиши лозим.

9.4 Асосий ва ишчи хужайра банклари ва экиладиган культуралар шакллантирилганидан сўнг карантин ва банклардан фойдаланишга рухсат бериш тартибларига риоя қилиниши лозим. Контаминантларга нисбатан тегишли квалификация ва синовлар ўтказилган бўлиши лозим. Уларнинг кейинги ярокчилиги маҳсулотларнинг кейинги сериялари тавсифи ва сифатининг барқарорлиги билан тасдиқланган бўлиши лозим. Экиладиган культуралар ёки хужайралар банкнинг барқарорлиги ва қайта ишлаб чиқарилиши далили ҳужжат орқали расмийлаштирилиши зарур. Ёзувлар мазмуни фикрларни баҳолашга имкон яратиши лозим.

9.5 Экиладиган культуралар ёки хужайралар банкани шундай яратиш, сақлаш ва улардан фойдаланиш зарурки, уларнинг контаминацияланиш хавфи ёки ўзгариши минимал даражада (масалан, герметик контейнерларда суяқ азотда сақлаш) бўлсин. Хар турдаги экиладиган культуралар ёки хужайралар банкани айнан битта ҳудудларда сақлаш ёки улар учун айнан битта ускуналардан фойдаланиш зарурки, уларнинг

инфекцион табиатини ҳисобга олиб, адашиш ва қарама-қарши контаминациянинг олдини олиш бўйича чоралар кўрилиши лозим.

9.6 Одатда, ҳужайралар асосидаги дори препаратлари, чегараланган миқдордаги пассажлардан олинган ҳужайра захирасидан ишлаб чиқарилади. Ҳужайраларнинг асосий ва ишчи банкларининг икки даражали тизимларидан фарқли равишда, ҳужайралар захираси асосидаги ишлаб чиқариш цикллариининг сони ўсишдан сўнг олинган алиқвот миқдори билан чегараланган ва маҳсулотларнинг бутун ҳаётий циклига тадбиқ этилмайди. Валидация баённомаси ҳужайра захираси ўзгаришини эътиборга олиши лозим.

9.7 Сақлаш учун идишлар герметик зич ёпилган ва аниқ тамғаланган бўлиши лозим; уларни мос келувчи ҳароратда сақлаш зарур. Сақланаётган идишларнинг ҳужжатлаштирилган ҳисобини олиб бориш зарур. Сақлаш ҳароратини узлуксиз рўйхатга олиш лозим, суюқ азот қурилмаларида эса унинг сатҳини назорат қилиш лозим. Сақлаш параметрларининг даражасини белгиланган чегаралардан четга чиқиши ва ҳар қандай кўзда тутилувчи тузатишлар ва огоҳлантирувчи ҳаракатлар ҳужжат билан расмийлаштирилган бўлиши лозим.

9.8 Тўлиқ йўқотишни олдини олиш учун захираларни қисмларга бўлиш ва алоҳида сақлаш тавсия этилади. Ўрнатилган жойининг назорати юқорида кўрсатилган талабларнинг бажарилишини таъминлаши лозим.

9.9 Сақлаш шароитлари ва захираларга ишлов бериш ана шу тартиблар ва параметрларга кўра аниқланиши лозим. Экиладиган культуралар ёки ҳужайралар банки омборхонасидан контейнерлар олингандан сўнг уларни қайта омборхонага қайтаришга йўл қўйилмайди.

10 Ишлаш тамойиллари

10.1 Ўзгаришларни бошқаришда белгиланган даврийлик билан таъсирлар, шу жумладан кумулятив таъсирлар, тайёр дори воситасининг сифати, хавфсизлиги ва самарадорлигига таъсир этувчи ўзгаришлар (масалан, ишлаб чиқариш жараёнларида) кўриб чиқилиши зарур.

10.2 Дори воситаси сифатига таъсир кўрсатувчи муҳим жараён (технологик) ёки бошқа бошланғич кўрсаткичлар аниқланиши, валидация қилиниши, ҳужжатлаштирилиши ва белгиланган талабларга мос равишда олиб борилиши лозим.

10.3 Ишлаб чиқариш зоналарига хом ашё ва материаллар келиб тушишини назорат қилиш стратегияси сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига асосланиши лозим. Асептик жараёнлар учун тоза ёки тоза ва ажратилган ҳудудга олиб кириладиган иссиққа чидамли хом ашё ва материаллар, иложи борица, ўртасидаги автоклав ёки қуруқ иссиқ шкаф орқали киритилиши керак. Иссиққа чидамсиз хом ашё ва материаллар, сатҳига самарали санитар ишлов бериш жараёнлари амалга оширилиб, тўсиқли эшиклари бор ҳаво шлюзлари орқали олиб кирилиши зарур. Буюм ва материаллар стерилизацияси бошқа жойда ўтказилишига, улардаги ўрамлар сони тоза ҳудудга ўтиш учун зарур босқичларни ўтганлигига тўғри келувчи сонга тўғри келган ҳолатда рухсат берилади ва юзаларига санитар ишлов бериш йўли билан эҳтиёткорлик чораларига риоя қилинган ҳолда ҳаво шлюзи орқали унга киритилади.

ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

10.4 Кўзда тутилаётган мақсадларда фойдаланиш учун озуқа муҳитларнинг ўстирувчи хусусиятлари тасдиқланган бўлиши лозим. Озуқа муҳитлар имкониятга кўра жойида стерилизация қилиниши зарур. Газлар, озуқа муҳитлар, кислота ёки ишқорлар, кўпикларни босувчиларни ферментерларга режали узатишда имкон борича узатиш линиясига ўрнатилган, стерилизация қилувчи филтёрлардан фойдаланиш тавсия қилинади.

10.5 Ферментерлар ва бошқа идишларга модда ёки культураларни қўшиш, шунингдек, улардан намуналар олишни, контаминациянинг олдини олиш учун синчковлик билан назорат қилинадиган шароитларда ўтказиш зарур. Қўшимчалар қўшиш ёки намуналарни олишда идишларнинг ўзаро тўғри уланганлигини назорат қилиш керак.

10.6 Агар бу зарур бўлса, айрим ишлаб чиқариш жараёнларини (масалан, ферментация) доимий назоратини амалга ошириб, олинган назорат натижаларини ишлаб чиқариш сериялари бўйича ёзиб бориш лозим. Ишлаб чиқаришда узлуксиз ўстириш усулидан фойдаланиш билан бирга, бундай ишлаб чиқариш усулини танлаш натижасида лозим бўлган сифат назоратининг махсус талабларига риоя қилиши зарур.

10.7 Маҳсулотларни центрифугалаш ва аралаштириш жараёнларида аэрозоллар ҳосил бўлиши мумкин, шунинг учун қарама-қарши контаминациянинг олдини олиш мақсадида бундай жараёнларни ажратилган ҳудудларда ўтказиш лозим.

10.8 Тирик микроорганизмлар тасодифан чиқиб кетса, хавфсизликнинг шошилинич чораларини кўриш зарур. Микроорганизмларнинг ҳар бир тури ёки гуруҳи учун деконтаминация бўйича махсус чора-тадбирлар кўзда тутилиши лозим. Бир турдаги бактерияларнинг ҳар хил штаммлари ёки жуда ўхшаш вируслардан фойдаланилса ва уларда деконтаминацияга мувофиқ келувчи агентга (агентларга) чидамлилигида сезиларли фарқлар бўлмаса, ушбу жараённи фақат улардан бирига валидация қилиниши мумкин.

10.9 Агарда ишлаб чиқариш ва назорат учун фойдаланиладиган материаллар, жумладан, қоғоз ҳужжатлар аниқ контаминацияланган бўлса, масалан, суюқликлар, аэрозоллар ёки потенциал хавфли микроорганизмлар тўкилган бўлса, унда улар мувофиқ равишда дезинфекцияланиши ёки маълумот бошқа усуллар билан жўнатилиши лозим.

10.10 Ишлаб чиқариш пайтида вирусларни инактивация қилиш ёки йўқотишда ишлов берилган маҳсулотларни ишлов берилмаган маҳсулотлар томонидан такрор контаминацияланишига қарши чораларни кўриш зарур.

10.11 Реагентларни қўшиш ёрдамида инактивацияланадиган маҳсулотлар (масалан, вакциналар ишлаб чиқариш жараёнидаги микроорганизмлар) учун жараён тирик микроорганизмларнинг тўлиқ инактивациясини кафолатлаши лозим. Культуралар ва инактивация қилувчи агент синчковлик билан аралаштирилганидан сўнг культура билан мулоқотда бўлган, маҳсулот билан мулоқотда бўлувчи ҳамма юзалари ҳисобга олиниши лозим.

10.12 Хроматографик усулларни қўллашда турли хил ускуналардан фойдаланилади. Сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари сорбентлар, колонка корпуслари ва бошқа ускуналарнинг назорати стратегиясини ишлаб чиқишда, кампаниялар тўғрисида ёки ишлаб чиқариш муҳитида, маҳсулотларнинг бир қанча турларини ишлаб чиқариш учун улардан

фойдаланишда мўлжалланган. Ҳар хил технологик босқичларда бир хил сорбентлардан фойдаланиш тавсия қилинмайди. Иш шартлари, қайта тикланиш усуллари, колонкаларнинг хизмат қилиш муддати ва уларни стерилизациялаш ёки дезинфекциялаш усулларининг мақбуллик мезонлари белгиланиши зарур.

10.13 Нурланган ускуналар ва материаллардан фойдаланиш бўйича қўшимча йўриқномалар мазкур Қоидалардаги №12 иловада баён қилинган.

10.14 Контейнерлар тўлдирилгандан кейин, уларнинг бутунлиги ва зич ёпилганлиги қафолатланган тизим мавжуд бўлиши ва агарда маҳсулот ёки оралик маҳсулот алоҳида хавфни намоён этган ҳолларда, ҳар қандай оқиб чиқиб кетиш ёки бехосдан тўкиб юбориш ва тўкилиш ҳолатида қўлланиладиган тадбирлар кўзда тутилиши лозим. Қуйиш ва қадоклаш жараёнлари учун белгиланган чегараларда (масалан, вақт ва (ёки) ҳарорат) маҳсулот сақланишини таъминлайдиган шароитларга риоя қилиш бўйича тартиблар мавжуд бўлиши зарур.

10.15 Биологик агентлар сақланадиган контейнерлар билан ишлаш (масалан, ампулалар, флаконлар) шундай тарзда олиб борилиши лозимки, бунда уни бошқа дори препаратлари билан контаминацияланиши ёки ишлаб чиқаришда ёки атроф муҳитга тирик агентларнинг тушишини олди олиниши керак. Мазкур хавфлар бошқарувига нисбатан қарорларни қабул қилиш учун бундай организмларнинг яшовчанлиги ва уларнинг биологик таснифига (патогенлик гуруҳига) эътибор бериш лозим бўлади.

10.16 Қадокларга ёрликларни тайёрлаш, тамғалаш, сақлаш ва ёпиштиришга, шунингдек, бирламчи ва иккиламчи ўрамларга пациент-специфик маҳсулотлар ёки ген муҳандислик усулларида фойдаланилганлиги ҳақида мижозлар учун махсус ахборотлар ёпиштирилишига алоҳида эътибор қаратиш лозим. Агарда юқори технологик дори препаратлари аутологик қўллаш учун мўлжалланган бўлса, ёрликда мижознинг ноёб белгиси кўрсатилиши ва “фақат аутологик қўллаш учун” деган ёзуви бўлиши зарур. Агар ташқи ўрами йўқ бўлса, мазкур маълумот бирламчи ўрамда кўрсатилиши керак.

10.17 Сақлашда жуда паст ҳароратлар қўлланилганда ёрликнинг ушбу ҳароратларига чидамлилиги тасдиқланган бўлиши лозим.

10.18 Маҳсулот сифатига дахлдор бўлган донор (одам ёки ҳайвон) соғлиги ҳолати ҳақидаги маълумот, маҳсулот сотиб олинганидан сўнггина маълум бўлса, уни баҳолаш жараёнларида эътиборга олиниши лозим.

11 Сифат назорати

11.1 Бошқа дори препаратларига нисбатан, биологик фармацевтик субстанция ва дори препаратларини ишлаб чиқариш жараёнида назорат қилиш уларнинг сифат тургунлигини таъминлашда жуда муҳим ҳисобланади. Жараёнларро назорат, тайёр маҳсулот ишлаб чиқаришнинг тегишли босқичларида, унинг сифати учун муҳим ҳисобланувчи шароитларни назорат қилиш мақсадида амалга оширилиши керак.

11.2 Агарда оралик маҳсулотлар узоқ муддатли бўлганда (кўп ҳолларда ёки кўпроқ) сақланадиган бўлса, ишлаб чиқариш жараёнида (қўшимча) ёки юқори

D'Z STANDART AGENTLARI
 D'Z STANDART TASHKILMISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

муддатли оралик маҳсулотлардан тайёрланган тайёр маҳсулотларнинг сериялари барқарорлигини текширишнинг жорий дастурига киритилишини кўриб чиқиш зарур.

11.3 Агарда бу қайд этиш ҳужжатларида рухсат этилган бўлса, чекланган миқдорларда бўладиган ҳужайраларнинг маълум бир турлари учун (масалан, юқори технологияли дори препаратлари ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган аутологик ҳужайралар), синовлар ўтказиш ва назорат намуналарини сақлаш тартиби ўзгартирилиши мумкинлиги ҳужжат орқали расмийлаштирилади.

11.4 Юқори технологияли ҳужайрали дори воситаларида, бактерия ва замбуруғлар контаминацияси йўқлигини исбот қилиш, шунингдек, махсус ундириш шароитларини талаб қилувчи организмларни топиш учун (агар қўллаш мумкин бўлса) стерилликка текшириш тестини, антибиотиклардан ҳоли ҳужайра культуралари ёки ҳужайра банкларини ўтказиши лозим.

11.5 Яроқлилиқ муддати қисқа биологик дори препаратлари ишлаб чиқариш учун тегишли назорат стратегияси амалга оширилиши зарур, мазкур иловада белгилаб берилганидек, 14 кунгача бўлган муддатда, улар учун тайёр маҳсулотнинг барча партияларининг сифат синовларини ўтказиш тугашидан олдин серияни ишлаб чиқариш талаб қилинади (масалан, стерилликни текшириш). Бундай назорат дори препаратининг хоссалари ва ишлаб чиқариш жараёнини чуқур англаган ҳолда ташкил этилиши ҳамда бошланғич хом ашё ва материалларнинг назорати ва тавсифли хусусиятларини ҳисобга олиши лозим. Ишлаб чиқаришнинг барча жараёнлари, жумладан ишлаб чиқариш ва аналитик маълумотларни баҳолашда қатнашувчи алоҳида ишчиларнинг мажбуриятлари аниқ ва тўлиқ ёзилиши зарур. Сифатни таъминловчи тизимнинг самарадорлигини баҳолашни узлуксизлигини амалга ошириш, жумладан йўналишларни баҳолашга имкон берувчи қайдларни олиб бориш керак. Агар тайёр дори воситаси яроқлилиқ муддатининг қисқалиги ҳисобига синовларни ўтказишнинг имкони бўлмаса, серияларнинг мувофиқлигини тасдиқловчи дастлабки текширувларни ўтказишга имкон бериб, тегишли натижаларни олишнинг альтернатив усуллари (масалан, тезкор микробиологик усуллар) олдиндан кўзда тутилиши лозим. Мувофиқликни тасдиқлаш ва серияларни ишлаб чиқариш жараёни икки ва ундан кўпроқ босқичда ўтказилиши мумкин:

а) жавобгар шахс(лар) томонидан, ишлаб чиқариш шароитлари, стандарт жараёнлардан барча четланишлар ва ваколатли шахс томонидан маҳсулот бирламчи серияларини ишлаб чиқаришга рухсат бериш учун мавжуд бўлган таҳлил натижаларини қамраб олувчи, серияни ишлаб чиқариш ва ишлаб чиқариш муҳитлари мониторинги натижалари қайдномаларини баҳолаш;

б) ваколатли шахс томонидан, серияларнинг белгиланган талабларга мувофиқлигини сўнгги марта тасдиқлаш учун якуний таҳлилий синовлар натижалари ва бошқа олиш мумкин бўлган ахборотларни баҳолаш.

11.6 Спецификациялар чегарасидан чиққан синов натижалари олинган ҳолатда, зарур тадбирларни белгиловчи ҳатти-ҳаракат кўзда тутилган бўлиши зарур (жумладан, тиббий ходимлар билан биргаликдаги ҳаракат). Бундай стандарт талабларга мувофиқ ҳудудчи тўғирловчи текширилиши, қайталанишини олдини олишга йўналтирилган мувофиқ ҳудудчи тўғирловчи ва огоҳлантирувчи ҳаракатлар амалга оширилиши ва ҳужжатда қайд этилиши лозим.

12 МАҲСУЛОТЛАРНИНГ АЛОҲИДА ТУРЛАРИ**БЎЙИЧА МАХСУС ҚЎЛЛАНМА****12.1 Ҳайвонлардан олинадиган дори воситалари**

12.1.1 Мазкур қўлланма ҳайвонлардан, жумладан, қушхонага ўхшаган корхоналардан олинадиган материалларга нисбатан қўлланилади. Етказиб бериш тизими кенг ва мураккаб эканлиги сабабли сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига асосланган назорат воситаларини қўллаш зарур. Бунда норматив ҳужжатлар талаблари билан бирга, маълум бир босқичларда мувофиқ синовларни ўтказишни ҳисобга олиш зарур. Етказиб бериш тизими ҳар бир қатнашчисининг вазифаси аниқ кўрсатилган, жумладан, етказиб бериш тизимининг схемалари етарли даражада батафсил ёзилганлигини кузатиб борилишини таъминлайдиган тегишли ҳужжатлар олиб борилиши лозим.

12.1.2 Одам учун хавфли бўлган ҳайвонлар касалликларининг мониторинг дастурлари мавжуд бўлиши зарур (ветеринар текшируви). Хавф омилларини баҳолашда, давлат ҳудудида касалликнинг тарқалишига оид манбалар ишончлилигига эътибор берса арзийдиган хабарлар, жумладан, ҳайвонларнинг соғломлик ҳолати текширилганлиги тўғрисидаги маълумот ва давлат ҳамда маҳаллий даражалардаги назорат дастури(лари), шу билан бирга, ҳайвонлар олинадиган манбаларни назорат қилиш тадбирлари (масалан, моллар учун фермалар ёки молхоналар) ва қушхонага ҳайвонларни ташиш вақтидаги назорат ҳақидаги ахборотлар эътиборга олиниши лозим. Жаҳонда, ҳайвонлар касалланиши мониторингини амалга оширувчи ташкилотлардан бири Халқаро эпизоотик бюро ҳисобланади.

12.1.3 Ҳайвонлар тўқималарини етказиб берувчи қушхоналар ЎзР норматив ҳужжатларида белгиланган талабларга мос келиши зарур. Ваколатли органдан, ЎзР ва ЎзРга хом ашё импорт қиладиган бошқа мамлакатларнинг норматив ҳужжатларида белгиланган, ем-хашакнинг хавфсизлиги ва сифати талабларига риоя қилинганлигини тасдиқловчи маълумотларни эътиборга олиш керак.

12.1.4 Қушхона каби корхоналарда хом ашё ва материаллар назорати бўйича тадбирлар, назорат ва барқарорлик, материалларнинг кузатуви, ходимларнинг касб маҳорати даражаси қониқарлилигини таъминлаш учун сифат бошқаруви тизимининг маълум бир қисмларини қамраб олиши лозим.

12.1.5 Бошланғич материаллар ва хом ашёлар сифатига таъсир кўрсатувчи аралашувларнинг олдини олишни таъминлайдиган, ёки энг камида, материаллар ва хом ашёларни ишлаб чиқариш ёки етказиб бериш занжирлари бўйича ўтказилган шундай тадбирлар тўғрисида маълумот берилиши назарда тутилиши лозим. Мазкур тадбирлар материаллар ёки хом ашёларнинг бирламчи йиғиш жойини ўзгартирилиши, сақлаш жойигача қисман ва тўлиқ тозалашни ўтказиш, тўплаш, жойлаш ва воситачиларда бўлишига нисбатан ўтказилиши лозим. Маҳсулотларнинг кузатувини таъминлайдиган, жумладан, ҳар қандай бузилишлар ва улар билан боғлиқ бўлган текширувлар ва тизим чегарасида кўрилган чораларни аниқ қайд этилишини амалга ошириш зарур.

**U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

12.1.6 Ишлаб чиқаришнинг турли босқичларида хом ашё ва материаллар назорати талабларига риоя қилинганлигини тасдиқловчи, хом ашё ва материалларни етказиб берувчиларнинг назорат қилиш талабларига риоя қилишни таъминлайдиган доимий баҳолашни ўтказиш зарур. Ишлаб чиқарувчи, ҳодисаларнинг аҳамиятига мувофиқ ҳолда синчковлик билан текширилганлиги ҳақидаги тўлиқ ҳужжатларга эга бўлиши лозим. Тўғирловчи ва огоҳлантирувчи ҳаракатларни самарали ўтказилишини таъминлайдиган тизимлар мавжуд бўлиши лозим.

12.1.7 Ксеноген ҳужайрали дори воситалари ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган ҳужайра, тўқима ва аъзолар бошқа ҳайвонлар билан алоқада бўлмаган шароитларда, фақатгина ушбу мақсадлар учун махсус етиштириладиган ва тутқунликда сақланадиган ҳайвонлардангина олинishi керак. Ҳеч қачон ёввойи ҳайвонлар ёки қушхонадаги ҳайвонларнинг ҳужайра, тўқима ва аъзоларидан фойдаланишга йўл қўйилмайди. Шунингдек, асосчи-ҳайвонларнинг (бегона генни ташувчи тирик организм) тўқималаридан фойдаланишга рухсат берилмайди. Ҳайвонларнинг соғломлик ҳолатини кузатиб бориш ва бу тўғрисида ҳужжатлар юритиш зарур.

12.1.8 Ксеноген ҳужайралар билан даволаниш ва ксеноген дори воситаларининг муомаласида, ҳайвонлар ҳужайраларини етказиб бериш ва синовдан ўтказишга доир ЎЗР норматив ҳужжатлари талабларига риоя қилиниши лозим.

12.2 Аллергенларнинг дори воситалари

12.2.1 Бошланғич материаллар табиий манбалардан олинган ёки рекомбинант ДНК технологиясидан фойдаланиб ишлаб чиқарилган бўлиши мумкин.

12.2.2 Бошланғич материалларни етказиб бериш мувофиқлигини кафолатлаш учун уларнинг керак бўлган тафсилотларини қамраб олган таърифи, хусусан, умум қабул қилинган ва илмий номи, келиб чиқиши, табиати, контаминантларнинг миқдор чегаралари, бундай материалларни олиш усули мавжуд бўлиши лозим. Ҳайвонлардан олинадиган материаллар соғлом ҳайвонлардан олинishi зарур. Аллергенлар экстракцияси учун фойдаланиладиган колониялар (масалан, каналар, ҳайвонлар) учун биологик хавфсизликни таъминловчи, назорат қилишнинг мувофиқ келувчи тизими мавжуд бўлиши керак. Аллергенларнинг дори воситалари, уларнинг сифатини таъминлайдиган тегишли шароитларда сақланиши лозим.

12.2.3 Дастлабки қайта ишлаш, экстрактлаш, филтрлаш, диализ қилиш, концентрлаш ёки лиофилизатлашни қамраб олган технологик жараён босқичлари батафсил тавсифланиши ва валидация қилинган бўлиши лозим.

12.2.4 Модификация қилинган аллергия экстрактларининг (масалан, аллергиялар, конъюгатлар) модификациялаш жараёнлари тегишли ҳужжатларда тавсифланган бўлиши зарур. Технологик жараёндаги оралик маҳсулотлар идентификатлаштирилган ва назорат қилинган бўлиши лозим.

12.2.5 Аллерген экстрактларининг аралашмалари битта манбадан олинган, бошланғич материалларнинг алоҳида экстрактларидан бўлиши зарур. Ҳар бир алоҳида экстракт алоҳида фармацевтик субстанция сифатида тавсифланиши лозим.

ЎЗБЕКИСТОН АСОСИЙ
 СТАНДАРТИ
 DAVLAT NIZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH VA
 BOSHQARMASI

12.3 Ҳайвонларнинг иммун зардобидан тайёрланган дори воситалари

12.3.1 Ишлаб чиқарувчи, биологик келиб чиқишга эга бўлган антигенларнинг сифатини кафолатлаш, барқарорлигини таъминлаш ва кўшимча агентларнинг йўқлигини назорат қилишга алоҳида эътибор қаратиши лозим. Ҳайвонларнинг иммунизацияси учун қўлланиладиган материалларни (масалан, антигенлар, гаптен-ташувчилар, адъювантлар, мустақкамловчи агентлардан фойдаланиш ва киритиш) тайёрлаш ва бевосита иммунизация қилиш олдидан бундай материалларни сақлаш ҳужжатлар билан расмийлаштирилган жараёнларга мувофиқ олиб борилиши керак.

12.3.2 Иммунизация қилиш жараёнлари, қонни текшириш ва қонни танлаб олиш рўйхатга олиш ҳужжатларига мувофиқ ўтказилиши лозим.

12.3.3 Антителоларнинг субфрагментларидан тайёрланган дори воситалари (масалан, Fab ва $F(ab')_2$ антигеннинг боғловчи қисмлари) ва ҳар қандай кейинги модификациялар валидация қилинган ва тасдиқланган кўрсаткичларга мувофиқ келиши керак. Агарда, ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ферментлар, бир қанча компонентлардан иборат бўлса, уларнинг барқарорлиги таъминланиши зарур.

12.4 Вакциналар

12.4.1 Қушларнинг эмбрионларидан фойдаланилганда, уларни олиш учун фойдаланиладиган барча галаларнинг соғлом бўлиши таъминланиши лозим (маҳсус патогенлардан холи галалар ва соғлом галалар учун).

12.4.2 Оралиқ маҳсулотларни сақлаш учун фойдаланиладиган контейнерларнинг бутунлиги ва уларда сақлаш муддати валидация қилинган бўлиши зарур.

12.4.3 Тирик биологик агентлар сақланадиган ҳудудларда, инактивация қилинган дори воситалари мавжуд бўлган идишларни очиш ва улардан намуналар олиш тақиқланади.

12.4.4 Оралиқ ёки тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш жараёнида фаол компонентлар, адъювантлар ва ёрдамчи моддаларни қўшишнинг кетма-кетлиги технологик йўриқномаларга мувофиқ келиши лозим.

12.4.5 Ишлаб чиқариш ва текшириш учун биологик хавф-хатарнинг энг юқори даражаси берилган микроорганизмлардан (масалан, пандемик штаммлар) фойдаланилган ҳолда, изоляция қилишнинг зарурий чоралари таъминланиши керак. Эслатиб ўтилган тадбирларни ўтказишда, ижро ҳоқимиятининг тегишли вакиллик органларидан ҳужжат орқали тасдиқланган рухсатнома олинishi лозим. Ушбу ҳужжатлар мавжуд бўлиши ва текшириш учун осон бўлиши зарур.

12.5 Рекомбинант маҳсулотлар

12.5.1 Маълум бир чегарада рухсат берилган кўшимчаларни тутувчи дори воситаси хусусиятларининг доимийлигини таъминлаш учун ҳужайралар ўсиши, оқсиллар экспрессияси ва тозалаш технологик жараёнларнинг валидация қилинган шароитларига риоя қилиниши лозим. Ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ҳужайраларнинг муайян турларида вирус контаминацияси йўқлигини таъминлаш учун кўшимча чоралар талаб

қилиниши мумкин. Кўпайтиришда хужайраларни кўп марталаб йиғиб олиш кўзда тутилган дори воситалари учун унинг давомийлиги тасдиқланган чегараларда бўлиши лозим.

12.5.2 Манбаси хўжайин хужайраси ҳисобланувчи номақбул маҳсулотлар, хусусан, оксиллар, нуклеин кислоталар, углеводлар, вируслар ва бошқа қўшимчалардан тозалаш жараёнлари муайян валидация қилинган чегаралар доирасида ўтказилиши лозим.

12.6 Моноклонал антителолардан тайёрланган дори воситалари

12.6.1 Моноклонал антителолар сичқон ёки одам гибридмаларидан ёки рекомбинант ДНК технологияси ёрдамида ишлаб чиқарилиши мумкин. Дори воситаси хавфсизлиги ва сифатини таъминлашда гибридмалар ва (ёки) хужайралар линияларини яратиш учун фойдаланиладиган бошланғич хужайралар (жумладан, озиклантирувчи хужайралар, улардан фойдаланилган бўлса) ва материалларга нисбатан тегишли назорат тадбирлари ўтказилиши керак. Мазкур тадбирлар тасдиқланган чегараларда ўтказилишига ишонч ҳосил қилиш лозим. Дори воситаларида вируслар йўқлигига тасдиқ бўлишига алоҳида эътибор қаратиш зарур. Бир хил технологик асосда ишлаб чиқарилган дори воситаларининг яроқчилигини тасдиқлаш учун, улардан биттасини текшириб олинган маълумотлардан фойдаланиш мумкин.

12.6.2 Ишлаб чиқариш жараёнининг оралиқ ва охириги босқичларидаги мезонлар назорат қилинаётганлиги ва тасдиқланган чегаралар ичида эканлиги бўйича текширув ўтказилиши зарур.

12.6.3 Антителоларнинг субфрагментларини (масалан, Fab, F(ab')₂, scF v) ва ҳар қандай бошқа модификацияларни (масалан, радиофаол тамгаларни жорий этиш, конъюгациялар, кимёвий бирикмаларни киритиш) тайёрлаш учун ишлаб чиқариш шароитлари валидация қилинган кўрсаткичларга мувофиқ келиши керак.

12.7 Трансген ҳайвонларнинг дори воситалари

12.7.1 Трансген манбадан олинган бошланғич материалнинг ўзгармаслигини таъминлаш, стандарт нотрансген биотехнологик манбалардан фойдаланилгандан кўра кўпроқ муаммоли ҳисобланади. Шундай экан, дори воситасининг сериядан сериягача барча хусусиятларини ўзгармаслигини тасдиқлаш учун юқори талабларга риоя қилиниши лозим.

12.7.2 Биологик дори воситаларини ишлаб чиқариш учун ҳайвонларнинг ҳар хил турларини ишлатиш, шу билан бирга, биологик суюқликларни (масалан, сут) олиш ва тозалашни амалга ошириш керак бўлади. Ҳайвонлар аниқ ва ягона кўринишда тамгаланган бўлиши ва бирламчи идентификацияланган тамга йўқотилган ҳолатда қўшимча чоралар кўзда тутилган бўлиши лозим.

12.7.3 Ҳайвонларни сақлаш ва боқиш шароитлари, уларни патоген агентлар ва зоонозалар билан, имконияти борича кам алоқада бўлишини таъминлаши зарур. Атроф муҳитни ҳимоя қилишнинг мувофиқ келувчи чоралари ишлаб чиқилган бўлиши керак. Ҳайвонлар соғломлигини кузатиб бориш дастури ишлаб чиқилган ва хужайраларда тегишли қайдлар олиб борилган бўлиши лозим. Шунингдек, жароҳатнинг олди олинган ҳолисалар

текширилган бўлиши ва уларни ҳайвондан кейинчалик фойдаланиш имконияти ва олдин олинган маҳсулотлар сериясига таъсири аниқланган бўлиши зарур. Ҳайвонларни даволаш учун қўлланиладиган ҳар қандай дори воситалари, ишлаб чиқариладиган дори воситаларига контаминация қилмаслигига ишонч ҳосил қилиш зарур.

12.7.4 Насл бошловчиси бўлган ҳайвон-асосчидан бошлаб ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган ҳайвонларгача бўлган ҳужжатлар мавжуд бўлиши керак. Ҳайвонларнинг турли хил трансген линияларидан олинган материалларни аралаштириш тақиқланади, чунки улар турли хил ҳайвон-асосчилардан келиб чиққан бўлади.

12.7.5 Материалларни олиш амалга ошириладиган шароитлар, рўйхатга олиш ҳужжатидаги меъёрлар ва клиник текширувлар баённомасига мос келиши лозим. Материал олиш жадвали ва ҳайвонларни дори воситасини ишлаб чиқариш жараёнидан чиқариб ташлаш шароитлари, мувофиқликнинг тасдиқланган жараёнлари ва мезонларига мос келиши зарур.

12.8 Трансген ўсимликларнинг дори воситалари

12.8.1 Трансген манбадан олинган бошланғич материалнинг ўзгармаслигини таъминлаш, стандарт нотрансген биотехнологик манбалардан фойдаланилганидан кўра кўпроқ муаммоли ҳисобланади. Шундай экан, дори воситасининг сериядан сериягача барча хусусиятларининг ўзгармаслигини тасдиқлаш учун юқори талабларга риоя қилиниши лозим.

12.8.2 Ўсимликдан келиб чиққан ёт материаллар ва тегишли ёт омиллар билан асосий ва ишчи трансген банкларнинг контаминациясини олдини олиш учун умумий дастурда кўрсатилган (мазкур илованинг 12.7.3-11.6 бандлари) олдинги ёки кейинги тадбирлардан сўнг қўшимча чоралар кўриш зарур бўлиб қолади. Ген барқарорлигини назорат қилиш белгиланган миқдордаги генерациялар давомида ўтказилиши лозим.

12.8.3 Ўсимликларнинг турли хил экинларидан ўзгармас ҳосил йиғилишини таъминлаш учун ўсимликлар аниқ ва ягона тамгага эга бўлиши ва уларнинг асосий хусусиятлари кўрсатилган бўлиши зарур. Хусусан, ўсимликларнинг соғломлик ҳолати, етиштириш даври давомида белгиланган даврийликда назорат қилиниши керак.

12.8.4 Экинларни ҳимоя қилиш учун эҳтиёткорлик чоралари белгиланган бўлиши лозим. Иложи борича, уларни микробиологик агентлар билан контаминацияланиши ва бошқа турдаги ўсимликлар билан қарама-қарши контаминация бўлишини энг кичик миқдорга етказиш зарур. Пестицидлар ва ўғитлар каби материаллар билан дори воситаларининг контаминацияланишини олдини олиш учун чоралар кўрилган бўлиши лозим. Ҳужжатларда тегишли ёзувларни киритган ҳолда мониторинг дастури ишлаб чиқилган бўлиши, шунингдек, ҳар қандай нохуш ҳодисалар текшириб борилиши ва уларнинг ишлаб чиқариш жараёнида экинлардан кейинчалик фойдаланиш имкониятига бўладиган таъсирини аниқлаш зарур.

12.8.5 Ўсимликларни ишлаб чиқариш жараёнидан чиқариб ташлаш мумкин бўлган ҳолатларни аниқловчи шартлар аниқ тавсифланиши лозим. Маҳсулотларни тозалаш жараёнига халақит бериши мумкин бўлган материаллар (масалан, асосий оқсиллар)

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

мақбуллик чегаралари ўрнатилиши зарур. Натижалар белгиланган меъёрлар чегарасида эканлиги тасдиқланиши керак.

12.8.6 Дори воситасининг сифат хусусиятларига, шунингдек, рекомбинант оксилнинг ишлаб чиқариш маҳсулига, экиш вақтидан бошлаб, ўстириш мобайнида ва йиғиш маҳалигача ва йиғиштирилган материалларни оралиқ сақлашигача таъсир кўрсатиши мумкин бўлган атроф муҳит шароитлари (харорат, ёмғир) қайд қилиниши лозим. Кўрсатилган ҳужжатларни расмийлаштиришда, ўсимликларни ўстириш ва йиғиш масалалари тартибга солинган Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатлари талабларига риоя қилиниши лозим.

12.9 Ген терапияси дори воситалари

12.9.1 Ген терапияси дори воситаларининг бир қанча турлари мавжуд бўлиб (рекомбинант нуклеин кислоталар ёки генетик модификацияланган микроорганизм(лар) ёки вирус(лар) кетма-кетлигини сақловчи ва генетик модификацияланган ҳужайраларни сақловчи ген терапияси дори воситалари), улар мазкур Илованинг 12.9.1-12.9.13 бандларида қамраб олинган. Ген терапиясининг ҳужайралар асосидаги дори воситалари учун мазкур Илованинг 12.10.1-12.10.8 бандларида баён қилинган айрим низомлар қўлланиши мумкин.

12.9.2 Ген терапияси дори воситаларини ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган ҳужайралар ёки одамлардан (аутологик ёки аллоген) ёки ҳайвонлардан (ксеноген) олинганлиги натижасида, қўшимча омиллар билан уларнинг контаминацияланиш хавфи юқори эканлиги мавжуд. Касал юктирган донорлардан олинган аутологик материалларни ажратиш учун алоҳида тадбирлар кўзда тутилиши лозим. Бундай бошланғич материаллар, шунингдек, криопротекторлар, озуқа муҳитлари, ҳужайра ва векторлар учун назорат ва синов тадбирларининг ишончлилиги сифат учун хавфни бошқариш тамойилларига асосланиши ва рўйхатга олиш ҳужжатига мос келиши лозим. Вирус векторларини ишлаб чиқариш учун яратилган ҳужайра линиялари ва назорат қилиш ҳамда синов тадбирларини ўтказиш ҳам сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига асосланиши керак. Зарур ҳолларда, вирусларнинг экилган культуралари ва ҳужайраларнинг банк тизимларидан фойдаланиш мумкин.

12.9.3 Қўшимчалар, ёт омиллар миқдори ва қарама-қарши контаминацияга ирсий материал табиати, вектор (вирусли ёки вируссиз) ва ҳужайра тури каби омиллар таъсир кўрсатади, бу хавфни энг кичик даражага туширишнинг умумий стратегиясини ишлаб чиқишда ҳисобга олиниши лозим. Мазкур стратегия асосида технологик жараён ишлаб чиқилиши, ишлаб чиқариш, омборхона бинолари ва ускуналар лойиҳалаштирилиши, тозалаш ва деконтаминациялаш, шунингдек, қадоқлаш, ёрлиқлаш ва сотиш жараёнлари ишлаб чиқилган бўлиши зарур.

12.9.4 Ген терапияси дори воситаларини ишлаб чиқариш ва синовдан ўтказиш тайёр дори воситалари хавфсизлиги ва сифатининг махсус масалаларини ҳамда беморлар ва ходимлар хавфсизлиги масалаларини ечишни талаб қилади. Ходимлар, атроф-муҳит ва беморлар хавфсизлигини таъминлаш учун хавфни бошқаришга асосланган ёндошишни қўллаш, шунингдек, биологик хавфсизликнинг белгиланган даражасига мувофиқ назорат

DAVLAT STANDART AGENTLARI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NIZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

чоралари кўрилиши лозим. Хавфсизликни таъминлаш бўйича чоралар Ўзбекистон Республикаси норматив ҳужжатлари талабларига мос келиши керак.

12.9.5 Ходимларнинг ҳаракатланиши (сифатни назорат қилувчи ва хизмат кўрсатувчи ходимлар билан бирга) ва материаллар оқими, жумладан, сақланадиган ва синов қилинадиган материаллар (масалан, бошланғич материаллар, ишлаб чиқаришнинг ички назорати учун намуналар, тайёр дори воситаси ва ишлаб чиқариш атроф-муҳити намуналари) сифат учун хавфларни бошқариш тамойиллари асосида ташкиллаштирилиши лозим. Бунда имкон борида бир йўналишли оқимлардан фойдаланилади. Турли хил ирсий модификацияланган организмлар сақловчи ҳудудлар ва ирсий модификацияланмаган организмлар сақланадиган ҳудудлар ўртасидаги ҳаракатланиш эътиборга олинishi зарур.

12.9.6 Хоналар ва ускуналарни лойиҳалаштиришда барча бўлиши мумкин бўлган, дори воситаси ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган деконтаминациялар ёки организмлардан тозалаш учун талаб қилинадиган махсус жараёнлар эътиборга олинishi лозим. Ишлаб чиқариш муҳити ҳолатининг мониторинг дастури, агар бу мумкин бўлса, кўпайтирилиши амалга оширилган, махсус микроорганизмлар мавжудлигини аниқлаш усуллари билан тўлдирилган бўлиши зарур.

12.9.7 Репликацияси чегараланган вирус векторларидан фойдаланилганида, ёввойи турдаги вируслар тушишининг олдини олиш чоралари кўрилиши лозим, чунки бу репликацияга қодир рекомбинант векторларни вужудга келтириши мумкин.

12.9.8 Тирик микроорганизмлар тасодифий ташқарига чиққан ҳолатда авария тадбирлари режаси кўзда тутилган бўлиши лозим. Режа микроорганизмларни чегаралаш, операторлар ҳимояси, тозалаш, деконтаминациялаш ва фойдаланиш хавфсизлигини қайтадан тиклаш бўйича усуллар тавсифи ва жараёнларини қамраб олган бўлиши зарур. Ташқарига чиққан микроорганизмларни бевосита яқинликда жойлашган дори воситаларига ва ушбу ҳудудларда жойлашган ҳар қандай бошқа дори воситаларига таъсири баҳоланиши керак.

12.9.9 Вирус векторларини ишлаб чиқариш учун хоналарни бошқа ҳудудлардан ажратиш бўйича чоралар кўзда тутилиши лозим. Бўлиниш учун қўлланиладиган чораларнинг самарадорлиги тасдиқланган бўлиши зарур. Қўллаш мумкин бўлган барча жойларда, ёпиқ тизимлардан фойдаланиш лозим бўлади. Намуналарни танлаб олиш, қўшимчалар қўшиш ва материалларни ўтказишда вирус материалининг ташқарига чиқишини олди олинishi керак.

12.9.10 Ген терапиясининг турли векторларини битта ҳудудда ишлаб чиқарилишига руҳсат берилмайди. Вируссиз векторларни битта жойда, бир вақтда ишлаб чиқаришни, сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига кўра назорат қилиниши зарур. Кампаниялар ўртасида жараёнларнинг ўзаро ўтиши самарали эканлиги кўрсатилган бўлиши лозим.

12.9.11 Дори воситаларини бошланғич босқичлардан (плазмидалар, мақсадли генлар ва назорат кетма-кетлиги, хужайралар банки, шунингдек, вирусли ёки вируссиз векторлар захираси) тайёр дори воситаларигача текшириб, боришни таъминлаш учун векторлар

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ва ирсий модификацияланган хужайралар ишлаб чиқарилишининг батафсил баёни мавжуд бўлиши лозим.

12.9.12 Ирсий модификацияланган организмлардан иборат дори воситаларини ташиш қонун талабларига мувофиқ келиши керак.

12.9.13 Организмдан ташқарида амалга ошириладиган, хужайра-реципиентларга генларни ўтказишга қуйидаги талаблар қўйилади:

а) бундай жараён мавжуд ҳаракатлар учун мўлжалланган ва ҳимоянинг тегишли даражасига эга бўлган хоналарда ўтказилиши лозим;

б) ҳар хил мижозлардан олинган хужайраларни қарама-қарши контаминацияланиши ва адаштириб юборилиш имкониятини камайтириш учун чоралар (мазкур илованинг 4.6 бандида кўрсатилган талаблар билан бирга) кўрилиши зарур. Тозалашнинг валидация қилинган жараёнларидан фойдаланиш ҳам кўзда тутилиши керак. Ҳар хил вирус векторларидан бир вақтнинг ўзида фойдаланишни, сифат учун хавфларни бошқариш тамойилларига мувофиқ назорат қилиш лозим. Ирсий модификацияланган хужайраларни ишлаб чиқаришда, репликация қилиш имконига эга бўлган бегона векторнинг уларда йўқлиги тасдиқланмагунча, айрим вирус векторларидан (масалан, ретро- ва лентивируслар) фойдаланишга рухсат этилмайди;

в) текшириб бориш талабларига риоя қилиниши лозим. Хужайра хом ашёсидан бошлаб, тайёр дори воситалари солинган контейнерида тугайдиган маҳсулотлар серияларининг аниқ таърифи зарур;

г) ишлаб чиқаришда, генни етказиб бериш учун нобиологик воситалардан фойдаланилганда, дори воситаларининг физик-кимёвий хоссалари текширилиши ва ҳужжат билан тасдиқланиши лозим.

12.10 Соматик хужайралар билан даволаш дори воситалари ва тўқима муҳандислиги дори воситалари

12.10.1 Ген терапияси дори воситалари сифатида қабул қилинмаган, ирсий модификацияланган хужайрали дори воситалари учун мазкур Илованинг 12.9.1-12.9.13 бандлари қўлланиши мумкин.

12.10.2 Ушбу дори воситаларини ишлаб чиқариш учун иложи борича қўшимча материалларнинг (хусусан, хужайра маҳсулотлари, биомолекулалар, биоматериаллар, тутиб турувчи тизимлар, матрицалар) рухсат берилган манбаларидан (масалан, қўллашга рухсат берилган дори воситалари ёки тиббий буюмлар) фойдаланиш мумкин.

12.10.3 Агарда тиббий буюмлар, жумладан, буюртмага ишлаб чиқариладиганлари, тайёр маҳсулотнинг таркибий қисми саналса, қуйидаги талабларга риоя қилиниши лозим:

а) дори воситаси ишлаб чиқарувчи ва тиббий буюмлар ишлаб чиқарувчи ўртасида, юқори технологик дори воситаси ишлаб чиқариш вақтида-унинг хусусиятларини ўзгаришидан ҳоли бўлиш учун, тиббий маҳсулот ҳақида етарли ахборотни сақловчи тутувчи келишув

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQ'RMAS

тузилади. Кўрсатилган келишув тиббий буюм учун таклиф қилинган ўзгаришларни назорат қилиш ҳақидаги талабдан иборат бўлиши лозим;

б) дори воситалари ишлаб чиқарувчиси ва тиббий буюмлар ишлаб чиқарувчиси ўртасида келишув бўлиши, тиббий буюм ишлаб чиқаришда кузатилган фарқлар ҳақида ахборот алмашишни ҳам кўзда тутиши лозим.

12.10.4 Соматик ҳужайралар одамлардан (аутологик ёки аллоген) ёки ҳайвонлардан (ксеноген) олинганлиги натижасида, кўшимча омиллар билан уларнинг контаминацияланиш хавфи юқори эканлиги мавжуд. Касал юқтирган донорлардан олинган аутологик материалларни ажратиш учун алоҳида тадбирлар кўзда тутилиши лозим. Бундай бошланғич материаллар учун ишончли назорат ва текширув тадбирларининг ишончилиги таъминланиши зарур.

12.10.5 Стандарт усуллар, масалан, фильтрация ёрдамида тайёр дори воситасининг стерилизациясини ўтказиш мумкин бўлмаса, технологик жараён босқичлари асептик шароитларда ўтказилиши керак.

12.10.6 Криоконсервациянинг барча босқичлари, масалан, музлатиш ва эритиш вақтида ўзгарувчи ҳарорат тезлигини ўлчаш учун махсус талабларга алоҳида эътибор қаратиш зарур. Сақлаш камерасининг турлари, материалларни жойлаштириш ва чиқариб олиш жараёнлари қарама-қарши контаминациянинг энг кам хавфига олиб келиши, дори воситалари сифатини таъминлаши ва уларни тўғри чиқариб олишига кўмаклашиши лозим. Таркибига мусбат серологик маркерлар кирадиган дори воситалари билан ишлаш хавфсизлигини таъминлаш, шушундек, ушбу дори воситаларини сақлаш учун расман хужжатлаштирилган жараёнлардан фойдаланиш лозим.

12.10.7 Антибиотиклар сақламайдиган ҳужайра культуралари ва банкларида бактериял ёки замбуруғ контаминацияси йўқлиги бўйича стериллик синовлари ўтказилиши зарур. Алоҳида кўпайтириш шароитларини талаб қилувчи махсус микроорганизмларни аниқлаш зарурлигини ҳам ҳисобга олиш лозим.

12.10.8 Зарур ҳолларда, мавжуд назорат ва архив намуналарини қамраб олувчи, кейинги текширишлар ўтказиш учун етарли бўлган миқдорда барқарорлик мониторинги дастурини ўтказиш керак.

13 АТАМАЛАР ВА ТУШУНЧАЛАР

Мазкур Илованинг мақсади учун мазкур қоидalarda кўзда тутилган атамалар ва тушунчалардан ташқари, қуйидаги асосий махсус тушунчалар ҳам қўлланилади:

адъювант – антигенга нисбатан иммун реакцияларни кучайтирувчи кимёвий ёки биологик модда;

аллергенлар – организмни сенсбилизация қилувчи ва аллергияни чақирувчи антиген ёки гаптен табиатли моддалар;

аллергоидлар - E иммуноглобулиннинг (IgE) реактивлиги камайган кимёвий ўзгартирилган аллергенлар;

D‘Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

антигенлар – махсус иммун реакциялар чақиришга қодир моддалар (масалан, токсинлар, ёт оқсиллар, бактериялар, тўқима хужайралари);

моноклональ антителолар – лимфоцитлар ягона клонидан ёки рекомбинант ДНК технологияси ёрдамида олинган битта эпитопга (антиген детерминантаси) боғланишга қодир антителоларнинг гомоген популяцияси;

поликлональ антителолар – лимфоцитларнинг бир неча клонидан олинган ва (ёки) антигенни киритилишига жавоб сифатида одам ёки ҳайвон организмида ишлаб чиқарилган антителолар;

антитело - В-лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилган оқсиллар, улар маълум бир антигенлар билан махсус боғланади. Уларни ишлаб чиқариш усулларида муҳим фарқлари асосида антителоларнинг иккита тури ажратилади: моноклональ ва поликлональ антителолар;

хужайралар банки – муайян шароитларда сақланадиган, ичида бир турдаги таркибдан иборат контейнерларнинг мажмуи. Ҳар бир контейнер ичидаги хужайраларнинг қарали ягона йиғиндисидан иборат;

биологик фармацевтик субстанция – биологик манбадан фойдаланиб ёки биологик манбадан экстракция қилиб олинган фармацевтик субстанция бўлиб, у физик, кимёвий ва биологик текширувлар қўлланилиб тавсифланиши лозим ва унинг сифати мазкур текширувлар билан бирга уни ишлаб чиқаришдаги назоратида аниқланади;

биологик дори воситаси – фармацевтик субстанцияси биологик фармацевтик субстанция бўлган дори воситаси;

биоюклама - бошланғич ашё, фармацевтик субстанция ишлаб чиқариш учун бошланғич ашё, оралиқ маҳсулот ёки фармацевтик субстанция таркибида бўлиши мумкин бўлган микроорганизмларнинг (масалан, тўғри келмайдиган ёки рухсат этилган микроорганизмлар) даражаси ва тури. Биоюкламани контаминация деб ҳисоблаб бўлмайди, агарда унинг миқдорлари белгиланган чегара даражаларидан ошмаса ёки рухсат этилмаган деб ҳисобланадиган микроорганизмлар аниқланмаса;

вектор – ирсий ахборотни битта хужайра ёки организмдан бошқасига ташувчи трансмиссия агенти, масалан, плазмидалар, липосомалар, вируслар;

вирусли вектор – айрим вирусларни, аммо ҳаммасини эмас, она вирус генларини ушлаб қолиш учун молекуляр биология усуллари ёрдамида вирусни модификация қилиш йўли билан ишлаб чиқилган вектор. Репликацияга масъул вирус генлари йўқотилганида, яратилган вектор репликация қила олмайдиган ҳисобланади;

тирик организмдан ташқарида – бажариладиган ишлар тирик организмдан ташқарида тўқима ёки хужайраларда ўтказилиб, кейинчалик уларни тирик организмга қайтариш йўли билан амалга ошириладиган жараён;

тирик организм ичида – тирик организмлар ичида бажариладиган ишлар;

ёрдамчи моддалар – ишлаб чиқариш жараёнида дори воситаларига зарур бўлган физик-кимёвий хусусиятларни бериш учун фойдаланиладиган ноорганик ёки органик табиатли моддалар, фармацевтик субстанциялар ва ўраб-жойлаш материаллардан ташқари;

гаптен - ўз табиати бўйича "ташувчи-молекула" билан конъюгация бўлиш пайтигача антиген ҳисобланмайдиган, молекуляр оғирлиги кичик молекула;

ген - бир ёки бир неча оксилларни кодлайдиган ДНК кетма-кетлиги;

ирсий модификацияланган организм (ГМО) – одам организмидан ташқари ҳар қандай организм, унда ирсий материал шундай тарзда ўзгартирилганки, табиий чашиштириш ва (ёки) табиий рекомбинация натижасида бундай ўзгаришга эришишнинг имкони йўқ;

гибридома – исталган (моноклонал) антителоларни ишлаб чиқарувчи ва одатда, ўсма хужайралари билан В-лимфоцитларнинг сунъий йўл орқали бирлаштириш билан олинадиган хужайраларнинг иммортализациялашган ("ўлмас") линияси;

хужайраларнинг асосий банки – муайян бир шароитларда хужайраларнинг аниқ бир клонидан олинган, кўп контейнерларга тарқатилган ва маълум бир шароитларда сақланадиган битта йиғиндили хужайраларнинг кичик бир миқдори;

асосий вирусли экиш материали – муайян бир шароитларда вирусларнинг аниқ бир клонидан олинган, кўп контейнерларга тарқатилган ва маълум бир шароитларда сақланадиган битта йиғиндили вирусларнинг кичик бир миқдори;

асосий трансгенли банк – муайян бир шароитларда хужайраларнинг аниқ бир клонидан олинган, кўп контейнерларга тарқатилган ва маълум бир шароитларда сақланадиган трансген ўсимликларнинг ёки хайвонларнинг битта йиғиндили хужайраларининг кичик бир миқдори;

ёпиқ тизим – фармацевтик субстанция ёки дори воситаси билан ишлаб чиқариш муҳити ўртасида бевосита алоқа мавжуд бўлмаган тизим;

худуд – битта бино чегарасидаги маълум бир тўплам хоналар мажмуаси, уларда бир ёки бир қанча дори воситалари ишлаб чиқарилади ва улар алоҳида ҳаво тайёрлаш тизимига эга;

зооноз – одамга юқиши мумкин бўлган ҳайвонларнинг юқумли ва инвазион касалликлари;

изоляция қилинган шароитларда фойдаланиш – қандайдир усул билан ирсий модификацияланган организмлар олинадиган, кўпайтириладиган, сақланадиган, ташиладиган, парчаланадиган, йўқ қилинадиган ёки фойдаланиладиган ҳар қандай фаолият ва бунда организмлар тарқалишини чегаралаш ва аҳоли хавфсизлигини таъминлаш ҳамда атроф-муҳитни ҳимоя қилиш учун чегаралашнинг махсус чораларидан фойдаланилади;

бошланғич материаллар – дори воситаси ёки фармацевтик субстанция ишлаб чиқариладиган ёки ажратиб олинадиган барча материаллар, қалоклаш материаллари бундан мустасно. Биологик дори воситалари учун бошланғич материаллар, келиб чиқиши биологик

бўлган ҳар қандай субстанциялар, масалан, микроорганизмлар, ўсимликлар ёки ҳайвонлардан олинадиган орган ва тўқималар, одам ёки ҳайвондан олинадиган ҳужайралар ёки суюкликлар (жумладан, қон ва плазма), шунингдек, бирламчи ҳужайралар билан бирга, биотехнологик ҳужайра субстратларини (рекомбинант ва табиий) билдиради;

ҳужайра захираси – ҳужайраларнинг белгиланган миқдоригача кўпайган, кичик бир миқдорларгача бўлинган ва ҳужайралар асосида дори воситалари серияларининг чегараланган миқдорини ишлаб чиқариш учун бошланғич материал сифатида қўлланиладиган бирламчи ҳужайралар;

масъул шахс – ташкилотда биологик (жумладан, иммунобиологик), фармацевтик субстанциялар ва дори воситалари ишлаб чиқариш бўйича махсус тайинланган шахс, у қуйидагилар учун жавобгар саналади:

- биологик материал (жумладан, одам ҳужайралари ва (ёки) тўқималари) дори воситаси ишлаб чиқариш жараёнида олинганлиги, текширилганлиги, фойдаланилганлиги, жумладан, тайёр маҳсулот сифатини назорат қилиш, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси қонунларига мувофиқ сақланганлиги ва чиқарилганлигини таъминлаш;
- ижро этувчи ҳокимиятнинг ваколатли органларига аккредитациялаш ёки лицензиялаш кўрсатмалари, рухсатномаларига тегишли зарурий ахборотларни тақдим этиш;
- ташкилотда биологик (жумладан, иммунобиологик), фармацевтик субстанциялар ва дори воситаларини ишлаб чиқариш бўйича Ўзбекистон Республикаси қонунларининг ҳамма талабларини бажариш.

Масъул шахс малака жиҳатдан қуйидаги шартларга жавоб бериши лозим:

- олий тиббий, фармацевтик ёки биологик маълумотга эга бўлиши;
- мувофиқ ихтисосликда бир ёки бир неча ташкилотларда икки йилдан кам бўлмаган иш стажига эга бўлиши.

Жавобгар шахснинг юқорида кўрсатилган мажбуриятларини бажариш учун мос келувчи малака ва иш стажига эга бўлган бошқа шахсларга берилиши мумкин.

Биологик (жумладан, иммунобиологик), фармацевтик субстанциялар ва дори воситаларини ишлаб чиқарувчи ташкилотлар, ижро этувчи ҳокимиятнинг ваколатли органларига масъул шахснинг фамилияси, исми ва шарифи (бор бўлса) ҳамда масъул шахснинг мажбуриятлари ўтказилган шахслар ҳақида, уларга юклатилган аниқ бир мажбуриятлари билан бирга ахборот беришлари лозим.

Агарда масъул шахс ёки жавобгар шахснинг мажбуриятлари берилган шахслар доимий ёки вақтинчалик асосда алмаштирилса, биологик (жумладан, иммунобиологик), фармацевтик субстанциялар ва дори воситаларини ишлаб чиқарувчи ташкилотлар янги масъул шахснинг фамилияси, исми ва шарифи (бор бўлса) ва унинг тайинланиши санаси ҳақида ижро этувчи ҳокимиятнинг ваколатли органларининг тезда жавобдор қилишлари лозим.

STANDART-AGENT I G I
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

генларни кўчириш – хужайраларда генни кўчириш жараёни, жумладан, вектор деб аталувчи, етказиб бериш тизими таркибига кирувчи экспрессия тизими. Вектор келиб чиқиши бўйича ҳам вирусли, ҳам вируссиз бўлиши мумкин. Генлар кўчиришдан сўнг ирсий модификацияланган хужайралар “трансформация қилинган хужайралар” деб аталиши мумкин;

озиклантирувчи хужайралар – ўзак хужайралари плюрипотентлигини (кўплаб махсуслашган хужайра турларига табақаланиш хоссаси) таъминлаш учун комбинацияланган културада фойдаланиладиган хужайралар. Одам эмбрионал ўзак хужайралари култураси учун мос озиклантирувчи қатламлар сичқонлар эмбрионал фибробластлари (СЭФ) ёки одам эмбрионал фибробластларидан (ОЭФ) ташкил топган бўлиб, уларда махсус усуллар билан кўпайишининг олди олинган бўлади;

плазмида - одатда, хужайра хромосомаларидан ажралган ҳолда, ҳалқасимон тузилма кўринишида бактерия хужайрасида мавжуд бўлган ДНКнинг бўлаги. Плазмида молекуляр биология усуллари ёрдамида модификацияланиши, бактерия хужайрасидан ажратиб олиниши ва ДНКни бошқа хужайра геномига кўчириш ва ичига киритиш учун фойдаланиш мумкин;

тутиб турувчи тизим (scaffold) – тутиб турувчи восита, етказиб бериш ёки матрица воситаси, улар хужайралар ва (ёки) биологик фаол молекулаларни тузилишини таъминлайди ёки миграцияси, бирикиши ёки ташилишига кўмаклашади;

бир неча дори воситаларини ишлаб чиқариш учун хоналар – кетма-кет ишлаб чиқариш ёки турли гуруҳ биологик фармацевтик субстанциялар ва дори воситаларининг кампаниялар тамойиллари бўйича ишлаб чиқариш учун хоналар, уларда фойдаланиладиган ускуналар тўплаш ҳар бир алоҳида гуруҳ субстанциялар ёки дори воситалари учун махсуслашган ёки махсуслашмаган бўлиши мумкин;

олдиндан мўлжалланган ташқарига чиқариб юбориш – ирсий ўзгартирилган организмларни атроф муҳитга олдиндан мўлжалланган ташқарига чиқариб юбориш, улар учун ушбу организмларнинг тарқалишини чеклаш ва аҳоли ҳамда атроф муҳитнинг хавфсизлигини таъминлаш учун чегаралашнинг махсус чоралари қўлланилмайди;

кампаниялар тамойили бўйича ишлаб чиқариш – вақтнинг маълум бир муддати давомида битта дори воситасининг бир неча серияларини кетма-кет ишлаб чиқариш, ундан сўнг бошқа дори воситасини ишлаб чиқаришга ўтказилиши олдиндан қатъий назорат қилиш тадбирлари ўтказилади. Турли дори воситалари бир вақтнинг ўзида ишлаб чиқарилмайди, аммо уларни ишлаб чиқаришда битта ускунадан фойдаланиш мумкин;

ретроспектив таҳлил жарёни - ҳужжат билан расмийлаштирилган жараён бўлиб, яроқсиз ҳайвон ёки одамларнинг материалларини (ушбу материалларда контаминацияловчи агент(лар) бор бўлса ёки бу материалларнинг манбаи бўлган салбий омиллар ҳайвон ёки одамларда топилса) ишлатилиши натижасида номувофиқ сифати номувофиқ биологик фармацевтик субстанциялар ёки дори воситаларини текшириб, топиб борилишини таъминлайди;

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

хужайраларнинг ишчи банки - асосий хужайра банкдан олинган ва контейнерларнинг маълум бир миқдорда бир хилда тақсимланган микроорганизмлар ёки хужайраларнинг гомоген миқдори. Хужайраларнинг ишчи банки, унинг барқарорлиги ва ишлаб чиқаришда фойдаланилишини таъминлайдиган шароитларда сақланади;

вируснинг ишчи экма материали – вируснинг асосий экма материалдан олинган ва контейнерларнинг маълум бир миқдорда бир хилда тақсимланган вирусларнинг гомоген миқдори. Вируснинг асосий экма материали, унинг барқарорлиги ва ишлаб чиқаришда фойдаланилишини таъминлайдиган шароитларда сақланади;

ишчи трансген банк – асосий трансген банкдан олинган ва контейнерларнинг маълум бир миқдорда бир хилда тақсимланган, трансген ўсимликлар ёки ҳайвонлар хужайраларининг гомоген миқдори. Ишчи трансген банки, унинг барқарорлиги ва ишлаб чиқаришда фойдаланилишини таъминлайдиган шароитларда сақланади;

махсус патогенлардан ҳоли – маълум бир патогенлардан ҳоли, ҳайвонлар гуруҳлари (масалан, пода ёки галалар) дан олинган, биологик дори воситаларини ишлаб чиқариш ёки сифатини назорат қилиш учун фойдаланиладиган ҳайвонларнинг материаллари (масалан, товуклар, эмбрионлар ёки хужайра культуралари). Бундай пода ёки галалар ҳайвонлар гуруҳлари сифатида аниқланади, улар умумий муҳитда яшайди ва уларга қараб турувчи ходим мавжуд бўлиб, у махсус патогенлардан ҳоли бўлмаган ҳайвонлар билан алоқада бўлмайди;

соматик хужайралар – одам ёки инсон танасидаги ҳамма хужайралар, репродуктив хужайралар бундан мустасно. Ушбу хужайралар аутологик (айнан шу беморнинг ўзидан), аллоген (бошқа одамдан) ёки ксеноген (ҳайвондан) олинган соматик тирик хужайралар бўлиб, организмдан ташқаридаги шароитларда манипуляция ёки ўзгартиришлар қилиниб, даволаш, ташхис қўйиш ёки профилактик таъсирга эришиш учун одам организмига юборилади;

трансген – биологик фармацевтик материаллар экспрессияси учун ўзининг одатдаги ирсий тузилмасида ёт генни тутувчи организм;

биологик хавфсизлик даражаси – патогенликнинг турли хил даражасидаги микроорганизмлар (патогенликнинг 4-гуруҳи (одам касалланишига олиб келиши эҳтимоллигининг энг кам хавфи)дан бошлаб, патогенликнинг 1-гуруҳигача (тез тарқаладиган, оғир касалланишни кўзгайдиган хавфнинг энг юқориси) билан хавфсиз ишлаш учун талаб қилинадиган чегаралашнинг шароитлари;

тоза культура (аксеник культура) – бошқа ҳар қандай организмлар билан контаминацияланмаган ва бир хилдаги микроорганизмлар тутувчи культура.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NITOBATI
MUVOFIQLASH TIZIMI
BOSHOQ BOSHQ

3-ИЛОВА

(мажбурий)

**РАДИОФАОЛ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ (РАДИОФАРМАЦЕВТИК
ПРЕПАРАТЛАР)НИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ****1 Тамойил**

Радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш мазкур Қоидаларга мувофиқ ташкил этилиши лозим. Мазкур иловада радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқаришга хос бўлган талаблар белгиланган.

Изоҳлар:

1.1 Мазкур илова ихтисослаштирилган дорихоналарда (даволаш муассасалари ёки мустақил фаолият олиб борувчи) лицензияга мувофиқ (рўйхатга олиш ҳужжатлари билан) радионуклид генераторлар ва реагентлар тўпламидан фойдаланиш йўли билан радиофармацевтик препаратлар тайёрлашга жорий қилинмайди.

1.2 Радиация хавфсизлиги талабларига мувофиқ тиббий мақсадларда радиацияни қўллашда жавобгарлик даволаш муассасалари (шифокорлар) зиммасида бўлади. Ташхис ва даволаш мақсадларида радиофармацевтик препаратларни қўллаш чоғида тиббий физика бўйича мутахассиснинг иштироки ва бошқа талабларнинг бажарилиши таъминланиши лозим.

1.3 Мазкур илова клиник синовларда қўлланиладиган радиофармацевтик препаратлар учун ҳам жорий этилади.

1.4 Радиофармацевтик препаратларни транспортда ташиш Атом энергияси бўйича халқаро агентлик (МАГАТЭ)нинг радиация хавфсизлиги бўйича талаблари ҳамда ЎЗР қонунидаги норматив ҳужжатлари талабларига мувофиқ амалга оширилади.

1.5 Мазкур иловада келтирилган усуллардан фарқ қилувчи, аммо маҳсулот сифатини таъминлаш бўйича талабларнинг бажарилиши имконини берувчи усуллардан фойдаланиш мумкин. Бу усуллар қўлланилганда, уларнинг ҳеч бўлмаганда, мазкур илова талабларига муқобил сифат даражасини таъминланиши исботланиши лозим.

2 Кириш

2.1 Радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқариш ва улар билан ишлаш потенциал хавф тугдиради. Хавф даражаси нурланиш тури, нурланиш энергияси ва радионуклидларнинг ярим емирилиш даврига боғлиқ бўлади. Қарама-қарши ифлосланиш, радиофаол материаллар қолдиқлари мавжудлигининг олдини олиш ва чиқиндиларни йўқотишга алоҳида эътибор бериш лозим.

2.2 Радионуклидлар қисқа сақлаш муддатига эга эканлиги сабабли айрим радиофармацевтик препаратларни сифат назорати тугагунича ишлаб чиқаришга рухсат этилади. Бундай ҳолатда препаратларни ишлаб чиқариш тартиби, жумладан, ходимларнинг жавобгарлиги ва сифатни таъминловчи тизим самарадорлигининг узлуксиз баҳоланишига қўйилган талаблар махсус йўриқномада аниқ ва батафсил белгиланган бўлиши лозим.

2.3 Мазкур Иловани қўллаш соҳаси қуйидагиларни ишлаб чиқариш ва сифати назорати билан шугулланувчи саноат корхоналари, ядро марказлари, институтлари ва ПЭТ-марказларининг фаолияти ҳисобланади:

- радиофармацевтик препаратлар;
- ПЭТ (позитрон-эмиссион томография) учун радиофармацевтик препаратлар;

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMA'SI

- радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган радиофаол моддалар;
- радионуклид генераторлар.

1-Жадвал

Ишлаб чиқариш тури	Қоида жорий қилинмайди <*>	Мазкур қоидалар талаблари бажарилиши лозим (ишлаб чиқариш босқичининг тайёр маҳсулотга яқинлашишига ва тегишли иловаларга кўра)			
Радиофармацевтик препаратлар ПЭТ учун радио - фармацевтик препаратлар Дастлабки радиофаол моддалар	Реакторлар ва циклотронлар маҳсулоти <1>	Кимёвий синтез	Тозалаш босқичлари	Қайта ишлаш, шакллантириш, жиҳозлаш (тўлдириш, кадоқлаш)	Асептик шароитда тайёрлаш ёки якуний стериллаш
Радионуклид генераторлар	Реакторлар ва циклотронлар маҳсулоти <2>	Технологик жараён			

Изоҳ:

<*> Нишон ҳамда циклотрондан синтез қурилмасигача узатувчи тизим фаол фармацевтик субстанциялар ишлаб чиқаришнинг биринчи босқичи сифатида қаралиши мумкин.

<1> Нурлантирилган радиофаол нишондан радионуклиднинг радиокимёвий ажралиши натижасида олинган маҳсулот.

<2> Нурлантирилган радиофаол нишондан асосий радионуклидининг радиокимёвий ажралиши натижасида олинган маҳсулот.

2.4 Тайёр радиофармацевтик препарат ишлаб чиқарувчи корхона фаол фармацевтик субстанция, тайёр дори воситаси ишлаб чиқаришнинг технологик жараёни баёнига эга бўлиши лозим.

2.5 Радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш радиация хавфсизлиги нормалари талабларига мувофиқ амалга оширилиши лозим.

2.6 Парентерал юбориш учун мўлжалланган радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш ушбу препаратлар стериллигига қўйиладиган талаблар, зарур ҳолларда, мазкур қоидаларнинг 1- иловасига мувофиқ ишлаб чиқаришнинг асептик шароитларига риоя қилинган ҳолда амалга оширилиши лозим.

2.7 Радиофармацевтик препаратлар ва уларнинг сифат назорати усулларига қўйиладиган талаблар фармакопея мақолалари ёки бошқа ҳужжатларда белгиланган.

3 Клиник синовлар

Клиник синовлар учун мўлжалланган радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш учун ҳам мазкур Қоидаларнинг 11-илоvasи татбиқ қилинади.

DAVLAT STANDARTLASH TIRISH VA MUVOFIQLASH TIRISH BOSHQARMASI

4 Сифатни таъминлаш

4.1 Радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқаришда сифатни таъминлаш, уларнинг ўзига хослиги, сериялар ҳажмининг кичиклиги ва айрим ҳолларда, сифат назорати тугатилгунга қадар қўллаш зарурияти нуқтаи назаридан алоҳида аҳамият касб этади.

4.2 Маҳсулотларни ифлосланиш ва қарама-қарши ифлосланишдан сақлаш, дори воситасини ишлаб чиқариш жараёнидагидек таъминланган бўлиши лозим. Аммо мазкур ҳолатда ходимларни ионланган нурланишдан ҳимоя қилиш бўйича қўшимча талаблар қўйилади.

4.3 Бинолар ва ускуналар уларнинг технологик жараёндаги аҳамиятига кўра баҳоланиши ва уларнинг назорати тўғрисидаги маълумотлар қайд этилиши лозим.

4.4 Радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқарилишида хавфларни бошқаришни ҳисобга олган ҳолда мазкур қоидалар ва радиация хавфсизлиги бўйича норматив ҳужжатлар талабларига мувофиқ тегишли валидация (аттестация) ўтказилиши лозим.

5 Ходимлар

5.1 Барча технологик жараёнлар радиация хавфсизлиги бўйича махсус тайёргарликка эга ходимлар томонидан бажарилиши лозим.

Радиофармацевтик препаратлар сифати назорати ва ишлаб чиқарилишида банд бўлган ходимлар ушбу препаратларнинг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлган махсус ўқишда малака оширишлари лозим. Баколатли шахс радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқишга тўлиқ жавобгар ҳисобланади.

5.2 Радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқариш зонасида хизмат қилувчи ходимлар (жумладан тозалаш ва техник хизмат кўрсатиш билан банд бўлган) жараёнлар ва маҳсулотларнинг ўзига хослиги билан боғлиқ бўлган қўшимча ўқишда малака оширишлари лозим.

5.3 Ишлаб чиқариш бинолари ва ускуналари синовлар ўтказилишида фойдаланилган тақдирда, тадқиқот ўтказувчи ходимлар ҳам мавжуд қоидалар бўйича малака оширишлари лозим. Сифатни таъминлаш хизмати тадқиқотларнинг ишлаб чиқаришга хавfli таъсирини бартараф қилиш мақсадида тадқиқотлар ўтказилиши билан боғлиқ бўлган ишларни кўриб чиқиши ва уларни амалга оширишга рухсат бериши лозим.

6 Бинолар ва ускуналар

6.1 Радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш атроф-муҳит ва радиация хавфсизлиги талабларига риоя қилинадиган ва назорат қилинадиган ҳудудларда ташкил қилиниши лозим. Барча технологик жараёнлар радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқариш учун мўлжалланган махсус бинолар ва махсус ускуналарда амалга оширилиши лозим.

6.2 Ходимлар, материаллар, радиофаол материаллар ва бошқалардан қарама-қарши ифлосланишнинг олдини олиш чоралари кўрилиши лозим. Ҳамма ерда, имкон қадар, ёпиқ ёки алоҳида жойлаштирилган ускуналардан фойдаланиш лозим. Очiq ускуналардан фойдаланилганда ифлосланиш хавфини минималлаштириш чоралари кўрилиши лозим. Хавфни баҳолашда атроф муҳит тозаллиги ишлаб чиқариладиган маҳсулот турига қўйиладиган талабларни қондириши кўрсатилиши лозим.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

6.3 Ишлаб чиқариш ҳудудларига кириш кийиниш хоналари (санитар ўтказувчилари) орқали амалга оширилиши ва улардан фойдаланиш ҳукукига эга ходимлар учунгина белгиланиши лозим.

6.4 Иш ўринлари ва атроф муҳитда радиофаол ифлосланиш ва зарралар мавжудлигининг (уларни микдорини) назорати амалга оширилиши лозим. Назорат ўтказиш тартиби иш жараёнида амалга оширилган валидация (аттестация)да белгиланади.

6.5 Бинолар ва ускуналарнинг мувофиқ ишлашини таъминлаш мақсадида уларга техник хизмат кўрсатилиши, калибрлаш (қиёслаш) ва валидацияни (аттестацияни) амалга ошириш лозим. Ушбу фаолият малакали ходимлар томонидан амалга оширилиши ва олинган натижалар ҳужжатлар асосида расмийлаштирилиши лозим.

6.6 Бинолар ва ускуналарни радиофаол ифлосланишдан ҳимоя қилиш бўйича чоралар кўрилиши лозим. Дозиметрлар ёрдамида бевосита ёки ювиш сувларида аниқлаш усули ёрдамида радиофаол ифлосланишнинг назорати ташкил этилиши лозим.

6.7 Маҳсулот билан бевосита алоқада бўлувчи усакуна юзаси у билан реакцияга кирмаслиги, унинг таркибига ҳеч нима аралаштирмаслиги ва маҳсулот хоссаларини ўзгартирмаслиги учун уни шиммаслиги лозим.

6.8 Рециркуляцияни қўллаш зарурлиги асосланган ҳолатлардан ташқари, радиофармацевтик препаратлар билан фаолият олиб бориладиган биноларда ҳаво рециркуляциясига йўл қўйилмайди. Ҳавони тортиб олиш тизимларида атроф муҳитни радиофаол зарралар ва газлар билан ифлосланишдан ҳимоялаш кўзда тутилиши лозим. Назорат қилинадиган ҳудудларда зарралар ва микроорганизмлар билан ифлосланишдан ҳимоялаш кўзда тутилиши лозим.

6.9 Радиофаол зарраларнинг тарқалишига йўл қўймаслик учун очиқ маҳсулот мавжуд ҳудудларда салбий босимни қўллаш зарурати бўлиши мумкин. Шу билан бирга маҳсулот атроф муҳитдан ифлосланишдан ҳимояланиши лозим. Бунга барьер технологияси ва ҳаво шлюзларини қўллаш ёрдамида эришилиши мумкин.

7 Стерилланган маҳсулотларни ишлаб чиқариш

7.1 Стерилланган радиофармацевтик препаратлар икки гуруҳга бўлинади:

- якуний стерилланиши лозим бўлган препаратлар, яъни бирламчи якуний ўрамда стериллаш;

- якуний стерилланиши мумкин бўлмаган препаратлар, уларни ишлаб чиқариш асептик шароитларда амалга оширилиши лозим.

Биноларнинг тозалигига қўйиладиган талаблар препаратнинг қайси гуруҳга мансуб эканлиги билан белгиланади. Маҳсулот ёки бирламчи ўрам атроф ҳавоси билан бевосита алоқада бўлиши мумкин бўлган иш ҳудудлари тозалигига талаблар мазкур Қоидаларнинг 1-иловасида келтирилган.

7.2 Босим даражалари фарқига, ҳаво оқими йўналиши ва унинг сифатига талабларни аниқлаш учун хавфларни бошқариш усулларида фойдаланиш мумкин.

7.3 Одатда кимёвий синтез қурилмалари, тозалаш тизимлари, ёпиқ автоматлаштирилган "линияларда" стерилловчи филтрлаш тизими ўрнатилган иссиқ камералардан иборат ёпиқ автоматлаштирилган тизимларда С зона назарда тутилиши лозим. Ёпиқ ҳолда фаолият кўрсатувчи иссиқ камераларга, юқори даражада тозаликдаги ҳаво юборилиши зарур. Асептик жараёнлар А зонада амалга оширилиши лозим.

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

7.4 Ишлаб чиқариш бошлангунига қадар стерил ускуналар ва уларнинг таркибий қисмларини (найчалар, стерилловчи фильтрлар) йиғиш, тикинлаш ва стерилланган флаконлар герметизацияси асептик шароитларда амалга оширилиши лозим.

8 Хужжатлар

8.1 Радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқаришга тааллуқли хужжатларни ишлаб чиқиш, қайта кўриб чиқиш, тасдиқлаш ва бериш тартиби махсус йўриқномада баён қилиниши лозим.

8.2 Хом ашё ва ўраш воситалари, ёрлиқлар ва бошқа тамгалашнинг воситалари, муҳим оралик воситалар ва тайёр маҳсулотга талаблар спецификацияларда кўрсатилиши лозим. Спецификациялар, шунингдек, жараёнда қўлланилувчи ва маҳсулот сифатига таъсир кўрсатувчи муҳим воситалар ва таркибий қисмларга (ёрдамчи моддалар, зичлагич, стерилловчи фильтрлаш тўпламлари ва ҳ.к.з.) ишлаб чиқилади.

8.3 Радиофармацевтик препаратлар хоссаларининг ўзгаришининг чегараланган қийматлари, шунингдек, ишлаб чиқариш ва сақлаш муддатларига қўйиладиган талаблар (масалан, радиокимёвий тозалик, ҳажмий фаоллик, радионуклид тозалик ва солиштира фаоллик) белгиланиши лозим.

8.4 Фойдаланиш, тозалаш, дезактивация, дезинфекция (стериллаш), техник хизмат кўрсатиш баённомаларида жараёнларнинг бажарилиш санаси ва вақти кўрсатилиши ва жараёни амалга оширган шахснинг имзоси билан тасдиқланиши, зарур ҳолларда, маҳсулот номи ва серия рақами кўрсатилиши керак.

8.5 Баённомалар, агар бошқа хужжатларда бошқача муддат кўрсатилмаган бўлса, камида уч йил давомида сақланиши лозим.

9 Ишлаб чиқариш

9.1 Бир ишлаб чиқариш зонасида (иссиқ камера, ламинар зона ёки кабинетларда) турли радиофармацевтик препаратларнинг бир вақтда ишлаб чиқарилишига рухсат этилмайди, бунга сабаб радиофаол моддалар билан қарама-қарши ифлосланиш ёки воситаларни адаштириш хавфини минимумга тушириш зарурлигидир.

9.2 Жараёнлар ва ускуналар, шу жумладан компьютер бошқарувига эга тизимлар валидацияси (аттестацияси) мазкур Қоидаларнинг 13 иловасига мувофиқ амалга оширилади. Янги жараёнлар истиқболли валидация (аттестация)ланади.

9.3 Критик параметрлар одатда, валидация (аттестация)гача ёки амал қилиш жараёнида аниқланиши лозим. Бунда тургун ишлаб чиқариш учун зарур бўлган параметрлар ўзгаришининг чекланган қийматлари аниқланиши лозим.

9.4 Асептик шароитларда тўлдириладиган маҳсулотлар учун радиация хавфсизлиги ва фильтрлар стериллигини сақлашни таъминлаш мақсадида, мембрана фильтрлари бутунлигининг назоратини ўтказиш лозим.

9.5 Тайёр маҳсулотнинг радиация фаоллигини эътиборга олиб, ишлаб чиқариш бошланишидан олдин бирламчи ўрамни тамгалашга рухсат этилади. Стерил бўш ёпиқ флаконларни тўлдиришдан олдин флаконлар айрим маълумотлар билан тамгаланиши мумкин, бунда стериллик бузилмаслиги ва тўлдирилган флаконларнинг визуал назоратига ҳалал берилмаслиги лозим.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

10 Сифат назорати

10.1 Айрим радиофармацевтик препаратлар серия учун хужжатларни баҳолаш асосида барча кимёвий ва микробиологик синовлар тугагунча чиқарилиши ва фойдаланилиши мумкин.

Радиофармацевтик препаратларни чиқаришга рухсат икки ва ундан ортик босқичларда тўлиқ аналитик назоратдан олдин ва ундан сўнг расмийлаштирилиши мумкин:

а) серияни чиқариш учун рухсат ушбу серия баённомаси баҳоланганидан сўнг расмийлаштирилиб, унда ишлаб чиқариш шароитлари ва аналитик назорат натижалари фойдаланилиши лозим, препарат клиникага жўнатилгунча "карантинда" мақомига эга бўлади;

б) аналитик назорат натижалари баҳоланиб, нормал жараёндан барча четга чиқишлар хужжат орқали расмийлаштирилиб, асосланиб ва тасдиқлангандан сўнг, ваколатли шахсдан махсулотни чиқаришга рухсат олинади. Агар назоратнинг айрим натижаларини препаратдан фойдаланилгунга қадар олишнинг имкони бўлмаса, унда ваколатли шахс препаратдан фойдаланилгунга қадар уни чиқаришга шартли рухсатнома расмийлаштирилиши ва узил-кесил рухсатномани назоратнинг барча натижалари олинганидан сўнг расмийлаштирилиши лозим.

10.2 Қатор радиофармацевтик препаратлардан қисқа муддат ичида фойдаланилади. Препаратнинг яроқлилик муддати аниқ кўрсатилиши лозим.

10.3 Ярим емирилиш даври катта бўлган радиофаол изотоплар мавжуд препаратларнинг барча талабларга мувофиқлигининг назорати ваколатли шахс томонидан чиқаришга рухсатнома расмийлаштирунига қадар амалга оширилиши лозим.

10.4 Намуналар талаб қилинган фаоллигининг камайишини таъминлаш мақсадида, уларнинг назорати танлаб олингандан сўнг дархол ўтказилмаслиги лозим. Назоратнинг барча турлари, жумладан стериллик назорати имкон қадар тезроқ амалга оширилиши лозим.

10.5 Махсулот чиқаргунча ўтказилиши лозим бўлган, махсулот ва унинг назорат натижаларини баҳолаш тартиби махсус йўриқномада баён қилиниши лозим.

10.6 Белгиланган талабларга номувофик махсулотлар қайтарилиши лозим.

Махсулотни қайта ишлаш кўзда тутилган бўлса, қайта ишлаш йўриқнома асосида бажарилиши лозим. Тайёр махсулот белгиланган талабларга жавоб бериши лозим бўлиб, ушбу талаблар махсулот чиқарилгунга қадар тасдиқланиши лозим. Қайтарилган махсулотни қайта ишлашга рухсат берилмайди, унга радиоактив фаол чиқиндидек муносабатда бўлиш керак.

10.7 Жўнатилган махсулотнинг амал қилиш муддати тугагунга қадар спецификацияга номувофиқлиги аниқланган ҳоллардаги ваколатли шахснинг бажарилиши лозим бўлган амаллар тартиби махсус йўриқномада белгиланган бўлиши лозим.

Бундай ҳоллар тадбирлар режаси ишлаб чиқиш йўли билан бартараф қилиниши ва хужжат асосида расмийлаштириш орқали текшириб кўрилиши лозим.

10.8 Зарурат туғилганда даволаш муассасасининг масъул ходими хабардор қилиниши лозим. Ушбу амалиёт барча ҳаракатлар расмийлаштирилгани ҳолда амалга оширилиши лозим.

10.9 Хом ашёлар назорати тартиби ишлаб чиқилиши лозим. Таъминотчини танлаш ва уни тасдиқлашда, унинг томонидан етказиб берилган хом ашёнинг доим спецификация талабларига мувофиқ келишига ишонилганда, унинг расмийлаштирилиши лозим.

жараёнлар учун хом ашё, ўраб-жойлаш воситалари ва ёрдамчи воситалар фақатгина тасдиқланган таъминотчилардан сотиб олиниши лозим.

11 Назорат ва архив намуналари

11.1 Қадокланмаган маҳсулотнинг ҳар бир сериясидан намуналар (назорат ва архив намуналари) танлаб олиниши, хавфлар таҳлилини ўтказишда бошқа муддат белгиланмаган бўлса, намуналар тайёр маҳсулотнинг яроқлилиқ муддати тугаганидан сўнг камида олти ой давомида сақланиши лозим.

11.2 Ишлаб чиқаришда қўлланиладиган эритувчи, газ ва сувдан бошқа хом ашё намуналари маҳсулот ишлаб чиқарилганидан сўнг камида икки йил давомида сақланиши лозим. Агар восита спецификациясида нисбатан қисқа тургунлик даври кўрсатилган бўлса, ушбу муддат қисқартирилиши мумкин.

11.3 Индивидуал буюртма бўйича ёки кам миқдорда ишлаб чиқарилган маҳсулот, унинг хом ашёсини сақлашда қийинчиликлар туғилса, ваколатли органлар билан келишилган ҳолда, улар намуналари (назорат ва архив намуналари) танлаб олинишининг бошқа тартиби белгиланиши мумкин.

12 Реализация қилиш

Агар сотиш жараёни назорат остида бўлса ва таҳлил натижалари олингунгача ва жавобгар шахс томонидан улар баҳолангунча препаратдан фойдаланилмаса, тайёр маҳсулотнинг синовлари олингунгача сотилишига рухсат этилади.

13 Атамалар ва тушунчалар

Тайёрлаш (preparation): даволаш муассасаларида генераторлардан эллюирланган радионуклид ёки радиофаол хом ашёдан радионишонланган тўплам тайёрлаш. Тўпламлар, генераторлар ва радиофаол хом ашё белгиланган тартибда рўйхатга олиниши, ишлаб чиқарувчи корхоналар эса мазкур маҳсулотни ишлаб чиқариш учун лицензияга эга бўлишлари лозим.

Ишлаб чиқариш (manufacturing): фаол ФФИ-субстанциялар ва бошқа хом ашёдан олинган радиофармацевтик препаратларни ишлаб чиқариш, сифатини назорат қилиш, чиқариш ва етказиш.

Иссиқ камера (Hot-cell): радиоактив воситаларни ишлаб чиқариш ва муомалада бўлиш учун химояланган (экранлаштирилган) иш жойи. Иссиқ камера изолятор бўлиши шарт эмас.

ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
СТАНДАРТЛАСHTИРИШ ВА
ДАВЛАТ НАЗРАТИНИ
МУВОФИҚЛАСHTИРИШ
БОШҚАРМАСИ

4-ИЛОВА

(мажбурий)

ТИББИЙ ГАЗЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

1 Тамойил

Мазкур илова, қоидага кўра фармацевтик бўлмаган компаниялар томонидан амалга ошириладиган ишлаб чиқариш жараёни ҳисобланган, махсус саноат микёсида тиббий газларни ишлаб чиқаришга бағишланган. Ушбу илова Ўзбекистон Республикасининг амалдаги қонунчилиги томонидан тартибга солинадиган, шифохоналарда тиббий газларни ишлаб чиқариш ва уларни муомаласига татбиқ этилмайди. Аммо, мазкур илованинг тегишли бўлимлари бундай фаолият учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тиббий газларни ишлаб чиқариш одатда ёпиқ ускунада амалга оширилади. Шунинг учун маҳсулотнинг атроф-муҳитдан ифлосланиш хавфи минималдир. Аммо бошқа газлар билан қарама-қарши контаминация хавфи мажуд.

Тиббий газларни ишлаб чиқариш GMPнинг асосий қоидалари, тегишли иловалари, фармакопея стандартлари ва қуйида батафсил келтирилган қоидалар асосида амалга оширилиши керак.

2 Ходимлар

2.1 Тиббий газларни чиқаришга рухсатнома бериш учун масъул ваколатли шахс тиббий газларни ишлаб чиқариш ҳамда назорат қилиш соҳасида чуқур билимга эга бўлиши керак.

2.2 Тиббий газлар ишлаб чиқариш билан шуғулланувчи барча ходимлар GMPнинг тиббий газларга бўлган талабларини яхши тушуниши, шунингдек, тиббий газ шаклидаги дори воситаларининг муҳим салбий жиҳатлари ҳамда беморлар учун потенциал хавфи ҳақида хабардор бўлиши лозим.

3 Бино ва ускуналар

Бино ва хоналар

3.1 Тиббий ва нотиббий газлар билан тўлдириш алоҳида ҳудудларда амалга оширилиши лозим; ушбу ҳудудлараро контейнерлар алмаштириш таъқиқланган. Истисно тариқасида алоҳида эҳтиёткорлик чоралари ва тегишли валидация ўтказилганлиги шарт билан, кампания ўтказиш шароитларида бир ҳудудда тўлдиришга йўл қўйилиши мумкин.

3.2 Чалкашиб кетиш хавфини бартараф этиш мақсадида ҳажмлари газларни ишлаб чиқариш, синовларини ўтказиш ва сақлаш имкониятини берадиган хоналар бўлиши лозим. Хоналарни тоза сақлаш; уларда фаолиятни тўғри ташкил этиш ва газларни тегишли равишда сақлаш учун тартибга риоя этилиши лозим.

3.3 Қуйидагилар таъминланиши учун, қадоқлаш ҳудудларидаги хоналар тегишли ўлчамларга эга ва тўғри режалаштирилган бўлиши лозим:

а) турли газлар учун мўлжалланган алоҳида ҳудудларни яратиш;

б) бўш ва жараённинг турли босқичларидаги баллонларни аниқ фарқлаш ва бир-биридан ажратиш учун аниқ идентификатлаштириш (масалан, «тўлдирилиши лозим», «тўлдирилган», «карантин», «маъқулланган», «яроқсиз»).

Ажратишнинг турли даражаларига эришиш учун қўлланиладиган усул технологик жараённинг характери, ҳажми ва мураккаблигига боғлиқ бўлган амалдаги белгилар қўйилган, қисмларга бўлувчилар, тўсиқлар, белгилар ва ҳудудлар мажжуд бўлган ҳудудлардан фойдаланиш лозим.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Асбоб-ускуналар

3.4 Ишлаб чиқариш ва таҳлил воситалари мунтазам равишда вазиятга кўра такомиллаштирилиши ва калибрланиши лозим.

3.5 Газни тегишли газ учун мўлжалланган контейнерга жойлаштирилишини таъминлаш лозим. Турли газлар ўтадиган қувурларда туташган жойлар бўлмаслиги керак бўлиб, автоматик қадоклашнинг валидациядан ўтган жараёни бундан мустасно. Қувурларга бошқа газ учун мўлжалланган контейнер янглишилиб уланмаслиги учун фақат мазкур газ ёки аниқ газлар аралашмалари сиғим вентилларига мос келувчи бириктирувчи элементлар билан жиҳозланиши лозим. (Қувурлар ва контейнерларни бирлаштириш учун қўлланиладиган вентиλλар халқаро ёки миллий стандартлар билан белгиланиши мумкин).

3.6 Таъмирлаш ва техник хизмат кўрсатиш ишлари тиббий газлар сифатига таъсир қилмаслиги лозим.

3.7 Тиббий газларни ишлаб чиқариш учун мўлжалланган ҳудуд ва воситаларда, нотиббий газлар билан тўлдириш амалга оширилмаслиги керак. Нотиббий мақсадларда фойдаланадиган газ сифати камида тиббий газ сифатига тенг бўлиб, GMP стандартларига риоя қилинган ҳолларда, истисноларга йўл қўйилиши мумкин. Тиббий газ контаминациясини бартараф этиш учун ҳудудни нотиббий газлар билан таъминловчи линияда газнинг орқага ҳаракатланишига тўсқинлик қилувчи валидацияланган усул қўлланилиши лозим.

3.8 Сақлашга мўлжалланган резервуар ва етказиб бериш мобил резервуарлари тегишли сифатга эга битта газ учун мўлжалланиши керак. Аммо суюлтирилган тиббий газлар ва ўхшаш нотиббий газларнинг сифати камида тиббий газ сифатига тенг бўлсагина, уларни битта резервуарларда сақлаш ва ташиш мумкин.

4 Ҳужжатлар

Тўлдирилган баллонларнинг ҳар бир серияси учун баённомаларга киритилган маълумотлар ҳар бир баллонни тўлдириш тегишли босқичларининг муҳим жиҳатларини кузатиш имкониятини таъминлаши керак. Тегишли ҳолатларда серия баённомалари куйидагиларни акс эттириши лозим:

- маҳсулот номи;
- тўлдириш амалга оширилган сана ва вақти;
- тўлдириш учун ишлатилган қурилмага ҳавола;
- қўлланилаётган асбоб-ускунага ҳавола;
- газ ёки аралашма таркибига кирувчи ҳар бир газ номи ва спецификацияга ҳавола;
- тўлдиришгача бажарилган амаллар;
- тўлдиришгача ва тўлдиришдан кейинги баллонлар сони ва уларнинг ҳажми;
- тўлдиришни амалга оширган шахс исми;
- ҳар бир муҳим босқич (линияни тозалаш, баллонларни қабул қилиш, баллонларни бўшатиш ва х.к.) операторлари исми-шарифи;
- стандарт шароитларда тўғри тўлдиришни кафолатловчи асосий кўрсаткичлар;
- сифат назорати натижалари ва агарда синов воситаси ҳар бир синов олдидан калибрланса, газ спецификациясига ҳавола ва калибрлашни текшириш натижалари;
- баллонларнинг тўлдирилганлигига ишонч ҳосил қилиш мақсадидаги тегишли текширувлар натижалари;
- серияси кўрсатилган ёрлик намунаси;

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

- ҳар қандай муаммолар ёки ноодатий ҳолатлар тўғрисида батафсил маълумотлар ва тўлдириш йўриқномасидан ҳар қандай чекиниш учун имзоланган рухсатнома;
- тўлдириш жараёни учун жавобгар назоратчи розилигини тасдиқлаш учун унинг имзоси ва санаси.

5 Технологик жараён

5.1 Турли ишлаб чиқариш жараёнларининг барча муҳим босқичлари валидация қилиниши лозим.

5.2 Қадокланмаган маҳсулот ишлаб чиқариш.

5.3 Тиббиётда қўллаш учун мўлжалланган қадокланмаган газлар кимёвий синтез йўли билан ишлаб чиқарилиши ёки табиий манбалардан зарур ҳолларда кейинги тозалаш йўли билан олиниши мумкин (масалан ҳавони ажратувчи ускунада). Бундай газлар миллий ваколатли орган қарорига кўра ФФИ-субстанциялар ёки қадокланмаган дори воситалари сифатида қаралиши мумкин.

5.4 Тегишли ҳолатларда тозалиги, бошқа таркибий қисмлари, хом ашё гази ва тозалаш жараёнидаги газда бўлиши мумкин бўлган бошқа аралашмалар аниқланган ҳужжат бўлиши керак. Ҳар бир алоҳида жараён учун технологик чизмалар бўлиши лозим.

5.5 Барча ажратиш ва тозалаш босқичлари максимал равишдаги самарадорликни кўзлаган ҳолда режалаштирилиши лозим. Масалан, тозалаш босқичига салбий таъсир кўрсатиши мумкин бўлган аралашмалар босқич олдидан олиб ташланиши керак.

5.6 Ажратиш ва тозалаш босқичлари самарадорлиги бўйича валидацияланиши ва валидация натижаларига мувофиқ назорат қилиниши керак. Зарурият туғилганда, ишлаб чиқаришдаги назорат узлуксиз таҳлилни ўз ичига олиши лозим. Назорат ва валидация натижаларига кўра воситаларга техник хизмат кўрсатишни амалга ошириш ҳамда унинг сарф қисмлари, масалан тозалаш филтрларини алмаштириш лозим.

5.7 Тегишли ҳолларда жараён ҳароратининг чегаравий қийматларини ҳужжатлаштириш лозим; бунда ишлаб чиқариш назорати ҳароратни ўлчашни ўз ичига олиши керак.

5.8 Жараёнларни бошқариш ёхуд назорат қилиш компьютер тизимлари валидация қилиниши зарур.

5.9 Узлуксиз жараён пайтидаги серияни аниқлаш ҳужжатлаштирилиши ва қадокланмаган газ таҳлили билан қиёсланиши лозим.

5.10 Газ тайёрланишида газ сифати ва аралашмалари таркиби доимий назорат қилиниши лозим.

5.11 Ҳаво компрессияси вақтида совутиш учун қўлланиладиган сув тиббий газ билан алоқага киришса, унинг микробиологик сифати назорат қилиниши лозим.

5.12 Суюлтирилган газларни дастлабки сақлаш жойидан кўчириш билан боғлиқ барча амаллар, жумладан кўчириш олдидаги назорат, контаминациянинг олдини олиш мақсадида ёзма йўриқномалар асосида амалга оширилиши лозим. Газ ўтиши лозим бўлган қувур қайтариш вентили ёки унга муқобил восита билан жиҳозланган бўлиши керак. Эгилувчан бириктирувчи элементлар ва шланглар, шунингдек, бирикиш жойларини тозалашга алоҳида эътибор қаратилиши лозим.

5.13 Олиб келтирилган газ олдин олиб келтирилган худди шу турдаги қадокланмаган газни сақлаш учун мўлжалланган резервуарга қўшилиши мумкин. Бунда намуна таҳлили натижалари етказиб берилмаётган газ сифатининг қоникарли эканлигини тасдиқлаши лозим. Бундай намуналар қуйидагилардан танлаб олиниши мумкин:

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- янги олиб келтирилган газ қўшилишидан олдин олиб келтирилган газ; ёки
- қўшиш ёки аралаштиришдан кейин кадоқланмаган газли резервуардан.

5.14 Тиббиёт амалиётида қўллаш учун мўлжалланган кадоқланмаган газларни серия сифатида белгилаб, тегишли фармакопея монографияларига мувофиқ назорат қилиш ва сўнгра тўлдиришга рухсат бериш керак.

5.15 Тўлдириш ва тамғалаш

5.16 Тиббий газлар билан тўлдирилиши учун серия аниқланиши лозим.

5.17 Тиббий газлар учун мўлжалланган контейнерлар белгиланган техник спецификацияларга мос бўлиши керак. Тўлдиришдан сўнг вентилнинг чиқиш тирқишлари биринчи марта очилганини назорат қилиш учун тамғаланиши керак. Контаминациядан етарли химоялаш мақсадида баллонлар минимал босимни сақлаб турувчи вентиллар билан таъминланиши мақсадга мувофиқ.

5.18 Тиббий газлар билан тўлдириш қувурлари, баллонлар сингари, битта газ ёки аниқ газлар аралашмаси учун мўлжалланган бўлиши лозим. Баллонлар ва вентилларни назорат қилиш имконини берувчи тизимга эга бўлиш лозим.

5.19 Тўлдириш ускунаси ҳамда қувурлар ёзма йўриқномаларга кўра тозаланиши лозим. Ушбу талаб айниқса тизим техник кўрикдан ўтказилганидан сўнг ёки унинг яхлитлиги бузилганда муҳимдир. Линиядан фойдаланиш учун рухсатнома берилишидан олдин уни контаминацияланувчи моддалар йўқлигига текшириш лозим. Баённомалар юритилиши ва сақланиши лозим.

5.20 Корхоналардаги баллонлар қуйидаги ҳолатларда визуал назорат қилиниши лозим:

- агарда улар янги бўлса;
- гидростатик босим ёки унга муқобил усул ёрдамида текшириш муносабати билан.

Вентиль ўрнатилганидан сўнг ташқаридан контаминацияланишдан сақлаш учун уни ёпиқ ҳолатда сақлаш талаб этилади.

5.21 Тўлдириш олдидан амалга ошириладиган текширишлар қуйидагиларни ўз ичига олиши лозим:

- баллоннинг бўш эмаслигига амин бўлиш учун қолдиқ босимни (>3 дан 5 bar гача) аниқлаш учун текширув;

- баллонларда қолдиқ босим мавжуд бўлмаган ҳолларда, сув ёки бошқа ифлословчи моддалар билан контаминацияланиши мавжуд эмаслигини тасдиқлаш мақсадида қўшимча чоралар амалга ошириш учун уларни бошқа баллонлардан ажратиб қўйиш лозим. Ушбу чоралар қаторига, валидацияланган усуллар ёрдамидаги тозалаш ёки асосланган бўлса қараб, визуал назорат ўтказиш:

- серияни идентификатлаштирувчи барча ёрлиқларни ва яроқсиз х олга келган ёрлиқларнинг йўқ қилинганини тасдиқловчи текширув;
- ҳар бир вентиль ва контейнерда эзилган жойлар, ёйсимон пайвандлаш излари, ёриқлар, бошқа шикастланишлар ва мойлар билан ифлосланиш бор-йўқлигини кўздан кечириш. Баллонларни тозалаш, синаш ва уларга техник хизмат кўрсатиш тегишли равишда амалга оширилиши лозим;

- баллон ёки криоген идишнинг ҳар бир вентил ёрдамида бириктирилган соҳасини унинг мазкур тиббий газга мос эканлигини аниқлаш учун текшириш;

- синов гидростатик босим ёки унга муқобил синов ёрдамида ўтказилганлиги ҳамда чиндан ҳам миллий ва халқаро талабларга мувофиқ амалга оширилганини тасдиқловчи “тажриба санаси коди”ни текшириш;

- ҳар бир контейнерда тегишли стандартга мувофиқ рангли код борлигини тасдиқловчи текширув.

5.22 Газ билан қайта тўлдириш учун қайтарилган баллонлар контаминация хавфини минималлаштириш мақсадида диққат билан тайёрланиши лозим. Сиқилган газлар учун аралашма мавжудлигининг максимал назарий қиймати 500 ppm (ҳажм/ҳажм) 200 bar (тўлдириш босимининг бошқа катталиклари учун эквивалент қийматлар) тўлдириш босимида олиниши керак.

Баллонлар қуйидагича тайёрланиши мумкин:

- баллонларда қолган ҳамма газни ҳар бир контейнердан тортиб чиқариш йўли билан (150 миллибаргача бўлган мутлақ босимгача) йўқотилади ёки

- ҳар бир контейнерда босимни тушириш ва сўнгра валидацияланган усуллар ёрдамида уни тозалаш (қисман 7 bar дан кам бўлмаган ортиқча босимни яратиш, ва сўнгра уни тушириш).

Агарда босим мусбат бўлса, қолдик (мусбат) босим клапанлари билан жиҳозланган баллонлар учун 150 миллибаргача вакуум остида бир марта тортиб олиш етарлидир. Акс холда ҳар бир контейнерда қолган газнинг тўлиқ таҳлилини ўтказиш талаб этилади.

5.23 Контейнерларнинг тўлганлигини тасдиқловчи тегишли текширувларни амалга ошириш шарт. Контейнернинг тегишли даражада тўлганлигини тасдиқловчи кўрсаткичларидан бири тўлдириш жараёнида контейнерга қўл теккизилганда, иссиқликнинг ҳис қилинишидир.

5.24 Ҳар бир баллон тамғаланиши ва рангли кодга эга бўлиши лозим. Серия рақами ва/ёки тўлдириш санаси, шунингдек яроқлилик муддати алоҳида ёрликларда кўрсатилиши мумкин.

6 Сифат назорати

6.1 Гидростатик босим билан текширишда қўлланиладиган сувнинг сифати камида ичимлик суви сифатига тенг бўлиши керак ва микробиологик тозаланишнинг одатий назорати амалга оширилиши лозим.

6.2 Ҳар бир тиббий газ унинг спецификациясига кўра текширилиши лозим ва мувофиқлиги тасдиқлангандагина чиқаришга рухсат берилиши лозим. Қўшимча равишда ҳар бир тиббий газнинг фармакопея талабларига мослигини текшириш ушбу талабларнинг доимий амал қилинишини таъминловчи муддатларда олиб борилиши лозим.

6.3 Етказиб берилган қадоқланмаган газга тўлдирилишга рухсат берилиши лозим.

6.4 Агар бир вақтнинг ўзида бир нечта баллонларни тўлдириш учун мўлжалланган қувурдан фақат бир турдаги тиббий газ етказиб берилса, ҳар бир баллонни алмаштиришда ҳар бир тўлдирувчи қувурдан камида биттадан баллон газни чинлиги, миқдорий кўрсаткичи ва зарур ҳолларда сув мавжудлигига текширилиши лозим.

6.5 Ҳар бир баллон бир тиббий газ билан айрим жараён ёрдамида кетма-кет тўлдирилганида, камида битта баллон таркиби чинлик ва миқдорий кўрсаткичи бўйича текширилиши лозим. Бир ишлаб чиқариш сменасида, бир ҳодим томонидан бир сериядаги газнинг тўлдирилиши узлуксиз цикл намунаси сифатида қабул қилиниши мумкин.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSNQA RMASI

6.6 Агар бир баллонда бир қувурдан тўлдирилган икки ёки ундан ортиқ газни аралаштириш йўли билан тиббий газлар аралашмаси тайёрланса, ҳар бир тўлдириш циклида камида бир баллондаги газ аралашмаси барча таркибий қисмларининг чинлиги, миқдорий таҳлили, зарур ҳолларда, сувнинг мавжудлиги, шунингдек аралашмадаги газлар нисбатининг тўғрилиги текширилиши лозим. Агарда баллонлар айрим тўлдирилса, ҳар бир баллон газ аралашмаси барча таркибий қисмларининг чинлиги ва миқдорий таркиби бўйича текширилиши ва камида ҳар бир узлуксиз тўлдириш циклидаги бир баллон аралашмадаги газлар нисбатининг тўғрилигига текширилиши лозим.

6.7 Агар газлар тўлдиришдан олдин линияда аралаштирилса (масалан, азот оксиди ва кислородни аралаштириш), қадоқланаётган аралашма доимий таҳлил қилиниши лозим.

6.8 Агарда баллон бир газ билан тўлдирилмаса, тўлдириш жараёнида газларнинг ҳар бир баллонда тўғри аралашуви ва аралашманинг бир хиллигини таъминлаш керак.

6.9 Ҳар бир тўлдирилган баллон биринчи марта очилишининг назоратини амалга ошириш учун пломбалашдан олдин тегишли усул ёрдамида газ сизиб чиқмаслигига текширилиши лозим. Намуналар олиниб, текширувлар амалга оширилган ҳолда эса, газ сизиб чиқмаслигининг текшируви улардан сўнг ўтказилиши лозим.

6.10 Истеъмолчиларга етказиб бериш учун криоген идишлар криоген газ билан тўлдирилса, ҳар бир идиш таркиби чинлик ва миқдорий таҳлил кўрсаткичлари бўйича текширилиши керак.

6.11 Тўлдирилган криоген идишлар истеъмолчиларда бўлиб, улар кўчма цистерналар ёрдамида тўлдирилса, тўлдиришни амалга ошираётган компания цистернадан олинган намуна анализи сертификатини тақдим этса, улардан намуналар олиш шарт эмас. Истеъмолчиларда сақланаётган криоген идишлар вақти-вақти билан уларнинг таркибидаги газни фармакопея талабларига жавоб берилишига текширилиши лозим.

6.12 Бошқа тартиб ўрнатилмаган бўлса, намуналарни сақлаш шарт эмас.

7 Сақлаш ва чиқариш

7.1 Тўлдирилган баллонлар ваколатли шахс томонидан чиқариш учун рухсатнома берилгунига қадар карантинда сақланиши лозим.

7.2 Газ баллонлар усти ёпиқ жойда кескин ҳароратлар таъсиридан ҳимояланган ҳолда сақланиши лозим. Баллонлар қўлланилгунга қадар уларнинг тозаллигини сақлаш мақсадида улар сақланаётган зоналар тоза, қуруқ ва яхши шамоллатиладиган бўлиши зарур, ва уларда ёнувчи материаллар бўлмаслиги керак.

7.3 Сақлаш тартиби турли газ сақловчи баллонлар, тўла ёки бўш баллонларни алоҳида сақланишини кўзда тутиши, шунингдек “биринчи келди – биринчи берилди” тартиби асосида омборхона захирасининг муомаласини таъминлаши керак.

7.4 Газ баллонлари ташилиши пайтида ноқулай об-ҳаво таъсиридан муҳофаза қилиниши керак. Музлаганда фазаларга бўлиниши содир бўладиган газ аралашмалари учун алоҳида сақлаш ва ташиш шартларига риоя қилиш керак.

**ЎЗЎСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

5 -ИЛОВА

(мажбурий)

ЎСИМЛИКЛАРДАН ОЛИНАДИГАН
ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

1 Тамойил

Хом ашёни назорат қилиш, сақлаш ва қайта ишлаш ўсимликлардан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқаришда, уларнинг мураккаб таркиби ва ўзгарувчан хусусияти туфайли алоҳида аҳамият касб этади.

Ўсимликлардан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқаришда хом ашё доривор ўсимлик, ўсимлик субстанцияси ёхуд ўсимлик препарати бўлиши мумкин. Ўсимлик хом ашёси сифати талаб даражасида бўлиши лозим, буни тасдиқловчи маълумотлар эса ўсимликлардан олинадиган ўсимлик препарати / дори воситасини ишлаб чиқарувчига тақдим этилиши керак. Ўсимлик хом ашёсини доимий сифатини таъминлаш учун қишлоқ хўжалиги маҳсулотини ишлаб чиқариш бўйича батафсил маълумот керак бўлиши лозим. Уруғларни саралаб олиш, культивация ва ҳосилни териш шароитлари ўсимлик хом ашёси сифатининг муҳим жиҳати бўлиб, тайёр препарат ўзгармаслигини таъминлаши мумкин. «Ўсимликлардан олинадиган хом ашёни етиштириш ва териш амалиёти бўйича қўлланма»да доривор ўсимликларни етиштириш ва ҳосилни териш масалалари бўйича сифатни таъминлаш тизимига оид тавсиялар келтирилган.

Мазкур илова ўсимликлардан олинадиган асос материаллар: доривор ўсимликлар, ўсимлик субстанциялари (ўсимлик хом ашёси) ёки ўсимлик препаратларига нисбатан қўлланилади.

1 - Жадвал Ўсимликлардан олинадиган дори воситаларига нисбатан қўлланиладиган яхши ишлаб чиқариш амалиёти қоидаларининг қўлланилиши;

Иш турлари	Ўсимликлардан олинадиган хом ашёни яхши етиштириш ва териш амалиёти бўйича қўлланма	GMP яхши ишлаб чиқариш амалиётининг ушбу қоидалари	GMP яхши ишлаб чиқариш амалиётининг 21 иловаси
Ўсимликлар, сув ўтлари, қўзиқорин ва лишайникларни культивация қилиш ва йигиш, экссудатларни териш	+	-	-
Ўсимликлар, сув ўтлари, қўзиқорин, лишайник ва экссудатларни кесиш ва қуритиш	+	+	+
Ўсимликлар сувини олиш ва қайта ҳайдаш	-	O'ZSTANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH VA	

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Майдалаш, экссудатларни қайта ишлаш, ўсимликлар экстракцияси, фракциялаш, тозалаш, қуюлтириш ёки ўсимлик субстанциялари ферментацияси	-	+	+
Дори шаклига келтириш мақсадида яна қайта ишлаш, шунингдек, дори воситаси сифатида кадоқлаш	-	+	+

Изоҳлар:

- GMP бўйича ўсимликлардан олинадиган материаллар таснифи, ундан фойдаланиш, ишлаб чиқариш гувоҳномасига эга бўлган алоҳида шахсга боғлиқ бўлади. Материал таъсир килувчи восита, оралик маҳсулот ёки тайёр маҳсулот кабиларга бўлинади. GMP бўйича тегишли таснифни таъминлаш, дори воситасини ишлаб чиқарувчининг вазифасига киради.

- Ишлаб чиқарувчилар мазкур босқичлар рўйхатга олиш ҳужжатларига мувофиқ амалга оширилишига кафолат бериши керак. Далада амалга ошириладиган бундай бошланғич босқичларга нисбатан (бу рўйхатга олиш ҳужжатларига асосланган) ўсимликлардан олинадиган асос материалларни ўстириш ва териш амалиёти стандартларини қўллаш мумкин. GMP кесиш ва қуриштиришнинг кейинги босқичларига нисбатан қўлланилади.

- Ўсимликлар сиқиб шарбатини олиш ва ҳайдашга келганда эса (бу ишлар тасдиқланган спецификациялар доирасида маҳсулот сифатини сақлаб қолиш мақсадида ҳосил йигиш жараёнининг ажралмас қисмини ташкил этиши керак бўлган тақдирда), уларни культивациялаш тегишли шароитларда амалга ошириш шарти билан далада амалга ошириш мақсадга мувофиқ. Бундай шарт-шароитларни истисно сифатида қараб, рўйхатга олиш ҳужжатларида асослаш керак. Далада амалга ошириладиган ишларга нисбатан GMP тамойилларига мувофиқ тегишли ҳужжатлаштириш ишлари, назорат ва валидацияни таъминлаш лозим. Ваколатли органлар GMP га мос келишини баҳолаш мақсадида бундай фаолиятни инспекция қилиши мумкин.

2 Бино ва асбоб-ускуналар

Сақлаш ҳудудлари

2.1 Ўсимлик субстанциялари (ўсимлик хом ашёси) алоҳида ҳудудларда сақланиши лозим. Сақлаш муддати шундай жиҳозланиши керакки, унга ҳашоратлар ёки ҳайвонлар, айниқса, кемирувчилар кирмаслиги керак. Ўсимликлар билан бирга келиб қолган бундай ҳайвонлар ва микроорганизмларнинг кўпайишини олдини олиш, пўпанак ферментация ёки моғор ҳосил бўлишининг олдини олиш, шунингдек, аралашиб кетишига йўл қўймасликнинг барча самарали чора-тадбирлари қўлланиши керак. Келиб тушаётган ўсимлик хом ашёси ва рухсат берилган (тасдиқланган) ўсимлик хом ашёси карантини учун ҳар хил (алоҳида) ёпиқ ҳудудлардан фойдаланиш лозим.

Сақлаш ҳудуди яхши вентилизацияланиши керак; контейнерлар шундай жойлаштирилиши керакки, уларда ҳаво алмашинуви учун тўсиқлар бўлмаслиги лозим.

2.2 Сақлаш ҳудудларининг тозалигига ва керакли даражада хизмат кўрсатилишига алоҳида аҳамият қаратиш лозим, айниқса чанг ҳосил бўладиган жойларга кўпроқ эътибор бериш керак.

2.3 Ўсимлик субстанциялари (ўсимлик хом ашёси) ва ўсимлик препаратларини сақлашда намлик, ҳарорат ва ёруғликдан ҳимояланиш нуктаи назаридан алоҳида шароитлар талаб этилиши мумкин; бундай шароитларни таъминлаш ва назорат қилиш керак.

Ишлаб чиқариш ҳудуди

2.4 Тозалаш жараёнини енгиллаштириш ва намуналарни олиш, вазнини тортиш, аралаштириш, ўсимлик хом ашёси ва ўсимлик препаратларини аралаштириш ва қайта ишлаш амаллари вақтида қарама-қарши контаминация жараёнининг олдини олиш мақсадида, чанг ҳосил бўлиш хавфи юқори бўлганлиги учун алоҳида эҳтиёткорлик чоратadbирларига риоя қилиш керак, масалан, чангни йўқотиш, махсус хоналардан фойдаланиш ва ҳ.к.

Асбоб-ускуналар

2.5 Ишлаб чиқариш жараёнида ишлатиладиган асбоб-ускуналар, фильтрловчи материаллар ва ҳ.к.лар доривор ўсимликни экстракция қилишда ишлатиладиган эритувчилар билан мутаносиб бўлиши лозим. Эритувчи асосий таъсир этувчи моддани абсорбцияламаслиги ва асбоб-ускуналардан ёт моддаларни эритиб чиқармаслиги керак.

3 Хужжатлаштириш

Бирламчи материаллар спецификацияси

3.1 Ўсимликлардан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқарувчилар улар фақат GMP ва рўйхатга олиш ҳужжатларига мувофиқ ишлаб чиқилган ўсимликлардан олинадиган хом ашёдан фойдаланаётганлигига кафолат беришлари керак. Ўсимликлардан олинадиган дори воситасини ишлаб чиқарувчининг ўзи ёхуд унинг кўрсатмаси билан ўсимликлардан олинадиган хом ашёни етказиб берувчилар аудитига оид барча ҳужжатлар бўлиши керак. Таъсир этувчи моддаларнинг «аудиторлик изи» бирламчи материаллар сифати учун асос бўлиб хизмат қилади. Ишлаб чиқарувчи ўсимлик хом ашёси/препарати етказиб берувчилари яхши етиштириш ва териш амалиётига мувофиқ ишлашига кафолат бериши керак.

3.2 Мазкур қўлланма (2.4 бўлим)да белгиланган талабларга риоя қилиш учун ўсимлик хом ашёси/препарати спецификацияси қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

- бинар тизимга мувофиқ ўсимликнинг илмий номи (тури, хили, кўриниши, шунингдек, муаллифи (масалан, Linnaeus); керак бўлса, ишга алоқадор бошқа маълумотлар, масалан, нав номи ва хемотипи кабилар кўрсатилиши керак;

- ўсимликнинг келиб чиқиши хусусидаги батафсил маълумотлар (ўсимлик ўсадиган ёки маданийлаштирган мамлакат ёки уни ҳудуди, териш вақти, териш усули, ишлатилиши мумкин бўлган пестицидлар, бўлиши мумкин бўлган радиоактив зарарланиш ва ҳ.к.);

- ўсимликнинг қайси қисмларидан фойдаланганлиги тўғрисида маълумот;

- қуритилган ўсимликлардан фойдаланилганда, қуритиш усули тўғрисида маълумот;

- ўсимлик хом ашёси тавсифи ва унинг макроскопик ва микроскопик экспертизаси;

- айнанлиги текширилганлиги тўғрисидаги маълумот, шунингдек, зарурият туғилганда, терапевтик фаоллиги маълум бўлган ингредиентлар ёки маркерларнинг чинлиги текширилганлиги тўғрисидаги маълумот. Агарда ўсимлик хом ашёсини фальсификация / алмаштириб қўйиш хавфи бўлса, махсус дифференциация тестларини ўтказиш талаб этилади. Идентификация қилши учун стандарт аутентик намуна бўлиши зарур;

- тегишли фармакопеяга мувофиқ, ёки тегишли норматив ҳужжатларга кўра аниқланадиган ўсимлик хом ашёси таркибидаги намлик,

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- терапевтик фаоллиги маълум бўлган компонентлар ёки зарурият тугилганда маркерлар микдорини аниқлаш услубияти; тегишли фармакопеяга мувофиқ, ёки тегишли норматив ҳужжатларга кўра пестицидлар билан контаминацияланиши эҳтимоли ва мақбуллик чегараларини аниқлайдиган усуллар;

- замбуруғ ва/ёки микроб контаминацияси, шу жумладан, афлотоксин, бошқа микотоксин ва паразитлар инвазияси кабиларни аниқлаш бўйича синовлар, шунингдек керак бўлганда, мақбул чегаралар;

- токсик металллар мавжудлиги, шунингдек, ифлосланиш ёки ёт аралашмалар хавфини текшириш усуллари;

- ёт материаллар бор-йўқлигини текшириш йўриқномаси;

- зарурият тугилганда, тегишли фармакопеянинг умумий мақоласига мувофиқ, ёки тегишли норматив ҳужжатларга кўра, ёки ўсимлик субстанциясига бўлган хусусий монографияга биноан бошқа қўшимча тестлар.

- Замбуруғ/микроб контаминацияси ёхуд бошқа инвазияни камайтириш учун амалга оширилган ҳар бир қайта ишлашни ҳужжатлаштириш лозим. Жараён ва текширувлар, шунингдек, қолдиқ контаминация чегаралари тўғрисидаги батафсил маълумотларни ўз ичига олувчи спецификациялар ва йўриқномаларга эга бўлиш лозим.

Технологик йўриқномалар

3.3 Технологик йўриқномаларда ўсимлик хом ашёси билан амалга ошириладиган турли амаллар, масалан тозалаш, қуритиш, майдалаш, элаш кабилар тавсифланиши, қуритиш вақти ва ҳарорати, шунингдек, бўлақлар ёки заррачалар катталикларини назорат қилишда ишлатиладиган усуллар кўрсатилиши лозим.

Хусусан, ўсимлик хом ашёси бўлган ҳар бир контейнер фальсификация/алмаштириб қўйиш ёки металл ёки шиша қисмлари, ҳайвонлар қисмлари ёки уларнинг чиқиндилари, тош, қум ва х.к. ёки қипиқ ва чириш белгиларини аниқлаш мақсадида текширилганлигини кафолатловчи ёзма кўрсатмалар ва баённомалар бўлиши керак.

Технологик йўриқномаларда ишончли элаш ёки ёт материаллар ёки моддалардан тозалашнинг бошқа усуллари ва ўсимликлардан олинадиган моддаларни тозалаш/саралашнинг уларни маъқулланган ўсимлик хом ашёси сифатида сақлаш ёки ишлаб чиқаришдан олдин ўсимликлардан олинадиган моддаларни тозалаш ва тиклаб олишнинг тегишли усуллари баён қилиниши керак.

Ўсимлик хом ашёлари асосида олинадиган препаратларни ишлаб чиқаришга келганда эса, йўриқномалар эритувчи, экстрактлаш вақти ва ҳарорати тўғрисидаги батафсил маълумотлар, концентратлашнинг барча босқичлари ва фойдаланиладиган усуллар тўғрисидаги ахборотларни ўз ичига олиши лозим.

4 Сифат назорати

Намуналарни танлаб олиш

4.1 Доривор ўсимликлар/ўсимлик хом ашёси табиатан гетерогенлигини ҳисобга олиб, улардан намуналарни олишни катта тажрибага эга ходимлар алоҳида масъулият билан амалга ошириши керак. Ҳар бир серияни ҳужжатларга кўра айнан шу серия учун идентификатлаштириш лозим.

Ўсимлик хом ашёси тегишли фармакопеяда таърифланмаган ҳолларда, ўсимлик материалнинг стандарт намунаси бўлиши керак. Қўшимча фойдаланилган ҳолларда майдаланмаган ўсимлик хом ашёси намуналари талаб этилади.

UZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

4.2 Сифат назорати бўлими ходимлари идентификацлаштириш бўйича синовлар ўтказиш ва замбуруғлар ўсиши, инвазия, етказиб берилган хом ашё бир хил эмаслигини, қалбакилаштирилмаганлигини аниқлаш учун ўсимлик хом ашёси ва/ёки ўсимликлардан олинадиган дори воситаларини махсус экспертизадан ўтказиш кўникмаси ва тажрибасига эга бўлишлари лозим.

4.3 Ўсимлик хом ашёси, ўсимлик препаратлари ўсимликлардан олинадиган дори воситаларининг айнанлиги ва сифатини ишга таллуқли бўлган, ўсимликлардан олинадиган дори воситалари ва ўсимликлардан олинадиган анъанавий дори воситаларининг сифати ва спецификацияси бўйича қўлланмалар, шунингдек, керак бўлса, фармакопеянинг хусусий монографиялари, шунингдек тегишли меъёрий ҳужжатларга биноан аниқлаш лозим.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSQARMASI

6-ИЛОВА

(мажбурий)

ХОМ АШЁ ВА ЎРАБ-ЖОЙЛАШ МАТЕРИАЛЛАРИДАН НАМУНАЛАРИНИ ТАНЛАБ ОЛИШ

1 Тамойил

Намуналарни танлаб олиш муҳим жараён бўлиб, бунда фақат сериянинг кичик бир қисми танлаб олинади. Бутун серияга нисбатан хулосалар репрезентатив бўлмаган намуналарда ўтказилган синовларга асосланиши мумкин эмас. Шу сабабли, намуналарни тўғри танлаб олиш сифатни таъминлаш тизимининг ажралмас қисми саналади.

Изоҳ. Намуналарни танлаб олиш мазкур қўлланманинг 6 бўлимида кўриб чиқилган (5.6.5.1-5.6.5.4 бўлимларга қаранг). Мазкур иловада хом ашё ва қадоклаш материаллари намуналарини танлаб олишга бўлган қўшимча талаблар мавжуд.

2 Ходимлар

Намуналарни танлаб оладиган ходимлар бошланғич ўқув машғулотларини ўтиши лозим ва келгусида намуналарни тўғри танлаб олишга алоқаси бор фанлар бўйича мунтазам равишда таълим олиши керак. Бундай ўқув машғулотлари қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

- намуналарни танлаб олиш режаси;
- намуналарни танлаб олиш бўйича йўриқномалар;
- намуналарни танлаб олиш учун техник усуллар ва жихозлар;
- қарама-қарши контаминация хавфи;
- барқарор бўлмаган ва/ёки стерил моддаларга нисбатан эҳтиёт чоралари;
- материаллар, идишлар ва ёрликлар ташқи кўринишини кўздан кечиришнинг аҳамияти;

- ҳар қандай фавкулудда ёки ғайриоддий вазиятларни баённомалаштириш аҳамияти.

3 Хом ашё

3.1 Алоҳида намуналар барча идишлардан олинган ва ҳар бир намуна айнанлиги текширилган ҳолдагина хом ашёнинг бутун серияси чинлигини кафолатлаш мумкин. Хом ашёли бирорта идиш нотўғри ёрликланмаганлигини кафолатловчи, валидациядан ўтган услубият мавжудлиги шарти билан, намуналарни идишларнинг бир қисмидан олишга рухсат берилади.

3.2 Бундай валидацияда камида қуйидаги жиҳатларни ҳисобга олиш керак:

- ишлаб чиқарувчи ва таъминотчини тавсифи ва мақоми, шунингдек, GMPнинг фармацевтика соҳасидаги талабларини тушуниши;
- хом ашё ишлаб чиқарувчиси сифатни таъминлаш тизимини;
- хом ашё ишлаб чиқариладиган ва назорат қилинадиган ишлаб чиқариш шaroитлари;
- ишлаб чиқаришда фойдаланиш мумкин бўлган хом ашё ва дори воситаларининг хусусиятлари.

Бундай тизимда валидациядан ўтган ва ҳар бир келаётган идишдаги хом ашё чинлигини текширмаслик имкониятини берувчи қуйидагилар учун қабул қилиниши мумкин:

- битта ишлаб чиқарувчи ёки битта корхонадан келаётган хом ашё;
- бевосита ишлаб чиқарувчидан ёки ишлаб чиқарувчи томонидан муҳрланган идишда келаётган хом ашё, агар унинг чинлигига шубҳа бўлмаса ва харидор (дори

U'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

U'ZVOF'IQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

воситаси ишлаб чиқарувчиси) ёки расман аккредитациядан ўтган орган томонидан мунтазам равишда ишлаб чиқарувчи сифатини таъминлаш тизими аудити ўтказилса.

Бундай услубият қуйидагилар учун валидациядан коникарли ўтиши ва қабул қилиниши мумкин эмас:

- ишлаб чиқарувчиси номаълум бўлган ёки аудит қилинмайдиган воситачилар, масалан брокерлар томонидан етказиб бериладиган хом ашё;

- парентерал дори воситаларини тайёрлаш учун қўлланиладиган хом ашё.

3.3 Хом ашё серияси сифати тақдим этилаётган намунани танлаш ва синовдан ўтказиш вақтида баҳоланиши мумкин. Бу мақсадда чинлигини синовдан ўтказиш учун танлаб олинган намуналардан фойдаланиш мумкин. Репрезентатив намунани тайёрлаш учун танлаб олинган намуналар миқдори статистик нуқтаи назардан аниқланиши ва намуналарни танлаб олиш режасида кўрсатилиши керак. Таркибий намуна учун аралаштирилиши мумкин бўлган алоҳида намуналар миқдори материал табиати, етказиб берувчи ва таркибий намуна бир хиллиги ҳақидаги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда аниқланиши лозим.

4 Ўраб-жойлаш материаллари

Ўраб-жойлаш материаллари намуналарини танлаб олиш режасида камида қуйидагилар ҳисобга олинishi лозим: қабул қилинган миқдор, талаб қилинувчи сифат, материал тавсифи (масалан, бирламчи ўраб-жойлаш материали ва/ёки босма ўраб-жойлаш материали), тайёрлаш усуллари, аудитларни ўтказиш натижаларига асосланган ўраб-жойлаш материалларини ишлаб чиқарувчисининг сифатни таъминлаш тизими тўғрисидаги маълумотлар.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

7-ИЛОВА**(мажбурий)****СУЮҚЛИК, КРЕМ ВА СУРТМАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ****1 Тамойил**

Суюқлик, крем, суртма ва бошқа юмшоқ дори воситаларини ишлаб чиқаришда микроблар ва бошқалар билан контаминацияланиш хавфи жуда юқори. Шунинг учун ҳар қандай контаминацияни олдини олишнинг махсус чоралари кўрилиши зарур.

Юмшоқ дори воситалари махсус реологик хусусиятларга эга бўлиб, қатор ҳолларда улар гетероген дисперс тизимлар ҳисобланади.

Маҳсулот таркибий қисмлари нотеkis тарқалиши, газ эмульсиялари ҳосил бўлиши, дисперс тизимлар турғунлигининг бузилиши туфайли маҳсулот турлилигининг олдини олиш мақсадида технологик жараённинг тўғри олиб борилиши, қўлланиладиган воситалар, маҳсулот сақланадиган ҳарорат режимларига алоҳида эътибор қаратилиши лозим.

2 Бино ва асбоб-ускуналар

2.1 Маҳсулотни ишлаб чиқариш ва ташишда уни контаминациядан ҳимоя қилиш мақсадида ёпик тизимлардан фойдаланиш тавсия қилинади. Атроф муҳит таъсиридан ҳимояланмаган ишлаб чиқариш ҳудудлари, маҳсулот ёки очик контейнерлар филтрланган ҳаво ёрдамида самарали шамоллатиб турилиши лозим.

2.2 Идишлар, контейнерлар, кувурлар ва насослар шундай лойиҳаланиши ва ўрнатилиши лозимки, уларни тозалаш ва зарурий ҳолларда санитария талабларига биноан ишлов бериш қулай бўлсин. Хусусан, жиҳоз конструкциясида маҳсулот колдиклари тўпланиб, микроорганизмларнинг кўпайиши учун шароит яратиб берувчи “ўлик” ҳудудлар мумкин қадар бўлмаслиги лозим.

2.3 Имкон қадар шишадан ясалган аппаратлардан фойдаланишдан воз кечиш лозим. Маҳсулот билан алоқага киришадиган воситалар қисмлари, талабга биноан, юқори сифатли зангламайдиған пўлатдан тайёрланиши керак.

3 Технологик жараён

3.1 Фойдаланилаётган сув сифати кимёвий ва микробиологик тозаллиги жиҳатдан белгилаб қўйилиши ва назорат қилиниши лозим. Сув таъминоти тизими назорат қилиниши ва таъмирланишида микроорганизмларнинг кўпайиб кетиш хавфининг олдини олиш чоралари кўрилиши лозим. Сув таъминоти тизими кимёвий санитария нуқтаи назаридан тозаланганидан сўнг, улар дезинфекцияловчи моддалардан самарали холи бўлишини таъминловчи валидацияланган усул ёрдамида ювилиши лозим.

3.2 Идишларга ангро ҳолида жойланадиган моддаларнинг сифати, уларни сақлаш учун мўлжалланган сиғимларга солинишидан олдин текширилиши лозим.

3.3 Материаллар кувурлар ёрдамида ташилишида уларнинг айнан тегишли манзилга етказилиши таъминланиши лозим.

3.4 Маҳсулот ёки тоза контейнерлар атроф-муҳит таъсиридан ҳимояланмаган ҳудудларда тола ёки бошқа контаминацияловчи моддалар ажралиши мумкин бўлган материаллар (картон, ёғоч қипиқлари ва ҳ.к.) бўлмаслиги лозим.

3.5 Қадоклаш жараёнида аралашма, суспензия ва ҳ.к.ларнинг бир жинслилиги сақлаб қолинишини таъминлаш керак. Аралаштириш ва қадоклаш жараёнлари валидациядан ўтиши лозим. Бир жинслиликни сақлаб қолишни кафолатлаш мақсадида қадоклаш жараёнининг боши ва охирида, шунингдек, иш оралигидаги танаффусларда алоҳида эътибор талаб этилади.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.6 Агар қадокланмаган маҳсулот дарҳол қадокланмаса, тайёр маҳсулот эса дарҳол идишларга солинмаса, уларни сақлаш муддатининг максимал чегаралари белгиланиши ва уларга қатъий амал қилиниши лозим.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

8-ИЛОВА**(мажбурий)****ИНГАЛЯЦИЯЛАР УЧУН БОСИМ ОСТИДА ДОЗАЛАНГАН АЭРОЗОЛ
ПРЕПАРАТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ****1 Тамойил**

Ингаляция учун мўлжалланган ва дозаловчи клапанлари билан босим остидаги аэрозол препаратларни ишлаб чиқариш, дори шаклининг ўзига хос хусусияти туфайли алоҳида эътиборни талаб этади. Буни микроорганизмлар ва заррачалар билан ифлосланишини минимум даражага туширувчи шароитларда амалга ошириш керак. Шунингдек, клапан деталлари сифатини таъминлаш суспензиялар учун эса – бир хилликни таъминлаш жуда муҳим.

2 Умумий талаблар

Ҳозирги кунда аэрозоллар ишлаб чиқариш ва тўлдиришнинг иккита кенг тарқалган усули мавжуд, хусусан:

а) икки марта тўлдириш тизими (босим остида тўлдириш). Таъсир этувчи модда пропеллентда юқори қайнаш ҳарорати билан суспензияланади, суспензия дозаси контейнерга узатилади, клапан ўрнатилиб, қисилади ва клапан штоки орқали тайёр маҳсулот олиш учун паст қайнаш ҳароратли пропеллент киритилади. Бунда буғланиш ҳисобига йўқотиш хавфини пасайтириш мақсадида пропеллентдаги таъсир қилувчи модда суспензиянинг паст ҳарорати саклаб турилади;

б) бир марта тўлдириш жараёни (совук тўлдириш). Таъсир этувчи модда пропеллентлар аралашмасида суспензияланади ва босим остида ёки паст ҳароратда ёки бир пайтнинг ўзида босим остида ва паст ҳароратда суспензия саклайди. Сўнг суспензия контейнерга бир ҳаракат билан дозаланани.

3 Иншоот ва жиҳозлар

3.1 Имкониятга кўра ишлаб чиқариш ва қадоқлаш ёпиқ тизимда амалга оширилиши керак.

3.2 Маҳсулот ёки тоза компонентлар атроф-муҳит таъсиридан ҳимояланмаган ҳудуд филтрланган ҳаво билан таъминланиб, ҳеч бўлмаса, атроф-муҳит D синфига бўлган талабларга мос келиши лозим; ҳудудга ҳаво шлюзлари орқали кириш керак.

4 Технологик жараён ва сифат назорати

4.1 Аэрозоллар учун дозаловчи клапанлар фармацевтика саноатида ишлатиладиган аксарият қадоқлаш идишларига караганда мураккаброқ тузилишга эга. Бу уларнинг спецификацияларида, шунингдек намуналарни танлаб олиш ва синовдан ўтказишда ҳисобга олиниши керак. Клапанлар ишлаб чиқарувчиларда сифатни таъминлаш тизимининг аудитини ўтказиш алоҳида аҳамият касб этади.

4.2 Барча суюқликлар (масалан, суюқ ёки босим остида суюлтирилган газсимон, пропеллентлар) ўлчамлари 0,2 ml дан катта бўлган зарралардан тозалаш мақсадида филтрлаш лозим. Агарда имконияти бўлса, бевосита тўлдиришдан олдин қўшимча филтрлаш мақсадга мувофиқ.

4.3 Контейнер ва клапанлар препарат мақсадига мос келувчи ва ишлаб чиқариш ёрдамчи материаллари (масалан, мойлаш моддалари) билан ифлосланиш ёки меъёрдан ортиқ микробиологик контаминация каби ҳар қандай контаминацияни истисно қилувчи, валидациядан ўтган методикага кўра тозаланиши лозим. Тозалашдан сўнг клапанларни тоза

**ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

ёпиқ идишларда сақлаш лозим; ундан ташқари, кейинги ишлар, масалан намуналарни танлаб олишда контаминация олдини олувчи эҳтиёт чоралари кўрилиши лозим. Контейнерлар тўлдириш линиясига тоза ҳолда келтирилиши керак ёки уларни линияда бевосита тўлдириш олдидан тозалаш лозим.

4.4 Тўлдириш жараёни давомида, дозалаш пайтида суспензия бир хиллилигини таъминловчи чораларни кўриш керак.

4.5 Агар икки марта тўлдириш жараёни қўлланилса, тўгри таркибга эга бўлиш учун ҳар иккала доза ҳам аниқ массага эга бўлишини таъминлаш керак. Одатга кўра, бунинг учун ҳар бир боскичда 80 % масса назоратини ўтказиш мақсадга мувофиқ.

4.6 Тўлдиришдан кейин назорат, ёпиқ клапанларда сизиб чиқмасликни кафолатлаши керак. Сизиб чиқмасликни микроб контаминацияси ёки қолдиқ намлик ҳосил бўлмайдиган қилиб текшириш керак.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9-ИЛОВА

(мажбурий)

КОМПЬЮТЕРЛАШТИРИЛГАН ТИЗИМЛАР

1 Тамойил

Ишлаб чиқариш, жумладан сақлаш, дистрибуция ва сифат назорати тизимига компьютерлашган тизимларни жорий қилиш мазкур қўлланманинг бошқа бўлимлари ва иловаларида баён этилган тегишли тамойилларга риоя қилиш заруриятини бекор қилмайди. Агар компьютерлашган тизим қўл меҳнатининг ўрнини босса, бу маҳсулот сифатининг пасайиши ёки сифат таъминотига таъсир қилишига олиб келмаслиги керак. Жалб этилган операторларни қисқартириш натижасида юзага келиши мумкин бўлган, олдинги тизимнинг айрим элементлари йўқотилиши хавфини эътиборга олиш лозим.

2 Ходимлар

2.1 Компьютер тизимлари билан иш кўрувчи бошқарувчи ходим ва ходимлар ўртасида яқин ҳамкорликни таъминлаш лозим. Масъулиятли лавозимларни эгаллаган шахслар компьютерлар қўлланиладиган тизимлардан фойдаланиш ва уларни бошқариш бўйича ўқув машғулотларини (улар масъулияти доирасида) ўтишлари керак. Шу билан бирга, компьютер тизимларини лойиҳалаштириш, валидациялаш, ўрнатиш ва фойдаланиш масалалари бўйича маслаҳат берилишида тегишли эксперт баҳоланишидан фойдаланишни таъминлаш керак.

2.2 Валидация

Тегишли валидация кўлами омиллар миқдори, жумладан, ўрнатилаётган тизимларнинг вазифаси, валидация тури (перспектив ёки ретроспектив), шунингдек, янги элементлар киритилган-киритилмаганлигига боғлиқ бўлиши лозим,. Валидация компьютер тизими бутун ҳаёт даврининг бир қисми сифатида қаралиши лозим. Бу давр лойиҳалаш, ихтисослаштириш, дастурлаш, синовдан ўтказиш, хужжатлаштириш, фойдаланиш, назорат ва модификация қилиш босқичларини ўз ичига олади.

3 Тизим

3.1 Жихозларни ташқи омиллар тизимга таъсир қилмайдиган тегишли шароитларда жойлаштириш керак.

3.2 Тизимнинг батафсил таърифини (зарур бўлганда чизмани ҳам киритиш билан) тузиш ва мунтазам равишда актуаллаштириш лозим. Унда тизимдан фойдаланиш, тамойиллари, мақсадлари, хавфсизлик чоралари ва қўлланиш соҳаси, компьютер ишлатиладиган соҳа хусусиятлари, шунингдек, ушбу тизимнинг бошқа тизимлар ва жараёнлар билан ўзаро таъсири баён қилиниши лозим.

3.3 Дастурий таъминот компьютерлаштирилган тизимнинг муҳим қисми ҳисобланади. Бундай дастурий таъминот фойдаланувчиси яратилган дастурий таъминот тизимининг сифатни, таъминлаш тизимига мослигини кафолатлайдиган барча чоратadbирларни амалга ошириши лозим.

3.4 Зарурият бўлганда, тизим киритилаётган ва қайта ишланаётган маълумотларнинг тўғрилигини текширадиган, ўрнатилган дастурларга эга бўлиши лозим.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.5 Компьютердан фойдаланувчи тизимни ишга туширишдан олдин уни яхшилаб текшириш ва у керакли натижаларга эга бўлишга кодирлигини тасдиқлаш лозим. Агарда бунда қўл тизими алмаштирилса, икки тизим (қўл ва компьютерлашган) вақтинча ушбу синовлар ва валидацияни ўтказишнинг бир қисми сифатида параллел равишда ишлаши лозим.

3.6 Фақат ваколатли шахсларгина маълумотларни киритиши ва ўзгартириши мумкин. Маълумотларни санкцияланмаган равишда киритишдан химоя қилишнинг тегишли усуллари калит, рухсатнома, шахсий код ва компьютер терминалларига киришни чегаралаш кабилардан фойдаланишни ўз ичига олади. Маълумотларни киритиш ва ўзгартириш ваколатини тақдим этиш, бекор қилиш ва ўзгартириш, шу жумладан, шахсий паролларни ўзгартириш бўйича маълум усуллар бўлиши лозим. Ваколатли бўлмаган шахсларнинг киришга бўлган уринишларини қайд этиш имконини берувчи тизимлар ўрнатилиши лозим.

3.7 Критик маълумотлар қўл билан киритилганда (масалан, тайёрлаш ва тақсимлаш жараёнидаги ингредиент массаси ва серия рақами), ёзув тўғри бажарилганлигини яна бир бор текшириш лозим. Бу текширув бошқа оператор ёки валидациядан ўтган электрон усуллар орқали амалга оширилиши лозим.

3.8 Тизим критик маълумотларни киритувчи ёки тасдиқловчи операторларнинг шахсини қайд этиши лозим. Киритилган маълумотларни ўзгартириш ваколати чегараланган доирадаги аниқ шахсларга берилиши керак. Критик маълумотлар ўзгартирилганда, албатта бунини қонунийлаштириш ва ўзгартириш киритилганлигининг сабабини кўрсатган ҳолда баённомалаштириш керак. Тизимда барча киритиш ва ўзгартиришларни тўла рўйхатга олиш (“ўзгаришлар занжирини текшириш”) имкониятини яратишга алоҳида аҳамият қаратиш лозим.

3.9 Тизим ёки компьютерлашган дастурга ўзгартиришларни валидация ўтказиш, ўзгартиришларни текшириш, тасдиқлаш ва киритишни кўзда тутувчи усулга мувофиқ киритиш мумкин. Бундай ўзгартиришларни фақат ўзгартириш киритилаётган тизим учун жавобгар шахс билан келишган ҳолдагина амалга ошириш мумкин; ўзгартиришларни баённомалаштириш лозим. Ҳар бир муҳим ўзгартириш валидациядан ўтиши лозим.

3.10 Сифат аудитини ўтказиш учун электрон хотирада сақланаётган маълумотларнинг аниқ нусхаларини олиш имконияти бўлиши шарт.

3.11 Маълумотларни мазкур қўлланманинг 5.4.2.9 бандига мувофиқ онгли ёки тасодифан зиён етказишдан жисмоний ёки электрон воситалар ёрдамида химоялаш лозим: Сақланаётган маълумотларнинг тўғрилиги, тўлиқ сақланганлиги ва уларни олиш осонлигини текшириб туриш лозим. Агарда компьютер қурилмаси ёки дастурларга ўзгартириш киритиш режалаштирилаётган бўлса, юқорида эслатиб ўтилган текширувлар қўлланилаётган сақлаш соҳасига мувофиқ интерваллар оралиғида ўтказилиши керак.

3.12 Доимо ўрнатилган вақтлар оралиғида эҳтиёт нусхаларини яратиш йўли билан маълумотларни химоя қилиш керак. Эҳтиёт нусхаларини керакли муддатгача алоҳида ва хавфсиз жойда сақлаш керак.

3.13 Компьютер тизими ишдан чиққанда айнан ўхшаш ёки альтернатив қурилмалар бўлиши лозим. Альтернатив қурилмаларни ишга тушириш учун сарфланадиган вақт, бундай зарурат тугилганда улардан фойдаланиш тезкорлигига боғлиқ бўлиши лозим. Масалан, маҳсулотни самарали равишда қайтариш керак бўлган маълумот дарҳол олинishi керак.

Q'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.14 Тизим бузилганда ёки тўхтаб қолганда амал қилиниши лозим бўлган усул белгиланиши лозим; ушбу усул валидациядан ўтган бўлиши лозим. Ҳар қандай шикастланишлар ва уларни бартараф этиш йўлида амалга оширилган ҳаракатлар баённомалаштирилиши лозим.

3.15 Хатоларни қайд этиш ва таҳлил қилиш, шунингдек уларни бартараф этиш чора-тадбирлари усули ишлаб чиқилиши лозим.

3.16 Компьютер хизмати таъминоти учун бегона ташкилот жалб этилса, ушбу бегона ташкилот билан мажбуриятлари аниқ кўрсатилган расмий шартнома бўлиши керак (мазкур қўлланманинг 5.7 бўлимига қаранг).

3.17 Агар серияни сотиш ёки етказиб бериш учун ишлаб чиқаришга рухсатнома бериш компьютерлашган тизим ёрдамида амалга оширилса, у ҳолда компьютер тизими фақат ваколатли шахсгагина серияларни ишлаб чиқаришга рухсат беришига имконият яратиши керак, шунингдек, серияни ишлаб чиқариш учун рухсат берган шахсни аниқ идентификатлаштириш ва шахсини қайд этиб бориши лозим.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

10-ИЛОВА

(мажбурий)

**ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШДА ИОНЛОВЧИ НУРЛАНИШДАН
ФЙДАЛАНИШ****Кириш**

Ионловчи нурланиш ишлаб чиқариш жараёнида турли мақсадларда жумладан, микроблар микдорини камайтириш ва хом ашё, кадоқлаш материаллари ёки маҳсулот стерилизацияси, шунингдек кон препаратларини қайта ишлаш жараёнида қўлланилиши мумкин.

Икки турдаги ионловчи нурланиш қўлланилади: радиоактив манбадан гамма-нурланиш ва тезлаткич ёрдамида юкори энергетик электрон нурланиш (бета-нурланиш).

Гамма-нурланишда икки турли усул қўлланиши мумкин:

а) серияли усул – маҳсулот нурланиш манбаси атрофида доимий жойларда жойлаштирилади ва ионловчи нурланиш манбаси очик турганида тўлдирилиши ёки бўшатирилиши мумкин эмас;

б) узлуксиз усул – автоматик тизим маҳсулотни радиацион камерага, сўнг эса камерадан тегишли тезликда маълум йўналишда очик ионловчи нурланиш манбаси ёнидан ўтказди.

Электрон нурлантиришда маҳсулот харакати йўналиши бўйлаб ўтадиган юкори энергетик электронларнинг узлуксиз ёки тебраниб турувчи тутамидан ўтади.

1 Масъулият

1.1 Нурлантириш билан қайта ишлаш, дори воситалари ишлаб чиқарувчиси ёки шартнома бўйича радиацион курилма оператори (“шартнома бўйича ишлаб чиқарувчи”) томонидан амалга оширилиши мумкин, улардан ҳар бири ишлаб чиқариш учун тегишли лицензияга эга бўлиши лозим.

1.2 Дори воситалари ишлаб чиқарувчиси маҳсулот сифати, жумладан нурлантириш натижасида мақсадига эришилгани учун жавобгардир. Шартнома бўйича ишлаётган радиацион курилма оператори ишлаб чиқарувчи томонидан талаб этилаётган нурлантириш дозаси нурлантирилаётган контейнерга (яъни, маҳсулот сақловчи нурлантирилаётган контейнерга, жумладан манбадан энг узоқ бўлган контейнерга ҳам) берилгани учун жавобгар.

1.3 Талаб этилган нурлантириш дозаси, жумладан, белгиланган чегаравий доза, дори воситасининг рўйхатга олиш ҳужжатларида кўрсатилиши лозим.

2 Дозани ўлчаш

2.1 Дозани ўлчаш бу – дозиметрлар ёрдамида ютилган нурланиш дозасини аниқлашдир. Техник ёндашишларни тушуниш ва тўғри қўллаш, валидация, жараёни тайёрлаш ва назорат қилишда ниҳоятда муҳимдир.

2.2 Оддий дозиметрларнинг ҳар бир сериясини калибровка қилиш миллий ёки халқаро стандартларга мувофиқ бўлиши лозим. Калибровканинг амал қилиш даври белгиланиши, асосланиши ва унга қатъий амал қилиниши лозим.

2.3 Калибрлаш эгри чизиғини олиш ҳамда нурлантиришдан сўнг ютилган дозанинг ўзгаришини ўлчаш учун одатда, бир воситадан масалан оддий дозиметрлардан фойдаланиш лозим. Турли воситалар қўлланилганида ҳар бир восита ютган мутлақ доза аниқланиши керак.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

2.4 Ишлатилаётган дозиметр турига қараб, маълум сабабларга кўра вужудга келиши мумкин бўлган хатолар, жумладан, намликнинг ўзгариши, ҳароратнинг ўзгариши, нурлантириш ва уни ўлчаш оралиғида ўтган вақт, нурлантириш дозаси қувватининг ҳисоби олиниши лозим.

2.5 Дозиметрлар томонидан ютилган дозалар ўзгаришини ўлчаш учун ишлатиладиган воситанинг тўлқин узунлиги ва уларнинг зичлигини ўлчаш учун ишлатиладиган восита, фойдаланиш барқарорлиги, мақсади ва қўллаш усулига кўра белгиланган вақт оралиғида калибровка йўли билан текширилиши лозим.

3 Жараён валидацияси

3.1 Валидация бу – жараён, яъни маҳсулот томонидан ютилиши мўлжалланган дозанинг етказиб берилиши кутилаётган натижани беришини исботловчи фаолиятдир.

3.2 Валидация маҳсулот белгиланган тартибда жойлаштирилган нурлантирилаётган контейнер ичида ютилган дозанинг тақсимланишини белгилаш учун доза харитасини тузишни ўз ичига олиши керак.

3.3 Нурлантириш жараёни спецификацияси камида қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

а) маҳсулотнинг ўрама ҳақида тўлиқ маълумотлар;

б) контейнер ичига нурлантириш учун маҳсулот жойлаштириш схема (лари). Агар нурлантирилаётган контейнер ичида ҳар хил турдаги маҳсулотлар бўлса, зич маҳсулотнинг тўлиқ доза ютиши ва бир маҳсулот иккинчисини тўсиб қолмаслигига алоҳида аҳамият қаратиш лозим. Аралаш маҳсулотнинг ҳар бир жойлашуви спецификациялаштирилиши ва валидацияланиши лозим;

в) нурлантирилаётган контейнерларнинг манба атрофига жойлаштириш схемаси (серияли усулда) ёки камера орасидан ҳаракатланиш траекторияси намунаси (узлуксиз усулда);

г) маҳсулот томонидан ютилган нурлантириш дозасининг юқори ва пастки чегаралари (ва дозани ўлчашнинг одатий усуллари);

д) нурлантирилаётган контейнер томонидан ютилган нурланиш дозасининг юқори ва пастки чегаралари ва ютилган нурланиш дозасини назорат қилиш учун дозиметриянинг тегишли усуллари;

е) жараённинг бошқа параметрлари, жумладан, нурлантириш дозаси қуввати, экспозициянинг максимал вақти, экспозициялар сони ва ҳ.к.

Агарда нурлантириш шартнома асосида ўтказилса, ушбу шартномада лоақал, нурлантириш жараёни спецификациясини белгилаб берувчи (г) ва (д) бандлари баён қилиниши лозим.

4 Қурилмани тайёрлаш

Умумий ҳолатлар

4.1 Тайёрлаш – жараён спецификациясига мувофиқ ишлаш жараёнида радиацион қурилма олдиндан белгиланган чегараларда ишлашининг ҳужжатлаштирилган исботидир. Мазкур илова матнида олдиндан белгиланган чегаралар - нурлантирилаётган контейнер томонидан ютилиши мўлжалланган максимал ва минимал дозаларнинг операторсиз ишлаганида контейнерга ушбу чегаралардагидан кўпроқ доза берилиш эҳтимоли бартараф этилиши лозим.

BU STANDART AGENTLARI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

4.2 Тайёрлаш жараёни куйидагиларни ўз ичига олиши керак:

- а) режалаштириш;
- б) доза харитасини тузиш;
- в) хужжатлаштириш;
- г) қайта тайёрлашга бўлган талаблар.

Гамма-нурлатгичлар

Режалаштириш

4.3 Нурлатгич атрофидаги ҳар қандай нуқтада нурлантирилаётган контейнернинг маълум бир қисми томонидан ютилаётган нур дозаси, биринчи навбатда, куйидаги омилларга боғлиқ:

- а) манба фаоллиги ва геометрияси;
- б) манбадан контейнергача бўлган масофа;
- в) белгиланган таймер ёки конвейер тезлиги билан назорат қилинадиган нурлантириш вақтининг давомийлиги;
- г) манба ва контейнернинг маълум қисми орасида жойлашган материал (жумладан бошқа маҳсулот) таркиби ва зичлиги.

4.4 Ютилган дозанинг умумий миқдори доим ишлаб турувчи нурлатгичдан ўтадиган контейнерлар траекторияси ёки серияли нурлантиришдаги юклаш схемаси, шунингдек нурлантириш цикллари сонига боғлиқ бўлади.

4.5 Доим ишлаб турувчи нурлатгичдан фойдаланилгандаги ўзгармас траекторияда ёки серияли нурлатгичдан фойдаланган ҳолатдаги юкланма ўзгармас бўлганда ва манбанинг белгиланган жадаллиги ва белгиланган маҳсулот турида оператор назорат қилиши шарт бўлган қурилманинг асосий параметри конвейер тезлиги ёки таймерда белгиланган вақтдир.

Доза харитасини тузиш

4.6 Доза харитасини тузиш жараёнда радиацион қурилма модел маҳсулот ёки бир хил зичликдаги репрезентатив маҳсулот билан қадокланган нурлантириладиган контейнерлар билан тўлдирилиши лозим. Дозиметрлар контейнерлар ёки модел маҳсулот билан ўраб олинган нурлатгичдан ўтувчи нурлантиришга мўлжалланган камида учта тўлдирилган контейнерларга жойлаштирилган бўлиши керак. Агар маҳсулот бир текисда жойлаштирилмаган бўлса, дозиметрлар кўпроқ контейнерларга ўрнатилиши керак.

4.7 Дозиметрлар жойлашуви нурлантирилаётган контейнер ўлчамига боғлиқ. Масалан, $1 \times 1 \times 0,5$ m ўлчамдаги контейнерлар учун бутун контейнер ҳажми бўйлаб, жумладан, ташқи юзалари бўйлаб уч ўлчамли 20 см ли тўр шаклидаги жойлаштириш тўғри келиши мумкин. Нурлатгичларнинг олдинги эксплуатацион сифатлари тавсифларидан минимал ва максимал доза жойлари маълум бўлса, бир нечта дозиметрлар ўртача дозалар ҳудудларидан олиб экстремал дозали ҳудудлардаги 10 см ли тўр шаклида жойлаштирилиши мумкин.

4.8 Ушбу жараён сўнгида қурилманинг белгиланган параметрлари, маҳсулот зичлиги ва юкланма схемаси шароитида маҳсулот ва контейнер юзаси томонидан ютилган минимал ва максимал дозалар белгиланади.

4.9 Идеал шароитда доза харитасини тузиш учун эталон дозиметрлардан фойдаланиш керак, зеро улар нисбатан аниқроқ. Шунингдек, оддий дозиметрлардан фойдаланишга ҳам рухсат берилади, аммо улар ёнида ҳар бир нурланаётган контейнерда минимал ва максимал доза кутилаётган жойларда ва одатда, назорат қилинадиган жойда

эталон дозиметрларни жойлаштириш тавсия қилинади. Кузатилаётган доза қийматларида тасодифий четланишлар бўлиши мумкин бўлиб, уларни қайта ўлчашда олинган турли қийматларни солиштириш йўли билан баҳолаш мумкин.

4.10 Оддий дозиметр ёрдамида барча нурлантирилган контейнерлар талаб этилган минимал дозани ютганлигини кафолатлаш учун оддий дозиметр ёрдамида ўлчанган минимал кузатиладиган доза оддий дозиметрлар билан ўлчашдаги хатоларни инобатга олган ҳолда белгиланиши лозим.

4.11 Доза харитасини тузишда, нурлатгич параметрларини доимийлигини сақлаш, назорат қилиш ва баённомалаштириш лозим. Ушбу баённомалар дозиметрия натижалари ва бошқа барча баённомалар билан бирга сақлаб қўйилиши лозим.

Электрон-нурли нурлатгичлар

Режалаштириш

4.12 Нурлантирилаётган маҳсулотнинг маълум қисми томонидан ютилган доза асосан қуйидаги омилларга боғлиқ:

- а) нур тутами олинган тавсифлари, яъни: электрон энергияси, ўртача нур тутами оқими, сканерлаш кенглиги ва сканерлаш бир текислиги;
- б) конвейер тезлиги;
- в) маҳсулот таркиби ва зичлиги;
- г) чиқиш дарчаси ва маҳсулотнинг маълум қисми оралиғидаги материал таркиби, зичлиги ва калинлиги;
- д) чиқиш дарчаси ва контейнер оралиғидаги масофа.

4.13 Оператор назорат қилиши лозим бўлган асосий параметрлар нур тутами тавсифлари ва конвейер тезлиги.

Доза харитасини тузиш

4.14 Доза харитасини тузишда дозиметрлар, маҳсулотни моделловчи бир жинсли абсорбцияловчи пластиналар оралиғида ёки бир хил зичликдаги репрезентатив маҳсулот қатламлари орасида шундай жойлаштирилиши керакки, бунда электронлар таъсирининг максимал радиусида камида ўнта ўлчов қилиниши керак. Ушбу илованинг 4.7-4.10 бандларида баён этилган талабларга риоя этилиши лозим.

4.15 Доза харитасини тузиш вақтида нурлатгич параметрлари доимий ушлаб турилиши, назорат қилиниши ва баённомалаштирилиши лозим. Ушбу баённомалар дозиметрия натижалари ва бошқа барча баённомалар билан бирга сақлаб қўйилиши лозим.

Қайта тайёрлаш

4.16 Жараён ёки нурлантирилаётган контейнерда дозанинг тақсимланишига таъсир этувчи ёки нурлатгич характеристикаларида ўзгаришлар (масалан, стерженларни алмаштириш) содир бўлса, тайёрлаш жараёни қайта ўтказилиши керак. Қайта тайёрлаш даражаси нурлатгич ёки юкламадаги ўзгариш даражасига боғлиқ бўлади. Гумон пайдо бўлганда қайта тайёрлаш талаб этилади.

5 Иншоотлар

Иншоотларни контаминацияга йўл қўймайдиган қилиб, лойиҳалаштириш ва фойдаланиш керак. Нурлантирилган контейнерлар нурланмаган контейнерлардан алоҳида сақланишлари лозим. Агар материаллар нурлантириш учун ёпиқ контейнерларда қайта ишланса, келгусида контаминация хавфи бўлмаслиги шарти билан фармацевтик ва нофармацевтик материалларни бир-биридан ажратмаслик мумкин.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Маҳсулотларнинг манбаадан радионуклидлар билан ҳар қандай контаминацияланиш хавфи бартараф этилиши керак.

6 Ишлов бериш

6.1 Нурлантириш учун контейнерларни валидацияда белгиланган юклаш чизмасига мувофиқ юклаш керак бўлади.

6.2 Жараён пайтида нурлантирилаётган контейнерлар учун нурлантириш дозаси валидациядан ўтган дозиметрик усуллар ёрдамида назорат қилиниши лозим. Ушбу доза ва контейнер ичидаги маҳсулот ютган доза ўртасидаги нисбат, валидация ҳамда қурилмани тайёрлаш жараёнида белгиланиши лозим.

6.3 Нурлантирилган ва нурлантирилмаган контейнерларни фарқлаш учун радиацион индикаторлардан фойдаланиш лозим. Уларни ягона фарқлаш усули ёки жараённинг қониқарли натижалари сифати деб қабул қилиш тавсия этилмайди.

6.4 Қурилмани тайёрлаш тажрибасидан ёки бошқа манбалардан олинган маълумотларга кўра айрим контейнерлар томонидан ютилган нур дозаси, белгиланган чегараларда қолганлиги маълум бўлгандан сўнггина радиацион камерадаги контейнерларнинг аралаш юкламасини нурлантириш мумкин бўлади.

6.5 Талаб этилаётган нурлантириш дозаси бирдан ортиқ экспозиция ёки радиацион камерада бир марта ўтказишдан сўнг олинса, ушбу ҳолат рўйхатга олиш ҳужжатлари эгаси билан келишилган бўлиши керак; ундан ташқари, ушбу доза олдиндан белгиланган вақт оралигида ютилиши керак.

Нурлантириш жараёнидаги режалаштирилмаган тўхташлар нурлантириш вақтини олдиндан келишилган вақтга нисбатан узайтираётган бўлса, рўйхатга олиш ҳужжатлари эгаси бундан хабардор қилиниши керак.

6.6 Нурлантирилмаган маҳсулот доимо нурлантирилган маҳсулотдан ажратилиши лозим. Унга радиацион индикаторлардан фойдаланиш (мазкур илованинг 6.3 бандига қаранг) ва хоналарнинг тегишли режалаштирилиши билан эришилади.

Гамма-нурлатгичлар

6.7 Узлуксиз қайта ишлаш усулида дозиметрлар шундай жойлаштирилиши керакки, бутун жараён давомида камида иккита дозиметр бир вақтнинг ўзида нурлантириш таъсирида бўлиши керак.

6.8 Серияли усулда, камида иккита дозиметр минимал доза олинаётган жойларда ионловчи нурланиш таъсирида бўлиши керак.

6.9 Узлуксиз қайта ишлаш усулида манба тўғри жойлашувининг ижобий индикацияси ва манба ҳолати ва конвейер ҳаракати ўртасида боғлиқлик бўлиши керак. Конвейер тезлиги доимий равишда назорат қилиниши ва баённомалаштирилиши лозим.

6.10 Серияли қайта ишлаш усулида ҳар бир серия учун манба ҳаракати ва экспозиция вақтини назорат қилиш ва баённомалаштириш лозим.

6.11 Исталган дозани олиш учун, таймер ўрнатилиши ва конвейер тезлиги манбанинг радиоактив парчаланиши ва манбадаги аралашмаларга боғлиқ мослаштирилиши лозим. Тезлик ва вақтнинг белгиланган қийматлари баённомалаштирилиши ва уларга қатъий амал қилиниши керак.

Электрон-нурли нурлатгичлар

6.12 Ҳар бир контейнерга дозиметр жойлаштирилиши лозим.

6.13 Нур тутамининг ўртача оқими, электронларнинг сони ва энергияси ва конвейерлар тезлиги мунтазам қайд қилиниши лозим. Ушбу маълумотларнинг саноатликларни,

**DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

конвейер тезлигидан ташқари, тайёрлаш вақтида аниқлаб белгиланган чегаралар доирасида назорат қилиш лозим, зеро улар бир вақтнинг ўзида ўзгаради.

7 Хужжатлар

7.1 Олинган, нурлантирилган ва жўнатилган контейнерлар сони ўзаро ва тегишли хужжатлар маълумотларига мос келиши керак.

Ҳар қандай номувофикликлар ҳақида хабардор қилиш, унинг сабаблари аниқланиши керак.

7.2 Радиацион қурилма оператори мазкур серия ёки етказиб берилган партиядоги ҳар бир нурлантирилган контейнер томонидан ютилган доза диапазонларини ёзма равишда тасдиқлаши керак.

7.3 Ҳар бир нурлантирилган серия учун жараёни олиб бориш ва назорат қилиш баённомалари белгиланган масъул шахс томонидан текширилиши, имзоланиши ва сақланиши лозим. Сақлаш усули ва жойи радиацион қурилма оператори ва рўйхатга олиш хужжатлари эгаси ўртасида келишилган бўлиши керак.

7.4 Радиацион қурилма валидацияси ва уни тайёрлашга оид хужжатларни маҳсулотни яроқлилик муддати ўтганидан сўнг бир йил ёки қайси вақт нисбатан узоқроқ эканлигига қараб, қурилмада нурлантирилган сўнгги маҳсулот чиқарилганидан сўнг беш йил давомида сақлаш керак.

8 Микробиологик назорат

Дори воситалари ишлаб чиқарувчиси микробиологик назорат учун масъул. Бундай назорат, рўйхатдан ўтказиш хужжатларида белгиланганига кўра, маҳсулот ишлаб чиқарилиш жойидаги атроф-муҳит назоратини ва нурлантиришдан олдинги маҳсулот назоратини ўз ичига олиши мумкин.

**U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

11-ИЛОВА

(мажбурий)

ТАДҚИҚОТ СИНОВЛАР УЧУН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

1 Тамойил

Синов учун дори воситалари мазкур қўлланмада баён этилган дори воситаларининг яхши ишлаб чиқариш амалиёти тамойиллари ва батафсил қоидаларига мувофиқ тайёрланиши лозим. Шунингдек, ишга тааллуқли бўлиб, препаратни ишлаб чиқиш босқичи талабларига жавоб берадиган бошқа қўлланмалар ҳам эътиборга олинади лозим. Жараён борасидаги билимлар кенгайтириши муносабати билан ўзгартиришлар киритиш имконияти бўлиши учун қўлланилган усуллар дори воситаси ишлаб чиқиш босқичлари талабларига жавоб берадиган ва мослашувчан бўлишлари керак.

Клиник синовларда иштирокчи субъектлар бозордаги препаратларни истеъмол қилувчи беморларга қараганда қўпроқ хавф-хатарга дучор бўлишлари мумкин. Синов учун мўлжалланган дори воситаларига нисбатан GMP ни қўллаш синов субъектларига хавф-хатар йўқлигини кафолатлаш, шунингдек, клиник синовлар натижаларига талаб даражасида бўлмаган ишлаб чиқариш оқибатлари натижасида етарли бўлмаган хавфсизлик, сифат ёки самарадорликка таъсир қилмаслигини таъминлаш учун керак. Бу талаблар, битта ёки ҳар хил клиник синовларда қўллашга мўлжалланган дори воситаларининг, сериядан серияга доимий сифатини таъминлаш, шунингдек, синовдан ўтаётган дори воситасини ишлаб чиқариш жараёнидаги ўзгаришларни тўғри ҳужжатлаштириш ва асослашни кўзда тутати.

Синов учун мўлжалланган дори воситалари клиник синовларининг дизайнлари турли хиллиги туфайли уларни ишлаб чиқаришда белгиланган тартибнинг йўқлиги ва шу сабабли ўрам дизайнларининг турличалиги, рандомизация ва дори воситаси номини кўрмасдан синовдан ўтказиш, қарама-қарши контаминация ва препаратларни адаштириб юбориш хавфининг юқорилиги сабабли рўйхатга олинган дори воситаларига қараганда қўшимча қийинчиликлар вужудга келиши мумкин. Бундан ташқари, препаратни таъсир кучи ёки захарлилиги борасидаги билимлар тўлиқ бўлмаслиги мумкин, жараённинг тўлиқ валидацияси бўлмаслиги, қайта қадоқланган ёки бирон-бир тарзда модификацияланган рўйхатга олинган дори воситалари ҳам ишлатилиши мумкин.

Мана шундай муаммолар мавжудлиги боис тегишли ўқув машғулотларини ўтган, синовдан ўтаётган дори воситаларига нисбатан GMP ни қўллашни яхши тушунадиган ходимлар керак. Клиник синовларнинг барча жиҳатлари, шунингдек синовдан ўтказилаётган дори воситалари учун энг катта жавобгарликка эга клиник синовлар ҳомийси билан ҳамкорлик қилиши лозим.

Ишлаб чиқариш жараёнларининг мураккаблиги юқори бўлганлиги сабабли юқори самарали сифат тизими керак.

Мазкур илова талаб даражасидаги клиник амалиёт қоидаларига ҳамоҳанг ва уларни тўлдирувчи клиник синовларга мўлжалланган дори воситаларни клиник синовларга мўлжалланган дори воситаларни буюртма бериш, юкни тушириш/ташиш ва клиник синов буюртмаларни қайтариш қоидаларини ҳам ўз ичига олган.

Изох. Клиник синов субъектларига синовдан ўтказилмаётган, плацебо ёки қиёслаш препаратлари бўлмаган препаратлар ҳам тақдим этилиши мумкин. Бундай препаратлар қўшимча терапия, касалликнинг олдини олиш, таъминлаш ва даволаш мақсадида, субъектлар учун мўлжалланган оқилона тиббий қаровни таъминлаш учун қўлланиши мумкин. Бундай воситалар баённомага мувофиқ физиологик ҳолатни таъминлаш

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

мақсадида қўлланиши мумкин. Бундай препаратлар синовга мўлжалланган дори воситалари эмас; уларни ҳомий ёки тадқиқотчи етказиб бериши мумкин. Ҳомий улар клиник синовни ўтказишга руҳсат бериш талабномасига мос келиши ва синов мақсадини ҳисобга олган ҳолда талаб даражасидаги сифатга эгаллигини кафолатлаши керак; бунда у препаратлар манбасини эътиборга олиши лозим, улар рўйхатдан ўтган дори воситаларими ва қайта кадоқланганми. Бунинг учун Ваколатли шахс маслаҳати ва иштироки тавсия этилади.

2 Сифатни бошқариш

2.1 Ишлаб чиқарувчи ёки импортёр томонидан ташкил этилган, жорий этилган ва амалга ошириладиган сифат тизими ҳомий томонидан тасдиқланган йўриқномаларда ҳужжатлаштирилиши ва синовга мўлжалланган дори воситаларига нисбатан қўлланадиган GMP тамойиллари ва қоидаларини ҳисобга олиши лозим.

2.2 Препарат спецификациялари ва ишлаб чиқариш йўриқномалари ишлаб чиқариш жараёнида ўзгартирилиши мумкин, аммо тўлиқ назорат ва ўзгаришларни кузатиб боришни таъминлаш керак.

3 Ходимлар

3.1 Фаолияти синовга мўлжалланган дори воситалари билан боғлиқ барча ходимлар бундай маҳсулот турлари учун хос бўлган талаблар борасида тегишли курсларда ўқиган бўлиши керак.

3.2 Ваколатли шахс мазкур илова талабларига жавоб берадиган тизимлар мавжудлиги учун жавобгар бўлиши лозим; у фармацевтик ишлаб чиқариш ва клиник синов жараёнлари борасида чуқур билимларга эга бўлиши керак. Синов учун мўлжалланган дори воситаларини сертификатлаш билан боғлиқ кўрсатмалар мазкур қўлланманинг 12.1-12.4 бандларида келтирилган.

4 Бино ва асбоб-ускуналар

Дори воситаларнинг захарлилиги, таъсир кучи ва аллергия таъсири охиригача маълум бўлмаган бўлиши мумкин; шу сабабли қарама-қарши контаминация хавф-хатарини минимум даражага тушириш зарурияти ошиб боради. Қурилма ва иншоотлар конструкцияси, инспекциялаш/синов усуллари ва тозалашдан сўнг фойдаланадиган мақбул чегаралар бундай хавф-хатар характерини ҳисобга олиши лозим. Агар иложи бўлса, кампаниялар тамойилига кўра ишлаб чиқаришга эътибор қаратиш лозим. Тозалаш учун эритувчи танлаш масаласида препарат эрувчанлигини ҳисобга олиш лозим.

5 Ҳужжатлар

Спецификациялар ва йўриқномалар

5.1 Спецификациялар (хом ашё, бирламчи кадоқлаш материаллари, оралик, кадоқланмаган ва тайёр маҳсулотлар учун), ишлаб чиқариш рецептуралари, технологик йўриқномалар ва ўраб-жойлаш бўйича кўрсатмалар жорий билим даражаси йўл қўядиган даражада мукамал бўлиши лозим. Уларни ишлаб чиқариш жараёнида вақти-вақти билан баҳолаш ва керак бўлса, актуаллаштириш лозим. Ҳар бир янги версияда энг сўнгги маълумотлар, ҳозирги вақтда қўлланадиган технология, меъёрий ва фармакопёя талаблари ҳисобга олиниши керак; кузатувни таъминлаш учун янги версияда олдинги версияга ҳавола бўлиши керак. Препарат сифати учун салбий оқибатлар, хусусан, барқарорлиги ва биоэквивалентлиги олиб келиши мумкин бўлган ҳар қандай ўзгаришлар, ёзма йўриқномаларга мувофиқ киритилиши лозим.

5.1.2 Ўзгаришлар киритиш сабабларини баённомалаштириш лозим; препарат сифати ва бошқа ҳар қандай клиник синовлар борасидаги ўзгаришлар оқибатлари ўрганилиши ва ҳужжатлаштирилиш керак.

6 Буюртма

Буюртма, маълум бирлик миқдордаги маҳсулотни ишлаб чиқариш ва/ёки ўраб-жойлаш, ва/ёки уни ташиш учун талабларидан иборат бўлиши лозим. Фақат ҳомий, ёки унинг номидан иш юритувчи шахсгина ишлаб чиқарувчига буюртма бериши мумкин. Буюртма ёзма тарзда (шунингдек, электрон воситалар орқали узатилиши ҳам мумкин) баён қилинган ва ҳар хил талқин қилишнинг олдини олиш мақсадида аниқ бўлиши керак; буюртма расман тасдиқланиши ва спецификациялар ҳужжатларига ва клиник синовнинг тегишли баённомасига ҳаволалар бўлиши керак.

7 Препарат спецификацияси ҳужжатлари

Препарат спецификацияси ҳужжатлари (“Атама ва тушунчалар таърифи” бўлимига қаранг), олдинги версияларнинг кузатилишини таъминлаган ҳолда препаратни ишлаб чиқиш жараёнига мувофиқ мунтазам равишда актуаллаштириш керак. Ҳужжат куйидаги ҳужжатлар (ёки уларга бўлган ҳаволалар) дан иборат бўлиши керак:

- Хом ашё ва ўраб-жойлаш материаллари, оралиқ, қадоқланмаган ва тайёр маҳсулотларга спецификация ва таҳлил усуллари.
- Ишлаб чиқариш усуллари.
- Ишлаб чиқариш жараёнидаги синовлар ва усуллар.
- Ёрликнинг тасдиқланган нусхаси.
- Клиник синовлар тўғрисидаги тегишли баённомалар ва рандомизация кодлари керак бўлса,
- Буюртмачи билан тузилган тегишли техник шартномалар керак бўлса,
- Барқарорлик бўйича маълумотлар.
- Сақлаш ва ташиш шароитлари.

Юқорида келтирилган рўйхат чекланиб қолиш учун мўлжалланмаган; у тугал рўйхат эмас. Препарат ва ишлаб чиқиш босқичига қараб, ҳужжатлар мазмуни ўзгариши мумкин. Маълумот Ваколатли шахс учун сертификатлаштириш ва аниқ сериани ишлаб чиқаришга рухсатнома бериш мақсадида яроқлиликни баҳолаш учун асос бўлиши керак; ва шу тариқа унга мазкур маълумотни олишга имкон бўлиши керак. Агар ишлаб чиқариш жараёнининг турли босқичлари ҳар хил Ваколатли шахслар жавобгар бўлган ҳар хил ҳудудларда амалга оширилса, алоҳида ҳужжатлар мажмуи тузиш, унга тегишли ҳудудлардаги фаолиятга алоқадор маълумотларни киритиш керак.

8 Ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномалар

8.1 Ҳар бир ишлаб чиқариш жараёни ёки таъминот учун аниқ ва етарли ёзма йўриқномалар ва ёзма баённомалар бўлиши керак. Агарда жараён қайта такрорланадиган бўлмаса, ишлаб чиқариш рецептураси ва технологик йўриқномаларни тузиш зарурати йўқ. Рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси олингандан сўнг, одатий усулда ишлаб чиқаришда фойдаланадиган ҳужжатларнинг якуний нусхасини тайёрлашда, баённомалар алоҳида аҳамият касб этади.

8.2 Ишлаб-чиқариш, қадоқлаш, сифат назорати синовлари, сақлаш ва ташиш жараёнлари учун батафсил ёзма йўриқномаларни яратишда **STANDART** спецификациялари ҳужжатларидаги маълумотлардан фойдаланиш керак.

**STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

9 Ўраб-жойлаш бўйича йўриқнома

9.1 Клиник синовга мўлжалланган дори воситалари, ҳар бир субъект учун индивидуал усулда қадокланади. Ўраб-жойлаш лозим бўлган маҳсулот миқдори сифат назорати учун керак бўлган миқдор ва сақлаш лозим бўлган архив намуналарини ҳисобга олган ҳолда ўраб-жойлаш бошлангунга қадар аниқланиши керак. Жараённинг ҳар бир босқичида ҳар бир зарур препаратнинг миқдори тўғри ҳисобланганлигини кафолатлаш учун баланс тузиш керак.

9.2 Ишлаб чиқариш, синовдан ўтказиш ва серияни ўраб-жойлаш баённомалари

9.2.1 Серия баённомалари жараёнлар кетма-кетлигини аниқ кузатиш учун етарли даражада батафсил маълумотларни ўз ичига олиши лозим. Ушбу баённомалар ишга тааллуқли ва препарат ҳақидаги мавжуд билимларни кенгайтириш ва ишлаб чиқариш жараёнини кенгайтириш имконини берувчи хатти-харакатлар ёки киритилган ўзгаришларни асослайдиган барча маълумотларни ўз ичига олиши лозим.

9.2.2 Серияни ишлаб чиқариш баённомалари, мазкур серия қўлланилган клиник синов расман тўхтатилганидан сўнг, 5 йилдан кам бўлмаган муддатда сақланиши лозим.

10 Технологик жараён

10.1 Хом ашё

Технологик жараён доимийлигига хом ашё сифати таъсир қилиши мумкин. Шу сабабли, хом ашёнинг физик ва кимёвий хусусиятлари аниқланиши, унинг спецификацияларида ҳужжатлаштирилиши ва назорат қилиниши керак. Дори воситалари спецификациялари имкон қадар тугал бўлиб, ҳозирги билим даражасига мос бўлиши лозим. Ишлаб чиқариш жараёнида, ҳам дори воситалари, ҳам ёрдамчи воситалар спецификацияларини вақти-вақти билан қайта кўриш ва керак бўлса, актуаллаштириш лозим.

Технологик жараёндаги ҳар қандай ўзгаришни аниқлаш ва зарурат тугилганда уни ҳал этиш учун дори ва ёрдамчи моддаларнинг сифати тўғрисида батафсил маълумотга эга бўлиш лозим.

10.2 Қадоклаш материаллари

Спецификациялар ва сифат назорати мезонларида қадоклаш материаллари ҳар хил серияларининг ташқи кўринишидаги фарқлар туфайли режалаштирилмаган раскодировканинг олдини олиш бўйича чора-тадбирлар кўзда тутилиши керак.

10.3 Ишлаб чиқариш жараёнлари

10.3.1 Ишлаб чиқиш босқичида жараённи назорат қилиш учун ишлаб чиқариш жараёнидаги критик параметрлар ва назорат нуқталарини белгилаш лозим. Технологик жараённинг муваққат параметрлари ва назорат нуқталарини орттирилган тажриба, шу жумладан, олдинги ишлаб чиқиш ишларида олинган тажриба асосида белгилаш мумкин. Раҳбар ходимлар керакли йўриқномаларни тузиш ва ишлаб чиқариш жараёнида орттирилган тажриба асосида уларни мунтазам равишда мослаштиришга алоҳида эътибор қаратиши лозим. Белгиланган ва назорат қилинадиган параметрлар жорий билимларни ҳисобга олган ҳолда асосланган бўлиши керак.

10.3.2 Синовдан ўтказилаётган дори воситалари учун технологик жараёнлар одатий ишлаб чиқариш учун зарур бўлган даражада валидацияланиши шарт эмас, аммо хоналар ва курилмалар валидациядан ўтиши шарт. Стерил препаратлар ҳолатида стерилизация жараёнлари валидациясини рўйхатдан ўтказилган препаратлар учун бўлган стандартлар

DAVL: T N: ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

бўйича амалга ошириш мумкин. Ундан ташқари, зарур бўлганда, биотехнология усули билан олинадиган препаратлар хавфсизлигини кафолатлаш учун ушбу соҳада амал қилувчи тегишли қўлланмаларда баён этилган илмий тамойиллар ва усулларга мувофиқ вируслар ва/ёки биологик асосдаги бошқа аралашмалар инактивацияси/йўқотилганлигини исботлаш керак.

10.4 Қиёслаш препаратига қўлланадиган тамойиллар

10.4.1 Агарда препарат модификацияланса, бундай ўзгаришлар препаратнинг бошланғич тавсифларига катта таъсир кўрсатмаслигини исботловчи маълумотлар (масалан, барқарорлиги, нисбий эрувчанлиги, биосамарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар)га эга бўлиш лозим.

10.4.2 Препарат бошқа контейнерга қайта қадоқланган бўлса, бу қадоқ препаратни эквивалент ҳимоясини таъминламаслиги ёки препарат билан номутаносиб бўлиши мумкин, шу сабабли препаратнинг оригинал ўрамдаги яроқлилик муддати, санаси қайта қадоқлангандагига тўғри келмаслиги мумкин. Шунинг учун, ҳомий ёки унинг номидан иш юритувчи шахс препаратни ишлатиш мумкин бўлган мақбул санани кўрсатишлари лозим; шу билан бирга препарат табиати, контейнер тавсифлари ва препарат сақланадиган шароитларни эътиборга олиш лозим. Бу санани асослаб бериш керак; у дастлабки ўрамдаги яроқлилик муддати санасидан кечроқ бўлиши мумкин эмас. Яроқлилик муддатининг тугаш санаси клиник синов давомийлиги билан мувофиқланиши керак.

10.5 Кодлаш бўйича амаллар

Агар препаратлар кодланса, кодировкага эришиш ва уни сақлаб туришни таъминловчи, аммо керак бўлганда, кодланган (“номаълум”) маҳсулот, шу жумладан кодлаш бўйича жараёнгача бўлган препарат сериялари рақамларини идентификатлаштириш имконини берувчи тизимлар бўлиши лозим. Ўта зарур бўлганда, препаратни тезкор идентификациялатлаштириш имкониятини таъминламоқ лозим.

10.6 Рандомизация коди

Синовга мўлжалланган жойлаб, ўралган дори воситалари учун ишлатилган ҳар қандай рандомизация кодини яратиш, ҳимоя қилиш, тақсимлаш, қайта ишлаш ва сақлаш баён этилган йўриқномаларга, шунингдек, декодлаш механизмларига эга бўлиш лозим. Тегишли баённомаларни сақлаш лозим.

10.7 Ўраб-жойлаш

10.7.1 Синовга мўлжалланган дори воситаларини ўраб-жойлаш вақтида битта ўраб-жойлаш линиясида бир вақтнинг ўзида турли препаратларни қадоқлаш зарурати туғилиши мумкин. Тегишли жараёнлар йўли билан ва/ёки махсус қурилмалардан фойдаланиш ва ходимларни мос равишда ўқитиш ёрдамида препаратларни адаштириб юбориш хавф-хатарини минимум даражага тушириш керак.

10.7.2 Рўйхатдан ўтказилган препаратларга қараганда клиник синовга мўлжалланган дори воситалари қадоғи ва ёрлиқланиши мураккаброқ ва хатоларга кўпроқ мойил бўлиши (уларни ҳам аниқлаш нисбатан мураккаб) мумкин, айниқса, ташқи кўриниши ўхшаш бўлган “номаълум” препаратлар ишлатилганда. Нотўғри ёрлиқланишга нисбатан хавфсизлик чора тadbирларини кўриш, масалан, ёрлиқлар балансини тузиш, линияни тозалаш, тегишли тайёргарликдан ўтган ходимлар томонидан бажариладиган ишлардаги нозорат каби хавфсизлик чоралари кучайтирилиши лозим.

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH 140
BOSHQARMASI

10.7.3 Синов учун мўлжалланган дори воситаси ўрами, тайинлашган оралик пунктларида ташиш ва сақлаш вақтида яхши ҳолатни сақлаб қолинишини таъминлаши керак. Хар қандай аралашув ёки ташиш вақтида иккиламчи қадоқнинг очилганлиги маълум бўлиши керак.

10.8 Тамғалаш

10.8.1 1-жадвалида куйида келтирилган 10.8.1-10.8.5 пунктлар мазмунининг йигиндиси кўрсатилган. Тамғалаш субъект ҳимояси ва кузатувни таъминлаши, шунингдек, препарат ва синовни идентификатлаштириш имконини бериши ва синовга мўлжалланган дори воситасининг тўғри қўлланиш имконини бериш керак. Ёрликда куйидаги маълумот бўлиши лозим (агарда унинг йўқлиги, масалан, марказлашган рандомизация электрон тизимининг қўлланилиши каби ҳолатлар билан асосланмаган бўлса):

а) ҳомий, шартномадаги тадқиқот муассасаси ёки тадқиқотчи (препарат, клиник синов ва зудлик билан декодировка қилиш билан боғлиқ маълумотлар учун асосий алоқаги шахе) номи (исми), манзили ва телефон рақами;

б) дори шакли, киритиш йўли, дозаланган birlikлар миқдори ва очиқ синовлар вазиятида ном/идентификатор, шунингдек таъсир кучи;

в) серия рақами ва/ёки ичидаги модда идентификацияси ва ўраб-жойлаш жараёни учун код;

г) тиббиёт муассасаси, тадқиқотчи ва ҳомийни идентификатлаштириш имкониятини берувчи синов рақами (код), агарда буларнинг барчаси бошқа жойда кўрсатилмаган бўлса;

д) клиник синов субъектининг идентификация рақами/даволаш рақами ва керак бўлса, ташриф рақами;

е) тадқиқотчи исми (агарда (а) ёки (г) бандларига мувофиқ кўрсатилмаган бўлса);

ж) қўллаш йўриқномаси (варақа ёки тиббий қўллаш йўриқномаси, ёки клиник синов субъекти ёки препаратни киритувчи шахсга мўлжалланган бошқа тушунтириш ҳужжатига ҳавола келтирилиши мумкин);

з) «Фақат клиник синовлар учун» ёки муқобил формулировка;

и) сақлаш шароитлари;

к) қўлланилиш муддати, йил ва ой ноаниқликлар келиб чиқмайдиган қилиб кўрсатилиши керак (препаратни қайси санагача ишлатилиши мумкинлиги ёки яроқлилик муддати келтирилиши мумкин);

л) «Болалар учун хавфсиз жойда сақлансин», клиник синовларда фойдаланаётган препаратлар синов субъектлари томонидан уйга олиб кетилмайдиган ҳолатлар истисно бўлиши мумкин.

10.8.2 Ёрликда препарат, клиник синов ва зудлик билан раскодировка қилиш борасидаги маълумотлар учун асосий алоқадаги шахс манзили ва рақами кўрсатилмаслиги мумкин, агар синов субъектига мана шу маълумотлар кўрсатилган варақа тақдим этилган, шунингдек уларни доим ёнида олиб юриш кўрсатмаси берилган бўлса.

10.8.3 Маълумотлар синовга мўлжалланган дори воситаси қўлланиладиган мамлакатнинг расмий тили (тиллари)да келтирилиши лозим. Мазкур қўлланманинг 10.8.1 бандида келтирилган маълумотлар ҳам бирламчи, ҳам иккиламчи (мазкур илованинг 10.8.4 ва 10.8.5 бандларида баён этилган ҳолатлардаги бирламчи ўрамлардан ташқари) ўрамда бўлиши керак. Бирламчи ва иккиламчи ўрам ёрликлари мазмунига доир

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

талабларнинг жами 1-жадвалда келтирилган. Шунингдек, бошқа тиллардаги маълумотлар ҳам бўлиши мумкин.

10.8.4 Агарда препарат синов субъекти ёки препаратни киритувчи шахс учун тайёрланган бўлса, бирламчи контейнерда иккиламчи контейнер билан биргаликда мазкур қўлланманинг 10.8.1 бандида келтирилган маълумотлар бўлиши керак, бирламчи контейнер (ёки бирламчи контейнер бўлган бошқа ҳар қандай беркитилган дозаловчи қуролма) ёрлиғида қуйидаги маълумотни кўрсатиш керак:

- а) ҳомий, шартномадаги тадқиқот муассасаси ёки тадқиқотчи номи (исми);
- б) дори шакли, киритиш йўли (оғиз орқали қабул қилишга мўлжалланган қаттиқ дори шакллари учун кўрсатилмаса ҳам бўлади), дозаланган бирликлар миқдори ва очик синовлар вазиятида ном/идентификатор, шунингдек таъсир кучи;
- в) ичидаги модда идентификацияси ўраб-жойлаш жараёни учун серия рақами ва/ёки коди;
- г) тиббиёт муассасаси, тадқиқотчи ва ҳомийни идентификатлаштириш имкониятини берувчи синов рақами (код), агарда буларнинг барчаси бошқа жойда кўрсатилмаган бўлса;
- д) клиник синов субъектининг идентификация рақами/даволаш рақами ва керак бўлса, ташриф рақами.

10.8.5 Агарда бирламчи ўрам блистер бўлса, ёки унинг ҳажми жуда кичик бўлса, масалан ампулалар ва шу сабабли мазкур илованинг 10.8.1 бандида келтирилган маълумотларни жойлаштириш имкони бўлмаса, мана шу маълумотларнинг барчасини ўз ичига олган ёрликлар иккиламчи ўрам ёрлиғи кўзда тутилиши керак. Бироқ бирламчи қадоқда қуйидагилар кўрсатилган бўлиши керак:

- а) ҳомий, шартномадаги тадқиқот муассасаси ёки тадқиқотчи номи (исми);
- б) дори шакли, киритиш йўли (оғиз орқали қабул қилишга мўлжалланган қаттиқ дори шакллари учун кўрсатилмаса ҳам бўлади) ва очик синовлар вазиятида ном/идентификатор, шунингдек таъсир кучи;
- в) ичидаги модда идентификацияси учун серия ва ўраб-жойлаш жараён учун серия ва қадоқлаш операцияси рақами ва/ёки коди;
- г) синов, тиббиёт муассасаси, тадқиқотчи ва ҳомийни идентификатлаштириш қилиш имкониятини берувчи синов рақами (код), агарда буларнинг барчаси бошқа жойда кўрсатилмаган бўлса;
- д) клиник синов субъектининг идентификация рақами/даволаш рақами ва керак бўлса, ташриф рақами.

10.8.6 Юқорида кўрсатилган маълум ахборотни изоҳлаш учун рамз ёки пиктограммалардан фойдаланиш мумкин. Препаратни қўллаш бўйича қўшимча ахборот ва/ёки қўллаш йўриқномаси тақдим этилиши мумкин.

10.8.7 Клиник синовлар ҳолатларида, қуйидаги вазиятларда,:

- а) алоҳида ишлаб чиқариш ёки ўраб-жойлаш жараёнларига эҳтиёж йўқ;
- б) синовларда амалдаги қонунчиликка мувофиқ рўйхатдан ўтказилган, ишлаб чиқарилган ёки импорт қилинган дори воситалар қўлланганда;
- в) синовларда рўйхатдан ўтказиш вақтида тасдиқланган қўллаш йўриқномасида кўрсатилган қўллаш кўрсатмаларига мос келадиган касалликларга чалинган беморлар иштирок этса,

г) оригинал контейнерда асосий ёрлик матнини ёпиб қўймаган ҳолда қўшимча равишда қуйидаги маълумотлар келтирилиши лозим:

**O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA**

DAVLAT NIZORATINI

**MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

- шартномадаги тадқиқот муассасаси ёки тадқиқотчи ҳомийси номи (исми);
- тиббиёт муассасаси, тадқиқотчи ва синов субъектини идентификацлаштириш қилиш имкониятини берувчи синов рақами (коди).

10.8.8 Қўллаш муддатини ўзгартириш керак бўлса, текширилаётган дори воситасига қўшимча ёрлик ёпиштириш керак. Ушбу қўшимча ёрликда препаратни қўллаш мумкин бўлган янги сана кўрсатилиши керак, шунингдек, унда серия рақами такрорланиши лозим. Уни эски яроқлилиқ муддати устига ёпиштириш мумкин, аммо бошланғич серия рақам устига ёпиштириш керак эмас, зеро бу сифат назорати билан боғлиқ. Бу жараёни тегишли равишда лицензияланган ишлаб чиқариш майдончасида амалга ошириш лозим. Аммо бу асосланса, ушбу жараён тадқиқот муассасаларида клиник синов фармацевтика ёки унинг кузатуви остида ёки бошқа тиббиёт ходими томонидан амалдаги қонунчилик талабларига мувофиқ амалга оширилиши мумкин.

Агарда бунинг имконияти бўлмаса, бу жараёни тегишли ўқув курсларида ўқиган клиник синов монитор(лар)и амалга ошириши мумкин. Жараёни GMP тамойиллари, махсус ва стандарт ишчи йўриқномаларига мувофиқ ва керак бўлса, шартнома бўйича амалга ошириш мумкин; жараёни иккинчи шахс назорат қилиши керак. Қўшимча ёрликлашни, ҳам клиник синов ҳужжатларида, ҳам серия баённомаларида батафсил ҳужжатлаштириш керак.

11 Сифат назорати

11.1 Жараёнлар стандартлашмаган ёки тўла валидацияланмаган бўлиши мумкинлиги сабабли ҳар бир серия ўз спецификациясига мос келишини қафолатлаш нуқтаи назаридан янада кўпроқ аҳамият касб этади.

11.2 Сифат назоратини препарат спецификацияси ҳужжатларига ва клиник синов ўтказишга рухсат олиш учун сўров берилганда ҳомий томонидан ваколатли органга тақдим этилган ахборотга мувофиқ амалга ошириш лозим. Кодировка самарадорлигини текшириш ва уни баённомалаштириш лозим.

11.3 Мазкур серия ишлатилган сўнгги клиник синов тугаган ёки расман тўхтатилганидан сўнг, камида 5 йил ичида синов учун мўлжалланган дори воситалари ҳар бир сериясининг, шу жумладан кодланган препарат намуналарини сақлаш лозим.

11.4 Синов натижалари қарама-қарши бўлганда текширув ўтказиш жараёнида препарат айнанлигини тасдиқлаш имкониятини таъминлаш учун клиник синовлар тўғрисидаги ҳисобот тузилишига қадар, ҳар ўрам цикли/синов даври учун намуналарни сақлашга эътибор қаратиш лозим.

12 Серияни чиқаришга рухсатнома бериш

12.1 Синов учун мўлжалланган дори воситаларини чиқаришга рухсатнома Ваколатли шахс сифат назорати қониқарли ўтазилганлиги, шунингдек, мазкур қўлланма (мазкур илованинг 13.1 бандига қаранг)да баён этилган яхши ишлаб чиқариш амалиёти ва мазкур 12.2 илова талабларига риоя этилганилиги тасдиқлангунига қадар берилмаслиги лозим. Ваколатли шахс мазкур илованинг 12.3 бандига келтирилган омилларни ҳисобга олиши керак.

12.2 Ваколатли шахсининг синов учун мўлжалланган дори воситаларига доир мажбуриятлари, содир бўлиши мумкин бўлган турли вазиятларга боғлиқ бўлади; улар қуйида кўрсатилган:

O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

а) Препарат ЎЗР да ишлаб чиқарилган, аммо ЎЗРда рўйхатдан ўтказилмаган: синов учун мўлжалланган дори воситалари мазкур қўлланмада баён этилган яхши ишлаб чиқариш амалиёти талаблари, препарат спецификациялари хужжатларига, клиник синов ўтказиш учун рухсат сўралганда, ҳомий томонидан ваколатли органга тақдим этилган маълумотларга мувофиқ ишлаб чиқарилиб, текширилганлигини хужжатлаштириш керак.

б) Препарат ЎЗР бозорида мавжуд, лицензияси бор ишлаб чиқарувчи ёки дистрибьютор томонидан етказилади ва қаерда ишлаб чиқарилишидан қатъий назар ЎЗР да рўйхатдан ўтказилган: мажбуриятлар юқорида кўрсатилди, аммо сертификатлаштириш кўлами препаратлар клиник синов ўтказишга рухсат олиш сўровномаси ва кодлаш, махсус ўрам ёки ушбу синов учун тамғалаш мақсадидаги бошқа қайта ишлашга мос келишини тасдиқловчи хужжат билан чекланиши мумкин. Препарат спецификацияси хужжаилари ҳажми бўйича ҳам чегараланган бўлиши мумкин (мазкур илованинг 7 бандига қаранг).

в) Препарат бевосита бошқа мамлакатдан импорт қилинган: синов учун мўлжалланган дори воситалари яхши ишлаб чиқариш амалиёти (камида, мазкур қўлланмада келтирилганларга эквивалент) талаблари, препарат спецификациялари хужжатлари, клиник синов ўтказиш учун рухсат сўралганда ҳомий томонидан ваколатли органга тақдим этилган маълумотларга мувофиқ ишлаб чиқарилиб, текширилганлигини хужжатлаштирилиши керак. Агар синов учун мўлжалланган дори воситалари бошқа давлатдан импорт қилинган бўлиб, ЎЗР ва ўша давлат ўртасида ўзаро тан олиш келишуви (Mutual Recognition Agreement - MRA) каби шартнома объекти бўлса, ўзаро тан олиш ҳақидаги ҳар қандай келишув мана шу препаратга оид яхши ишлаб чиқариш амалиётига эквивалент стандартларни қўллашни кўзда тутди. Ўзаро тан олиш шартномаси бўлмаганда Ваколатли шахс ишлаб чиқарувчи сифат тизими ҳақидаги ахборот ёрдамида яхши ишлаб чиқариш амалиётига эквивалент стандартлар қўлланаётганини аниқлаши керак. Бундай маълумот, одатга кўра, ишлаб чиқарувчилар сифат тизими аудитида иштирок этиш орқали олинади. Ҳам биринчи, ҳам иккинчи ҳолатда Ваколатли шахс бошқа мамлакат ишлаб чиқарувчиси томонидан тақдим этилган хужжатлар асосида сертификатлаштиришни амалга ошириши мумкин (мазкур илованинг 12.3 банди).

г) Қийёслаш учун импорт қилинган препаратларни, ҳар бир серияси яхши ишлаб чиқариш амалиётига эквивалент стандартларига мувофиқ ишлаб чиқарилганини тасдиқлаш учун тўла қафолат олиш имконияти мавжуд бўлмаганда, Ваколатли шахс ҳар бир ишлаб чиқарилган серия, ҳомий томонидан ваколатли органга тақдим этилган маълумотига кўра унинг сифати клиник синовни ўтказишга сўровнома юборилганида лозим бўлган барча тегишли таҳлиллар, синовлар ёки текширувларни ўтганлигини тасдиқлаб бериши керак.

12.3 Чиқаришга рухсатнома бериш олдидан сертификатлаштириш учун ҳар бир серияни баҳолаш қуйидагиларни ўз ичига олади:

а) серия баённомалари, шунингдек, назорат баённомалари, ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат баённомалари ва спецификация хужжатларининг препарат, буюртмаси рандомизация ва баённомаси кодига мослигини тасдиқловчи чиқаришга рухсатнома бериш баённомалари. Бу баённомалар барча чекланишлар ёки режалаштирилган ўзгаришлар, шунингдек, кейинги ҳар қандай қўшимча текширув ёки синовларни ичига олади, улар тўла, сифат тизими талабларига мувофиқ бўлиши ва ваколатли ходимлар билан келишилган бўлиши керак;

б) ишлаб чиқариш шароитлари;

в) техник воситалар, жараёнлар ва усулларнинг валидацион мақомидан VA

D'ZSTANDART AGENTLIGI

DAVLAT NIZORATI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- г) яқуний ўрамни текшириш;
- д) импорт қилингандан кейин ўтказилган ҳар қандай таҳлил ва синов натижалари агар зарурати бўлса;
- е) барқарорлик ҳисоботлари;
- ж) таъминот манбаси, сақлаш ва ташиш шароитларини текшириш;
- з) ишлаб чиқарувчининг сифат тизими аудитлари тўғрисида ҳисоботлар;
- и) экспорт қилувчи мамлакатнинг ишлаб чиқарувчига, тегишли ваколатли органи томонидан синовлар учун дори воситаларни ишлаб чиқариш учун берилган лицензияга ёки тегишли ҳужжатларга эгаллигини тасдиқловчи ҳужжатлар;
- к) керак бўлганда, рўйхатга олиш гувоҳномаси, GMP стандартларини қўллашга оид тартибга солиш талаблари ва GMP талабларининг бажарилганлиги ҳақидаги ҳар қандай расмий тасдиқномалар;
- л) Ваколатли шахс серия сифати учун муҳим деб ҳисоблаган бошқа ҳар қандай омиллар.

Юқорида келтирилган омиллар аҳамияти, препарат ишлаб чиқариладиган мамлакат, ишлаб чиқарувчи, шунингдек, препаратнинг бозордаги мақомига (у рўйхатга олинганми, ЎЗР ёки бошқа давлатларда рўйхатга олинганми), ишлаб чиқиш фазасига боғлиқ.

Ҳомий, серияни сертификатлаштирувчи Ваколатли орган томонидан маълумот учун қабул қилинган барча омиллар, клиник синов ўтказишга рухсат сўралганда, ҳомий томонидан ваколатли органга тақдим этилган ахборотга мос эканлигини кафолатлаши керак. Мазкур илованинг 13.2 бандига ҳам қаранг.

12.4 Агар синов учун мўлжалланган дори воситалари ҳар хил Ваколатли шахслар масъул бўлган ҳар хил ҳудудларда ишлаб чиқарилиб, жойлаб, ўралса амалдаги қонунчилик талабларига риоя қилиш керак.

12.5 Агар амалдаги қонунчиликка кўра ўраб-жойлаш ва тамгалаш тадқиқот муассасасида клиник синов фармацевтика томонидан ёки унинг назорати бошқа тиббиёт ходими томонидан амалга оширилса, Ваколатли шахс бу фаолиятни сертификатлаштирамаслиги керак. Аммо, ҳомий иш тўғри ҳужжатлаштирилгани ва GMP тамойилларига мувофиқ амалга оширилганини кафолатлаш учун масъул; у ушбу масалада Ваколатли шахс билан маслаҳатлашиши керак.

13 Юклаш/ташиш

13.1 Синов учун препаратларни ташиш ҳомий ёки унинг номидан иш юритувчи шахс томонидан тақдим этилган кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилиши лозим.

13.2 Синов учун дори воситаларини, чиқаришга рухсат бериш икки босқичли жараёнини тугатишгача ҳомий назорати остида сақлаш лозим: Ваколатли шахс томонидан сертификатлаштириш, амалдаги қонунчилик талабларига риоя қилинганидан сўнг чиқаришга рухсатнома бериш.

13.3 Синов учун дори воситаларни тадқиқот ҳудудига етказиб беришдан олдин, тегишли мажбуриятлари бор ходимлар учун раскодировкани амалга ошириш бўйича шартномалари имзоланиши лозим.

13.4 Ишлаб чиқарувчи ёки импортёр томонидан тузилган таъминотнинг батафсил рўйхатини сақлаш лозим. Адресат (олувчи)ни идентификатлаштиришга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

13.5 Синов учун дори воситаларини битта тадқиқот ҳудудидан бошқа ҳудудга ўтказишни фақат истисно ҳоллардагина амалга ошириш лозим. Бундай ўтказишларни стандарт ишчи йўриқномаларда баён қилиш лозим. Препарат ишлаб чиқарувчи назорати остида бўлмаган вақтда препарат тарихини текшириш керак, масалан, клиник синов мониторлари ҳисоботлари ёки олдинги тадқиқот майдончасида сақлаш шароитларини рўйхатга олиш баённомалари ёрдамида; бундай текшириш препаратнинг бошқа ерга ўтказишга яроқли эканлиги бўйича баҳолашни бир қисми бўлиши керак; унга Ваколатли шахсни жалб этиш керак. Зарурат юзасидан ва қайта маркировка қилиш учун препаратни ишлаб чиқарувчи ёки бошқа лицензияга эга ишлаб чиқарувчига, сертификатлаштириш учун Ваколатли шахсга қайтариш лозим. Баённомаларни сақлаш керак ва уни тўла кузата олиш имконияти бўлиши лозим.

14 Рекламациялар

Препарат сифати билан боғлиқ рекламация муносабати билан ўтказилган ҳар қандай тадқиқот натижалари бўйича хулосалар ишлаб чиқарувчи ёки импорт қилувчи ва ҳомий (агар улар битта шахс бўлмаса) ўртасида муҳокама қилиниши лозим. Бунинг учун препаратни ишлаб чиқиш ва синов субъектларига ҳар қандай потенциал таъсирни баҳолаш учун Ваколатли шахс ва тегишли клиник синовлар учун масъулларни жалб этиш лозим.

15 Чақириб олиш ва қайтариш

15.1 Чақириб олиш

15.1.1 Синовга мўлжалланган дори воситаларини чақириб олиш ва уни хужжатлаштириш йўриқномаси ҳомий томонидан ишлаб чиқарувчи ва импорт қилувчи билан мувофиқлаштирилиши керак (агарда улар битта шахс бўлмаса). Тадқиқотчи ва монитор қайтариш жараёнига нисбатан ўз мажбуриятларини тушунишлари керак.

15.1.2 Ҳомий клиник синовларда фойдаланадиган қиёслаш препарати ёки бошқа дорилар таъминотчисини ҳар қандай препаратни чақириб олиш тизими мавжудлиги тўғрисида ҳомийни огоҳлантиришни таъминлаши керак.

15.2 Қайтаришлар

15.2.1 Синов учун мўлжалланган дори воситаларини ҳомий томонидан белгиланган ва ёзма йўриқномаларда баён этилган шартларга амал қилинган ҳолда қайтариш лозим.

15.2.2 Синовга мўлжалланган, қайтарилган дори воситаларини аниқ идентификатлаштириш лозим; уларни махсус назорат қилинадиган ҳудудда сақлаш керак. Қайтарилган дори воситалари таърифланган баённомаларни сақлаш лозим.

16 Йўқ қилиш

16.1 Ҳомий синов учун мўлжалланган, ишлатилмаган ва/ёки қайтарилган дори воситаларини йўқ қилиш учун масъулдир. Синов учун мўлжалланган дори воситалари ҳомийнинг ёзма рухсатсиз йўқ қилиниши мумкин эмас.

16.2 Ҳар бир тадқиқот участкаси в ҳар бир синов даври учун ҳомий ёки унинг номидан иш юритувчи шахс етказиб берилган, ишлатилган ва қайтарилган препарат миқдорини баённомалаштириши, балансини тузиши ва назорат қилиши керак.

Маълум тадқиқот ҳудуди ёки маълум синов вақтида синов учун мўлжалланган ишлатилмаган дори воситаларни йўқ қилиш ҳар қандай мувофиқлаштирилган текширилиб,

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

кониқарли тушунтириб берилганидан ва баланс тузилганидан сўнггина йўқ қилиниши мумкин. Йўқ қилиш бўйича жараёнларни баённомалаштиришни шундай амалга ошириш керакки, улар бўйича ҳисобот бериш мумкин бўлсин. Баённомалар ҳомийда сақланиши керак.

16.3 Агарда препарат йўқ қилинаётган бўлса, ҳомийга санаси қўйилган гувоҳнома ёки йўқ қилиш тўғрисида имзоланган хат тақдим этилиши лозим. Ушбу ҳужжатларда беморларнинг рақами ва/ёки серия рақами (ёки уларни кузатиш имконини беришни таъминлаш) ва йўқ қилинган препаратларнинг ҳақиқий миқдори аниқ кўрсатилиши мақсадга мувофиқ.

1 Жадвал – тағлаш бўйича умумий маълумот

<p>(а) ҳомий, шартномадаги тадқиқот муассасаси ёки тадқиқотчи номи (исми), манзили ва телефон рақами (препарат бўйича, клиник синов ўтказиш ва зудлик билан декодлаш борасидаги маълумот учун алоқа қилиш мумкин бўлган шахс);</p> <p>(б)дори шакли, киритиш усули, дозаланган бирликлар миқдори ва очиқ синов учун номи/идентификатор, шунингдек таъсир кучи;</p> <p>(в)серия рақами ва/ёки ичидаги моддани идентификатлаш ва қадоқлаш жараёни бўйича код;</p> <p>(г)синов, синов жойи, тадқиқотчи ва ҳомийни идентификатлаш имкониятини берувчи синов рақами (коди), агарда улар бошқа жойда кўрсатилмаган бўлса;</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>а¹-л бандларда келтирилган ахборот</p> </div> <p style="text-align: center;">Умумий ҳолатлар Бирламчи ва иккиламчи қадоқ учун (10.8.1 банд)</p>
<p>(д)клиник синов субъектининг идентификация рақами/даволаш рақами ва зарурият бўлса, ташриф рақами;</p> <p>(е)тадқиқотчи исми (агарда (а) ёки (д) бандларга мувофиқ кўрсатилмаган бўлса);</p> <p>(ж)Қўллаш бўйича йўриқнома (варақа ёки қўллаш йўриқномаси, ёки клиник синов субъекти ёки препаратни киритувчи шахсга мўлжалланган тушунтириш ҳужжатига илова қилиш мумкин);</p> <p>(з)«Фақат клиник синовлар учун» ёки шунга ўхшаш формулировка;</p> <p>(и) сақлаш шароитлари;</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>а², б³, в, г, д бандларда келтирилган ахборот</p> </div> <p style="text-align: center;">Бирламчи контейнер бирламчи ва иккиламчи қадоқ бирга сақланганда (10.8.4 банд)⁵</p>
<p>(к) ой ва йили кўрсатилиб, ҳар қандай ноаниқликка йўл қўймаган ҳолдаги сақлаш муддати; (препаратни қўллаш мумкин бўлган бўлган охири санаси, яроқлилик муддати ёки қайта назорат санаси)</p> <p>(л) «Болалар учун хавфсиз жойларда</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>а², б^{3,4}, в, г, д бандларда келтирилган ахборот</p> <p>U'ZSTANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH VA DAVLAT NIZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI</p> </div>

<p>сақлансин» клиник синовларда фойдаланадиган препарат, синов субъектлари томонидан уйга олинмаган ҳолатлар бундан мустасно.</p>	<p>Бирламчи қадоқ Блистерлар ёки кичик ҳажмли қадоқлар (10.8.5 банд) ⁵</p>
--	---

Изоҳлар:

¹Агар синовлар субъектига, шу ахборотлар келтирилган илова-варақа ёки карточка берилиб ва улар доимо унинг ёнида бўлиши ҳақида кўрсатма берилган бўлса (шу иловани 10.8.2 бандига қаранг), клиник синов препаратлари ва зудлик билан декодлаш препаратларининг ёрликлардаги ахборотда асосий контактдаги шахснинг манзили ва телефон рақами кўрсатилмаслиги мумкин.

²Клиник синов препаратлари ва зудлик билан декодлаш препаратларининг ёрликлардаги ахборотда асосий контактдаги шахснинг манзили ва телефон рақами кўрсатилмаслиги керак.

³Оғиз орқали қабул қилинадиган дори воситаларида, қабул қилиш йўли кўрсатилмаслиги мумкин.

⁴Дори шакли ва ўрамдаги дозаланган дори воситалари сони кўрсатилмаслиги мумкин.

⁵Иккиламчи ўрамда шу иловани 10.8.1 бандида келтирилган ахборотлар бўлса.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI**

2 Жадвал – ЕИда синов ўтказишга мўлжалланган дори воситалари сериясини ишлаб чиқаришга рухсатнома бериш бўйича маълумот

Хисобга олинишни лозим бўлган омиллар ⁽³⁾	ЕИ бозорда мавжуд		Учинчи мамлакатлардан импорт қилинган препарат		
	ЕИда сотиш лицензиясиз ишлаб чиқарилган препарат	ЕИда мавжуд, сотиш лицензияси бор бўлган препарат	ЕИда сотиш лицензияси бўлмаган препарат	ЕИда сотиш лицензияси бўлган препарат	Препарат 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾ Директивасида баён қилинган, ёки унга муқобил талабларга мувофиқ ишлаб чиқарилганни тасдиқловчи ҳужжатларни олиш мумкин бўлмагандаги қиёслаш препарати
Клиник синовлар учун қайта ишлашдан олдин	Ҳа				
а) Ташиш ва сақлаш шартлари.	Ҳа				
б) Ишга алоқадор ва ҳар бир серия 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾ Директивасига ёки камида 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾ Директивасида баён этилганларга муқобил бўлган GMP меъёрларига мувофиқ ишлаб чиқаришга рухсат берилганлигига гувоҳлик берувчи барча омиллар.	2) д				
с) Ҳар бир серия ЕИда GMP ЕС (2001/83/ЕС Директивасининг 51-бандига қараит) талабларига мувофиқ ишлаб чиқаришга рухсат берилганлигига гувоҳлик берувчи ҳужжатлар ёки препарат ЕИ бозорда мавжудлигига ва 2001/83/ЕС Директивасининг 80(б) бандига мувофиқ етказиб берилишига гувоҳлик берувчи ҳужжатлар.	Ҳа				
д) Препарат маҳаллий бозорда мажбуллигини тасдиқловчи ҳужжат, шунингдек, маҳаллий бозорга чиқаришга рухсатнома бериш ва уни рўйхатга олишга бўлган маҳаллий тартибга солиш талабларига мос қилишни тасдиқловчи ҳужжатлар.	Ҳа				

ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
 СТАНДАРТИЛАСHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

<p>е) Савдо лицензияси талаблари (2001/83/ЕС Директивасининг 51b бандига қаранг) га мувофиқ импорт қилинган серия сифатини баҳолаш учун амалга ошириладиган таҳлиллар, синовлар ва текширувлар натижалари ёки буюртма, тартибга солиш ваколатли органларига аризанинг 9.2 моддасига биноан спецификация хужжатлари. Агар ушбу таҳлил ва тестлар ЕИдан ташқарида ўтказилган бўлса, буни асослаш керак, Ваколатли шахс эса улар камида 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾ Директивасида баён этилганларга муқобил бўлган GMP меъёрларга мувофиқ амалга оширилганлигига гувоҳлик бериши керак.</p>		<p>Ха Ха</p>	<p>Ха Ха</p>	<p>Ха Ха</p>
<p>Клиник синовлар учун қайта ишлашдан сўнг</p>				
<p>ф) Клиник синовлар учун қайта ишлашдан олдин амалга ошириладиган баҳолашга қўшимча равишда, ҳар бир серия кодировка мақсадида қайта ишланганлигига, синов учун мўлжалланган махсус кадокка кадокланганлигига, 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾ Директиваси ёки камида 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾ Директивасида баён этилганларга муқобил бўлган GMP меъёрларига мувофиқ маркировка қилиниб, синовдан ўтказилганлигига гувоҳлик берадиган барча қўшимча омиллар (1).</p>	<p>Ха</p>		<p>(2)^д</p>	
<p>Изох. (1) Ушбу омиллар 40 баида келтирилган. (2) Агарда MRA (Ўзаро бир-бирини таи олиш тўғрисида шартнома (Mutual Recognition Agreement - MRA)) ёки бошқа шартнома мавжуд бўлиб, GMP нинг муқобил меъёрлари қабул қилинса (3) Барча ҳолларда 2001/20/ЕС директивасининг 9(2) моддасига мувофиқ кўреатилган барча маълумотлар ишлаб чиқаришга рухсатнома беришдаи олдин серияни сертификатлаштирувчи Ваколатли шахс томондан ҳақиқатдан хисобга олинувчи далилларга жавоб бериши лозим. (4) 91/356/ЕЕС директиваси 2003/94/ЕС директивасига алмаштирилган, шу боис «2003/94/ЕС директивасида» деб ўқниш лозим.</p>				

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

12-ИЛОВА

(мажбурий)

**ДОНОР ҚОНИ ЁКИ ПЛАЗМАСИДАН ОЛИНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ
ИШЛАБ ЧИҚАРИШ****1 АТАМА ВА ТАЪРИФЛАР****Асосий тушунчалар:**

қон компоненти – турли усуллар билан тайёрланиши мумкин бўлган терапевтик қон таркиби (эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар ва плазма);

қон – донордан олиниб, трансфузия ёки кейинчалик ишлаб чиқариш учун қайта ишланган қон;

донор қони ёки плазмасидан олинадиган дори воситалари – олинган, қон компонентлари асосида sanoat усули билан ишлаб чиқарилган дори воситалари;

қайта ишлаш – қон олинганидан сўнг, қон компонентларини олишдан олдин амалга ошириладиган қон компонентларини олишнинг босқичларидан бири, масалан, қон компонентларини ажратиш ва музлатиш. Мазкур Иловада қайта ишлаш деганда, кўшимча равишда, фракциялаш учун ишлатиладиган плазма учун хос бўлган ва қон олиш ташкилотларида бажариладиган жараёнлар тушунилади;

плазманинг асосий хужжати – дори воситасини рўйхатга олиш хужжатига кирмайдиган алоҳида хужжат. Кўрсатилган хужжат хом ашё сифатида ишлатиладиган донор плазмаси таърифига оид батафсил тўлиқ маълумотни қамраб олади, ундан плазма, дори воситалари ёки тиббий ашёларнинг бир қисми бўлган оралиқ фракциялар ва (ёки) субфракциялар, ёрдамчи моддалар ва фармацевтик ФФИ-субстанциялар ишлаб чиқаришда фойдаланилади;

масъул шахс – ташкилотда қон олиш ва уни текшириш учун махсус тайинланган шахс бўлиб, у қуйидагилар учун жавобгар:

- қон ёки унинг компонентлари уларнинг қўлланилишидан қатъий назар, ҳар бир алоҳида олинганлиги ва текширилганлигини, шунингдек, улар трансфузия учун мўлжалланган ҳолларда, уларга ишлов бериш, сақлаш ва тарқатилиши ЎзР қонунчилигига мувофиқ амалга оширилишини таъминлаш;
- ижро ҳокимиятининг ваколатли органларига буйруқлар, рухсатномалар, аккредитация ёки лицензиялашга оид керакли маълумотларни тақдим этиш;
- ташкилотда қон олиш ва текширишда ЎзР қонунчилигидаги барча талабларни бажариш.

Масъул шахс малакаси бўйича қуйидаги талабларга жавоб бериши керак:

- олий тиббий ёки биологик маълумотга эга бўлиш;

ЎЗЎСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHITIRISH
BOSHQARMASI

- қон олиш ва уни текшириш ва (ёки) унинг компонентларини текшириш ёки уларни олиш, сақлаш ва тақсимлашни амалга оширувчи битта ёки бир неча ташкилотларда икки йилдан кам бўлмаган муддатли меҳнат стажига эга бўлиши.

Масъул шахснинг юқорида кўрсатилган мажбуриятлари ушбу мажбуриятларни бажариш учун тегишли малака ва меҳнат стажига эга бўлган бошқа шахслар зиммасига юклатилиши мумкин.

Қон олиш ва тайёрлаш ташкилотлари, ижро этувчи ҳокимиятнинг ваколатли органларига масъул шахснинг фамилияси, исми ва шарифи (бор бўлса) ҳамда масъул шахснинг мажбуриятлари ўтказилган шахслар ҳақида, уларга юклатилган аниқ бир мажбуриятлари билан бирга ахборот беришлари лозим.

Агарда масъул шахсе ёки жавобгар шахснинг мажбуриятлари берилган шахслар доимий ёки вақтинчалик асосда алмаштирилса, қонни олиш ва текшириш ташкилотлари янги масъул шахснинг фамилияси, исми ва шарифи (бор бўлса) ва унинг тайинланиши санаси ҳақида ижро этувчи ҳокимиятнинг ваколатли органларини тезда хабардор қилишлари лозим.

фракциялаш учун плазма – антикоагулянтли контейнерга олинган, қоннинг хужайра компонентлари ажратиб олингандан кейин қоладиган, ёки аферез қилиш жараёнида аникоагулянтли қонни центрифугалаш ёки узлуксиз фильтрация ёрдамида ажратилгандан сўнг қоладиган донор қонининг суyoқ қисми. Фракциялаш учун плазма, плазмадан олинадиган дори воситалари: альбумин, қон ивиш омиллари ва одам иммуноглобулинларини ишлаб чиқаришга мўлжалланган.

қон препаратлари – донор қони ёки плазмасидан олинадиган дори воситалари;

қон оладиган ва тайёрлайдиган ташкилот – келгусида қайси мақсадда ишлатилишидан қатъий назар, донор қонни олиш ва донор қони ёки қон компонентларини текшириш ҳамда агар улар трансфузия учун мўлжалланган бўлса, уларни қайта ишлаш, сақлаш ва етказиб беришга жавобгарликни олган юридик шахс. Ушбу атама плазмаферез ўтказадиган ташкилотлар, касалхоналардаги қон банкига ҳам таъаллуқли;

фракциялаш, фракцияловчи ташкилот – корхонадаги технологик жараён бўлиб (фракциялаш корхонаси), бунда турли физик ёки кимёвий усуллар, масалан, чўктириш, хроматография кабилар ёрдамида плазма компонентлари ажратилади.

2 ҚЎЛЛАШ СОҲАСИ

2.1 Мазкур Илова қоидалари донор қони ёки плазмасидан олинадиган дори воситаларига тааллуқли. Мазкур Илова дори воситалари (масалан, донор плазмаси) учун хом ашёга ҳам дахлдор. Мазкур Иловада белгиланган талаблар донор қонининг барқарор фракцияларига ёки плазманинг тиббиётда қўлланиладиган маҳсулотларга (масалан, альбуминга) нисбатан ҳам қўлланилади.

2.2 Мазкур Илова донор қони ёки плазмасидан олинадиган дори воситаларини ажратиш ва ишлаб чиқаришда ишлатиладиган донор плазмасини ишлаб чиқариш, сақлаш ва ташиш борасидаги махсус талабларни белгилайди.

Q ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

2.3 Мазкур Илова трансфузияга мўлжалланган қон компонентларига нисбатан қўлланилмайди.

3 ТАМОЙИЛЛАР

3.1 Донор қони ёки плазмасидан олинадиган дори воситалари (шунингдек, уларнинг хом ашё сифатида ишлатиладиган фармацевтик АФИ-субстанциялари), мазкур Қоидалар талаблари ҳамда дори воситасининг рўйхатга олиш хужжатида мувофиқ келиши керак. Уларга биологик дори воситалари ва одам хужайралари ёки суюқликлари (жумладан, қон ёки плазма) каби биологик субстанциялар сақловчи хом ашё сифатида қаралади. Хом ашё манбалари биологик табиатига эга эканлиги сабабли ўзига хос хусусиятларга эга. Масалан, хом ашё инфекцияловчи агентлар, айниқса вируслар билан контаминацияланган бўлиши мумкин. Шунинг учун, бундай дори воситаларининг сифати ва хавфсизлиги, хом ашё назорати ва унинг келиб чиқиш манбаи, шунингдек, келгуси технологик жараёнлар, жумладан, инфекция маркерларга текшириш, вирусларни йўқотиш ва зарарсизлантириш кабиларга боғлиқ бўлади.

3.2 Дори воситалари учун хом ашё сифатида ишлатиладиган барча фармацевтик ФФИ-субстанциялар мазкур Қоидалар талабларига жавоб бериши зарур (мазкур Илованинг 3.1 банди). Донор қони ёки плазмасидан олинадиган хом ашёни олиш ва текширишда куйидаги қоидаларга амал қилиш лозим. Олиш ва текшириш мақбул сифат тизими, Ўзбекистон Республикасининг тегишли меъёрий хужжатлари (МХ) ва спецификацияларига мувофиқ бажарилиши керак. Донордан реципиентгача назорат қилиш ва ножўя таъсирлар ва кутилмаган реакциялар хусусида огоҳлантириш борасида Ўзбекистон Республикасининг меъёрий хужжатлари билан белгиланган талаблар бажарилиши керак.

3.3 Мазкур Қоидалар қонни олиш ва текширишдан кейинги барча босқичларига (масалан, қайта ишлаш, шу жумладан, ажратиш, музлатиш, сақлаш ва ишлаб чиқарувчига ташиш) тааллуқли. Қоидага кўра, кўрсатилган фаолият, ишлаб чиқарувчининг ваколатли шахси масъуллиги доирасида бўлиши керак.

3.4 Плазмадан олинадиган дори воситалари учун хужжатлар ва хом ашёга тааллуқли бошқа тадбирлар плазманинг асосий хужжатида кўрсатилади.

4 СИФАТ БОШҚАРУВИ

4.1 Сифат бошқаруви донорларни танлашдан бошлаб, тайёр маҳсулотни етказиб беришгача бўлган барча босқичларни қамраб олиши лозим. Плазмани фракцияловчи корхонага етказиб беришгача бўлган босқичдан етказиб бериш босқичида, шунингдек, дори воситаларини ишлаб чиқариш учун мўлжалланган донор қони ёки плазмасини олиш ва текшириш билан боғлиқ барча босқичларда назоратга қўйилган талабларга риоя қилиниши керак.

4.2 Дори воситаларини ишлаб чиқаришга мўлжалланган хом ашё сифатида ишлатиладиган қон ёки плазмани йиғишни, қонни олиш ва текшириш шартликларида амалга ошириш керак, текширишни эса Ўзбекистон Республикаси меъёрий хужжатларида белгиланган талабларга жавоб берадиган, сифат тизимига эга, ваколатли назорат органи

томонидан берилган тегишли рухсатномаси бор ва Ўзбекистон Республикаси қонунчилигига биноан мунтазам равишда назорат қилинадиган лабораторияларда ўтказилиши лозим.

4.3 Фракцияловчи корхона ёки тайёр дори воситалари ишлаб чиқарувчи, таъминловчи ҳисобланадиган қон олиш ва текшириш ташкилотлари билан шартнома тузиши керак.

4.4 Бундай шартномаларга хусусан, қуйидаги шартларни киритиш тавсия қилинади:

- мажбурият ва масъулиятларни белгилаш;
- сифат назорати ва ҳужжатларга бўлган талаблар;
- донорларни танлаш ва текшириш мезонлари;
- қонни компонентлар ва плазмага ажратишга бўлган талаблар;
- плазмани музлатиш;
- плазмани сақлаш ва ташиш;
- қон топшириш ва олишдан сўнг назорат қилиш ва ахборот бериш (шу жумладан, ножўя таъсирлари хусусида).

4.5 Фракцияловчи корхона ёки дори воситаларини ишлаб чиқарувчида қон олиш ва текшириш корхонаси томонидан етказиб берилган хом ашёнинг барча бирликлари текширувининг натижалари бўлиши керак. Агар босқичлардан бири субпудратчи томонидан амалга оширилса, бундай шартнома ёзма равишда расмийлаштирилган бўлиши зарур.

4.6 Маҳсулот сифати ва хавфсизлиги ёки уни назоратига таъсир қилиши мумкин бўлган барча ўзгаришларни режалаштириш, баҳолаш ва расман ҳужжатлаштириш учун ўзгаришларни назорат қилишнинг мақбул тизими ўрнатилиши лозим. Таклиф этилаётган ўзгаришларнинг потенциал таъсирини баҳолаш зарур. Қўшимча текширишлар ёки валидация ўтказиш зарурати, айниқса вирусларни зарарсизлантириш ва йўқотиш босқичлари учун аниқланиши керак.

4.7 Инфекцион агентлар ва янги инфекцион агентлар билан боғлиқ хавф-хатарларни камайтириш учун хавфсизлик борасидаги мақбул чора-тадбирлар тизими жорий этилиши лозим.

5 ҚОН ОЛИШДАН СЎНГ ЎТКАЗИЛАДИГАН ЧОРА-ТАДБИРЛАР ВА НАЗОРАТ ҚИЛИШ

5.1 Донор топширган қон ёки плазманинг ҳар бир дозаси ҳамда уни қон олиш ва текшириш ташкилоти орқали олиш жараёнидан **DAVLAT NAZORATINI MUVOFICLASHTIRISH VA BOSHQARMASI** бўлиши лозим. Тайёр дори воситаларининг сериясигача бўлган, шунингдек, жараённи охиридан бошқариш назорат қилиб бериш имконини берувчи тизим ташкил этилиши зарур.

**DAVLAT NAZORATINI
MUVOFICLASHTIRISH VA
BOSHQARMASI**

5.2 Маҳсулотни назорат қилиб бориш учун жавобгарлик белгиланиши лозим (назоратдан бирон бир босқичнинг тушиб қолишига йўл қўйилмайди):

- донор ва қонни олиш ва текшириш ташкилотида олинган дозадан фракцияловчи корхонагача, бўлган жараёни назорат қон олиш ва тайёрлаш ташкилотининг масъул шахсининг вазифаси ҳисобланади;
- фракцияловчи ташкилотдан дори воситаси ишлаб чиқарувчиси ва ҳар қандай субпудратчигача, у дори воситаси ёки тиббиёт маҳсулотлари ишлаб чиқарувчиси бўлиши ёки бўлмаслигидан қатъий назар, ваколатли шахс вазифаси ҳисобланади.

5.3 Агарда Ўзбекистон Республикаси қонунчилигида бошқа ҳолат белгиланмаган бўлса, назорат қилиш учун лаборатория маълумотларини 30 йилдан кам бўлмаган муддатда сақлаш лозим.

5.4 Мазкур Илованинг 4.3 бандида кўрсатилган қон олиш ва текшириш ташкилоти (шу жумладан, назорат лабораториялари) ва фракцияловчи ташкилот ёки ишлаб чиқарувчи ўртасидаги шартномалар, қонни олишдан кейинги назорат қилиш, плазма олишдан бошлаб, тайёр маҳсулотни ишлаб чиқаришга рухсатнома беришгача бўлган бутун занжирни қамраб олиб ишлаб чиқарувчиларга тайёр маҳсулотни чиқаришга рухсат бериш масъулиятини юклайди.

5.5 Қонни олувчи ва тайёрловчи ташкилотлар, фракцияловчи корхона ёки ишлаб чиқарувчини маҳсулот сифати ёки хавфсизлигига таъсир қилиши мумкин бўлган ҳар қандай ҳолат ҳақида огоҳлантириши, шунингдек, донорни қабул қилиш ёки плазмани чиқаришга рухсатнома берилганидан сўнг олинган бошқа муҳим маълумотни, масалан, (қон олишдан кейин олинган маълумотни) тақдим этиши керак.

5.6 Агар қон олиш ва текшириш ташкилотини ижро ҳокимиятининг ваколатли органи томонидан текширилиши натижасида лицензияси бекор қилинса, мазкур Илованинг 12.20 бандига кўра билдириш хати жўнатилиши лозим.

5.7 Стандарт операцион процедураларда, қон олишдан сўнг олинган маълумотларни бошқариш тавсифланиши керак, бунда лицензион талаблар ва ижро ҳокимияти ваколатли органига ахборот бериш тартиби ҳисобга олиниши керак. Қон олишдан сўнг ўтказиладиган тадбирлар Ўзбекистон Республикасининг меъёрий ҳужжатлари билан белгиланган талабларга мувофиқ амалга оширилиши керак.

6 ХОНА ВА УСКУНАЛАР

6.1 Микроблар билан контаминацияланиш ёки плазма сериясига ёт материалларнинг қўшилиб кетиш хавфининг олдини олиш мақсадида музлаган плазмани эритиш ва плазмаларни қўшиш мазкур Қоидаларнинг №1 Иловасида белгиланган, тозалиги D синфидан паст бўлмаган тозалик даражасига мос талабларга жавоб берадиган зоналарда амалга оширилиши лозим. Тегишли кийимлар, жумладан, тиббий юз ниқоблари ва қўлқопларидан фойдаланиш лозим. Технологик жараён давомида очик маҳсулот билан амалга ошириладиган бошқа барча жараёнлар мазкур Қоидаларнинг №1 Иловасида белгиланган тегишли талабларга мувофиқ келувчи шароитларда ўтказилиши лозим.

6.2 Мазкур Қоидаларнинг №1 Иловасида белгиланган талабларга мувофиқ ишлаб-чиқариш атроф-муҳитининг доимий мониторинги амалга оширилиши зарур, айниқса плазма сақлаган контейнерларни очиш вақтида, шунингдек, музлаган плазмани эритиш ва қўшиш жараёнлари давомида. Мақбуллик мезонлари белгиланиши лозим.

6.3 Донор плазмасидан олинадиган дори воситаларини ишлаб чиқаришда, вирусларни инактивация қилиш ёки йўқотишнинг тегишли усуллари қўлланиб, қайта ишланган маҳсулот ва қайта ишланмаган маҳсулотнинг аралашиб кетишининг олдини олиш бўйича барча чора-тадбирлар амалга оширилиши керак. Вирусларни инактивация қилишдан кейин ўтказиладиган технологик жараён босқичлари учун махсус мўлжалланган хона ва ускуналардан фойдаланиш лозим.

6.4 Жорий ишлаб чиқаришдаги масъулиятни валидация синовлари вақтида ишлатиладиган вируслар билан аралашиб кетиш хавфини олдини олиш мақсадида вируслар миқдорини пасайтириш усулларининг валидацияси, ишлаб чиқариш техник воситаларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилмаслиги керак. Кўрсатилган вазиятда валидацияни Ўзбекистон Республикасининг тегишли меъёрий ҳужжатлари билан белгиланган талабларига мувофиқ ўтказиш зарур.

7 ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Хом ашё

7.1 Хом ашё ЎЗР меъёрий ҳужжатлари талабларига жавоб бериши, шунингдек, тегишли рўйхатга олиш ҳужжатида, шу жумладан, плазманинг асосий ҳужжатидаги шартларга мос келиши керак. Кўрсатилган шартлар қон олиш ва уни текшириш ташкилоти ва фракцияловчи корхона ёки ишлаб чиқарувчи ўртасидаги шартномага (мазкур Илованинг 5.1 банди) киритилади. Кўрсатилган талабларга риоя қилинишини сифат тизими ёрдамида назорат қилиш лозим.

7.2 Қон йиғишни турига қараб (масалан, қонни йиғиш ёки автоматик аферез), турли қайта ишлаш босқичлари керак бўлиши мумкин. Барча ишлов бериш босқичлари (масалан, ажратиш, шу жумладан, центрифугалаш, намуналарни танлаб олиш, тамғалаш, музлатиш) йўриқномаларда белгиланиши лозим.

7.3 Намуналар ва бирликларни, айниқса, тамғалаш пайтида, адаштириб юборишдан, шунингдек, ҳар қандай контаминациядан сақланиш лозим, масалан, найчалар сегментларини кесиб ташлаш ёки контейнерларни тикинлаш жараёнларида.

7.4 Музлатиш плазмадаги ўзгарувчан протеинларни, масалан, ивитиш омилларини ажратишда муҳим босқичдир. Шу сабабли, музлатиш қон олишдан сўнг иложи борича тезроқ валидация қилинган усуллар ёрдамида амалга оширилиши лозим.

7.5 Қон ёки плазмани сақлаш ва фракцияловчи корхонага ташиб бериш шароитлари белгиланиб, етказиб бериш занжирининг барча босқичларида расман ҳужжатлаштирилган бўлиши зарур. Фракцияловчи корхонани белгиланган ҳарорат меъёридан чиққан барча ҳолатлар тўғрисида огоҳлантириш керак. Квалификациядан ўтган ускуналар ва валидациядан ўтган жараёнларни қўллаш лозим.

U'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
 O'ZSTANDART AGENTLIGI
 O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
 O'ZSTANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

8 Хом ашё сифатида ишлатиладиган фракциялашга мўлжалланган плазмани баҳолаш ва уни ишлаб чиқаришга рухсатнома бериш

8.1 Фракциялашга мўлжалланган плазмани (карантиндан сўнг) ишлаб чиқариш учун рухсатнома беришни, тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш учун зарур бўлган сифатни таъминловчи тизим ва процедуралар ёрдамида амалга ошириш мумкин. Фракциялаш учун плазма мувофиқ шартномаларда белгиланган талаб ва спецификацияларга мос келиши ваколатли шахс томонидан расман тасдиқланиб, барча босқичлар мазкур Қоидаларга мувофиқ ўтказилгани хужжат билан тасдиқланганидан сўнггина плазма фракцияловчи корхона ёки ишлаб чиқарувчига етказиб берилиши мумкин.

8.2 Фракцияловчи корхонага фракциялашга мўлжалланган плазма келиб тушганида, плазма солинган барча контейнерлардан фойдаланишга ваколатли шахс рухсат бериши лозим. Ваколатли шахс плазмани фармакопея мақолаларининг барча талабларига мос келишини тасдиқлаши лозим.

9 Фракцияланувчи плазмани қайта ишлаш

9.1 Фракциялаш жараёнининг босқичлари маҳсулот ва ишлаб чиқарувчига қараб фарқланади. Одатда, улар фракциялашнинг турли жараёнларини ўз ичига олади, улардан айримлари инактивация қилиши ёки эҳтимолий контаминациянинг олдини олиш имкониятини бериш мумкин.

9.2 Кўшиш, кўшилган плазмадан намуналарни танлаб олиш, фракциялаш ва вирусларни инактивация қилиш ёки йўқотиш жараёнларига бўлган талаблар ўрнатилиши ва уларга риоя қилиниши лозим.

9.3 Вирусларни инактивациялаш жараёнида ишлатиладиган усулларни валидация қилинган жараёнларга қатъий амал қилган ҳолда қўллаш керак. Бундай усуллар вирусларни инактивациялаш жараёнларини валидация қилишда қўлланган усулларга мувофиқ келиши лозим. Вирусни инактивациялаш амалга ошира олинмаган барча муваффақиятсиз жараёнлар синчковлик билан текширилиши зарур. Валидацияланган технологик жараёнга амал қилиш вируслар миқдорини камайтириш жараёнларида айниқса муҳимдир, модомики ҳар қандай чекинишлар тайёр маҳсулот хавфсизлиги учун хавфлар туғдириши мумкин. Кўрсатилган хавфларни ҳисобга олувчи жараёнлар бўлиши лозим.

9.4 Ҳар қандай қайта ёки бошқатдан ишлашнинг сифат учун хавфларини бошқариш бўйича чора-тадбирлар амалга оширилганидан сўнггина ва фақат технологик жараённинг маълум бир босқичларидагина амалга ошириш мумкин, бу тегишли sanoat регламентида кўрсатилади.

9.5 Вирус юкламасини камайтириш жараёнини ўтган ва ўтмаган дори воситалари ёки оралиқ маҳсулотларни аниқ ажратиш ва (ёки) фарқлаш учун тизим ташкил этилган бўлиши лозим.

9.6 Синчковлик билан ўтказилган хавфларни бошқариш жараёни натижасига қараб (эпидемиологик маълумотлардаги эҳтимолий фарқларни ҳисобга олган ҳолда) ишлаб

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

чиқариш босқичлари тамойилига кўра ишлаб чиқаришга, агарда битта ишлаб чиқариш майдончасида плазма ёки келиб чиқиши турлича бўлган оралиқ маҳсулот қайта ишлайс, шу жумладан, аниқ фарқлаш бўйича керакли жараёнлар ва белгиланган валидацияланган тозалаш жараёнлари бўлса рухсат бериш мумкин. Бундай чоралар учун талаблар Ўзбекистон Республикасининг тегишли меъёрий ҳужжатларига асосланиши керак. Учинчи томонлар билан фракциялаш дастурлари шартнома асосида амалга оширилмоқчи бўлган ҳолда хавфларни бошқариш жараёни ёрдамида махсус ускуналардан фойдаланиш кераклиги масаласи ҳал қилиниши лозим.

9.7 Сақлаш учун мўлжалланган оралиқ маҳсулотнинг сақлаш муддатини, барқарорлиги бўйича маълумотлари асосида белгилаш зарур.

9.8 Таъминотнинг барча босқичларида оралиқ маҳсулот ва тайёр дори воситаларини сақлаш ва ташишга бўлган талаблар белгиланган ва расман ҳужжатлаштирилган бўлиши керак. Квалификациядан ўтган ускуна ва валидация қилинган жараёнлардан фойдаланиш лозим.

10 СИФАТ НАЗОРАТИ

10.1 Вирус ёки бошқа инфекцион агентларни аниқлаш синовларини ўтказишга бўлган талаблар, инфекцион агентлар тўғрисидаги янги билимлар ва валидация қилинган текшириш усулларининг мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда белгиланиши лозим.

10.2 Плазманинг биринчи бир турдаги пулини (масалан, криопресипитат плазмадан ажратилганидан сўнг) тегишли фармакопея мақолаларига биноан мақбул сезувчанлик ва ўзига хосликка эга бўлган, валидацияланган усулларни қўллаган ҳолда назорат қилиш лозим.

11 ОРАЛИҚ ВА ТАЙЁР МАҲСУЛОТНИ ЧИҚАРИШГА РУХСАТ БЕРИШ

11.1 Назорат қилиш натижасида қон орқали юқадиган вирусли инфекциялар маркерлари йўқлиги аниқланган, шунингдек, фармакопея мақолалари (жумладан, вируслар миқдорини чекловчи махсус чегаралар) ва тасдиқланган спецификациялар (хусусан, плазманинг асосий ҳужжати) талабларига мос келувчи плазма тўпламларидан ишлаб чиқарилган сериялар учунгина рухеат бериш керак.

11.2 Ишлаб чиқариш майдончаси ичида қайта ишлаш ёки бошқа ишлаб чиқариш майдончасига етказиб беришга мўлжалланган оралиқ маҳсулотни чиқаришга рухеат бериш, шунингдек, тайёр дори воситаларини чиқаришга рухсат бериш, ваколатли шахс томонидан белгиланган талабларга амал қилган ҳолда амалга оширилиши лозим.

11.3 Ваколатли шахс оралиқ ёки тайёр маҳсулотни чиқариш учун рухсат беришни амалга ошириши лозим.

12 ПЛАЗМА ПУЛЛАРИ НАМУНАЛАРИНИ САҚЛАШ

Битта плазма тўплами бир нечта серия ва (ёки) бир неча хил дори воситаларини ишлаб чиқариш учун ишлатилиши мумкин. Ҳар бир плазма тўпламининг назорат намуналари, шунингдек, тегишли ёзувлар мазкур плазма тўпламидан тайёрланган барча

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
 ДАВЛАТ НАЗОРАТИНИ
 МУВОФИҚLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

дори воситалари ичида энг кўп сақлаш муддатига эга бўлган дори воситасининг сақлаш муддати тугаганидан сўнг, камида бир йил сақланиши лозим.

13 ЧИҚИНДИЛАРНИ ЙЎҚОТИШ

Чиқинди, бир марталик ва яроқсиз деб топилган материалларни (масалан, контаминацияланган маҳсулот, юқумли касалликлар топилган донорлардан олинган маҳсулот ҳамда сақлаш муддати тугаган қон, плазма, оралиқ маҳсулот ёки тайёр дори воситаси) хавфсиз сақлаш ва йўқотиш жараёнларини тасдиқлаш ва расман хужжатлаштириш зарур.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

13-ИЛОВА**(мажбурий)****КВАЛИФИКАЦИЯ ВА ВАЛИДАЦИЯ****1 Тамойил**

Мазкур иловада дори воситаларини ишлаб чиқаришга нисбатан қўлланадиган квалификация ва валидация тамойиллари тавсифланган. GMP талабларига кўра, ишлаб чиқарувчилар ўтказилаётган ёки аниқ қайсидир жараёнларнинг критик жабҳаларини тасдиқлаш учун валидация бўйича қайси ишни амалга ошириш кераклигини аниқлаши лозим. Техник воситалар, қурилма ва жараёнларга киритиладиган катта ўзгаришлар валидациядан ўтган бўлиши керак. Валидация ўтказиш соҳаси ва кўламини аниқлаш учун хавф-хатарларни баҳолашга асосланган ёндашувни қўллаш лозим.

2 Валидацияни режалаштириш

2.1 Валидация бўйича бутун фаолиятни режалаштириш лозим. Валидация дастурининг асосий элементларини аниқлаш ва асосан, валидация соҳасидаги хужжатлар (validation master plan – VMP) ёки тегишли хужжатлар билан расмийлаштириш лозим.

2.2 Валидациянинг асосий режаси умумлашма хужжат бўлиб, қисқа, аниқ ва лўнда бўлиши лозим.

2.3 Асосий валидация режаси камида қуйидаги ахборотларни ўз ичига олиши лозим:

- а) валидация сиёсати;
- б) валидация бўйича фаолиятнинг ташкилий структураси;
- в) валидацияланиши лозим бўлган техник воситалар, тизимлар, жихозлар ва жараёнларнинг қисқача таърифи;
- г) хужжат шакли; баённома ва ҳисоботлар ёзишда фойдаланиладиган шакл;
- д) жадвал тузиш ва режалаштириш;
- е) ўзгаришлар назорати;
- ж) мавжуд хужжатларга ҳавола.

2.4 Йирик лойиҳаларда алоҳида асосий валидация режаларини тузиш зарурати тугилиши мумкин.

3 Хужжатлар

3.1 Квалификация ва валидация қандай ўтказилиши кўрсатилган ёзма баённома ишлаб чиқилиши керак. Бундай баённома текширилиб, тасдиқланиши лозим. Баённомада критик босқичлар ва мақбуллик мезонлари кўрсатилиши лозим.

3.2 Олинган натижаларни умумлаштирувчи ва ҳар қандай чекинишлар ва хулосалар, шу жумладан, камчиликларни тузатиш учун тавсия этиладиган ўзгаришларга оид изоҳлар келтирилган, квалификация ва ёки валидация баённомасига ҳавола келтирилган ҳисобот тайёрланиши керак. Баённомада келтирилган режага киритилган ҳар қандай ўзгаришларни тегишли асосга биноан хужжатлаштириш лозим.

3.3 Ижобий натижали квалификация ниҳоясига етгач, квалификация ва валидациянинг кейинги босқичига ўтиш учун расмий ёзма рухсатнома хужжатлаштирилиши лозим.

**D‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

4 Квалификация

Лойиха квалификацияси

4.1 Янги техник воситалар, тизимлар ёки қурилмалар валидациясининг биринчи элементи лойиха квалификацияси бўлиши мумкин (Design Qualification - DQ).

4.2 Лойиханинг GMP талабларига мослигини исботлаш ва хужжатлаштириш керак.

Монтаж квалификацияси

4.3 Монтаж квалификациясини (Installation Qualification - IQ) янги ёки модификацияланган техник воситалар, тизим ва қурилмалар учун ўтказиш лозим.

4.4 Монтаж квалификацияси қуйидаги элементларни ўз ичига олиши керак (аммо улар билан чекланмаслик керак):

а) қурилма, қувурлар, ёрдамчи тизим ва асбоб-ускуналарнинг амалдаги техник чизмалар ва спецификацияларга мос келишини текшириш;

б) таъминотчининг ишга тушириш ва қўллаш йўриқномалари, шунингдек, техник хизмат кўрсатиш талабларини танлаш ва солиштириш;

в) калибровкага бўлган талаблар;

г) конструкцияларда ишлатилган материалларни текшириш.

Ишлаш квалификацияси

4.5 Ишлаш квалификацияси (Operational Qualification - OQ) монтаж квалификациясидан сўнг келтирилиши лозим.

4.6 Ишлаш квалификацияси қуйидаги элементларни ўз ичига олиши керак (аммо улар билан чекланмаслик керак):

а) жараёнлар, тизимлар ва қурилмалар ҳақидаги билимлар асосида ишлаб чиқилган синовлар;

б) ишчи параметрларнинг юқори ва пастки чегараларини қамраб олган шарт ёки қатор шартларни ўз ичига олган синовлар, уларни баъзан “энг ёмон ҳолат” шартларига киритишади.

4.7 Ишлаш квалификациясини муваффақиятли тугатиш калибровка, иш бажариш ва тозалаш, операторларни ўқитиш методикалари, шунингдек профилактик техник хизмат кўрсатиш талабларини шакллантиришга олиб келиши керак. Бу техник воситалар, тизим ва қурилмаларни расман чиқариш имкониятини беради.

Ишлаш сифатлари квалификацияси

4.8 Ишлаш сифатлари квалификацияси (Performance Qualification - PQ) монтаж квалификацияси ва ишлаш квалификациясидан сўнг амалга оширилиши керак.

4.9 Ишлаш сифатларини квалификация қилиш қуйидаги элементларни ўз ичига олиши керак (аммо улар билан чекланмаслик керак):

а) жараён, шунингдек, техник воситалар, тизим ва қурилмалар ҳақидаги билимлар асосида ишлаб чиқилган ишлаб чиқаришда қўлланиладиган материаллар, муқобил хоссаларга эга моддалар ёки моделловчи препаратлар ёрдамидаги синовлар;

б) ишчи параметрларнинг юқори ва қуйи чегараларини қамраб олувчи шарт ёки бир қатор шартларни ўз ичига олган синовлар.

4.10 Ишлаш сифатлари квалификацияси (PQ) алоҳида фаолият тури сифатида тавсифланган бўлсада, айрим ҳолларда уни ишлаш квалификацияси (IQ) билан бирга ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Ўрнатилган (қўлланадиган) техник воситалар, тизим ва қурилмалар квалификацияси

4.11 Қўлланилаётган қурилма критик ўзгарувчиларининг ишчи параметрлари ва чегараларини асослайдиган ва тасдиқлайдиган маълумотларга эга бўлиши лозим. Ундан ташқари, калибровка, тозалаш, профилактик техник хизмат кўрсатиш ва қурилмани ишлатиш, операторларни ўқитиш бўйича жараёнларни хужжатлаштириш, шунингдек, ушбу фаолият турлари бўйича баённомаларни юритиш лозим.

5 Жараён валидацияси

Умумий ҳолатлар

5.1 Мазкур иловада қисқача баён қилинган талаб ва тамойиллар дори шакллари ишлаб чиқаришга нисбатан қўлланилиши мумкин. Улар янги жараёнларнинг дастлабки валидацияси, ўзгарган жараёнларнинг келгуси валидацияси ва ревалидацияга ҳам тааллуқли.

5.2 Жараён валидацияси, одатда, дистрибуция ва дори воситаси сотилгунига (истикболли валидация) қадар тугатилиши лозим. Бундай валидациянинг имкони бўлмаган истисно ҳолларда, жараёнларни серияли ишлаб чиқариш (ёндош валидация) вақтида валидациялаш керак бўлиши мумкин.

5.3 Қўлланиладиган техник воситалар, тизим ва қурилмалар квалификацияланган, аналитик синов усуллари эса валидацияланган бўлиши лозим. Валидация ишида иштирок этувчи ходим тегишли равишда ўқитилган бўлиши керак.

5.4 Техник воситалар, тизим, қурилма ва жараёнлар тасдиқланган шаклда ишлашда давом этаётганлигини тасдиқлаш учун уларни вақти-вақти билан баҳолаш лозим.

Истикболли валидация

5.5 Истикболли валидация қуйидаги элементларни ўз ичига олиши керак (аммо улар билан чекланмаслик керак):

- а) жараённинг қисқача тавсифи;
- б) синовдан ўтиши керак бўлган жараённинг критик босқичлари хақида қисқача маълумот;
- в) қўлланиладиган қурилма/техник воситалар (шу жумладан, ўлчаш / назорат қилиш / рўйхатга олиш қурилмалари) рўйхати, шунингдек, калибровкаси мақоми;
- г) чиқаришдаги тайёр маҳсулотга бўлган спецификациялар;
- д) аналитик усуллар рўйхати керак бўлса;
- е) ишлаб чиқариш жараёнидаги таклиф этилаётган назорат нуқталари ва мақбуллик мезонлари;
- ж) мақбуллик мезонлари ва аналитик валидация билан бирга ўтказилиши лозим бўлган қўшимча синовлар керак бўлганда;
- з) намуналарни танлаб олиш режаси;
- и) рўйхатга олиш усуллари ва натижаларни баҳолаш;
- к) функция ва вазифалар;
- л) таклиф этиладиган вақт оралиқлари жадвали.

5.6 Белгиланган жараён ёрдамида (спецификацияларга мос келадиган компонентларни қўллаган ҳолда) одатий шароитларда бир қатор тайёр маҳсулот сериялари ишлаб чиқаришни амалга ошириш мумкин. Назарий жиҳатдан, бажарилган ишлаб чиқариш цикллари ва амалга оширилган кузатишлар вариация ва тенденциянинг одатий даражасини белгилаш, шунингдек баҳолаш учун кераклик миқдордаги маълумотлар

D:ZSTANDART AGENTLIGI

STANQAZERBASHTIRISHDA

DAVL: T N: ZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

билан таъминлаш имконини бериш учун етарли бўлиши керак. Одатда, мақбул жараён валидацияси учун якуний мувофиқлашган мезонлар чегарасидаги учта кетма-кет сериялар/цикллар етарли бўлади.

5.7 Жараён валидацияси учун ишлаб чиқарилган сериялар саноат ишлаб чиаришга режалаштирилган сериялар ўлчамида бўлиши керак.

5.8 Агар валидация жараёнида ишлаб чиқарилган серияларни сотиш ёки етказиб бериш назарда тутилса, улар рўйхатдан ўтказиш хужжатлари ва GMP талабларига жавоб бериши ва шу жумладан, валидациянинг қониқарли натижасига мос келиши лозим.

Ёндош валидация

5.9 Истисно ҳолларда валидация дастурини серияли ишлаб чиқариш бошлангунига қадар тугатмасликка йўл қўйилади.

5.10 Ёндош валидацияни ўтказиш тўғрисидаги қарор ваколатли шахс томонидан асосланиши, хужжатлаштирилиши ва тасдиқланиши керак.

5.11 Ёндош валидация учун хужжатларга бўлган талаблар истиқболли валидацияга белгиланган талаблар билан бир хил.

Ретроспектив валидация

5.12 Ретроспектив валидация фақат яхши ишлаб чиқилган жараёнларга нисбатан қўлланиши мумкин, агар препарат, ишчи йўриқномалар ёки қурилма таркибига яқинда ўзгаришлар киритилган бўлса, ундан фойдаланиш мумкин эмас.

5.13 Бундай жараёнлар валидацияси ретроспектив маълумотларга асосланиши керак. Махсус баённома ва маълумотларни кўздан кечириш натижалари ҳақидаги ҳисоботни тузиш ва унинг сўнгида хулоса ва тавсиялар чиқариш зарурий босқич саналади.

5.14 Бундай валидация учун маълумотлар базаси куйидагиларни ўз ичига олиши керак (аммо улар билан чекланмаслик керак): қайта ишлаш ва серияни қадоклаш баённомалари, жараён назорати диаграммаси, техник хизмат кўрсатиш журналлари, ходимларни алмаштириш баённомалари, тайёр маҳсулот, шу жумладан, тенденциялар, шунингдек, саклашдаги барқарорликни ўрганиш натижаларини акс эттирадиган жадваллар тўғрисидаги маълумотлар.

5.15 Ретроспектив валидация учун танланган сериялар текширилаётган давр мобайнида ишлаб чиқарилган барча сериялар, шу жумладан, спецификацияларга мос келмайдиган сериялар учун репрезентатив бўлиши лозим; уларнинг миқдори жараён доимийлигини исботлаш учун етарли бўлиши керак. Жараённи ретроспектив тасдиқлаш учун, зарур бўлган миқдор ёки зарур маълумотлар турини олиш учун архив намуналарини қўшимча равишда синовдан ўтказиш керак бўлади.

5.16 Ретроспектив валидацияда, шунингдек жараён доимийлигини баҳолаш учун, одатда, 10-30 кетма-кет сериялар учун маълумотларни ўрганиш лозим, аммо тегишли асос бўлганда, синовдан ўтказилаётган сериялар миқдори қисқариши мумкин.

Тозалаш валидацияси

5.17 Тозалаш валидациясини тозалаш жараёни самарадорлигини тасдиқлаш учун ўтказиш лозим. Препарат қолдиқлари, тозалаш воситалари, шунингдек, микроблар контаминацияси учун танланган чегаралар асосланган ва қўлланадиган материаллар хоссаларига асосланиши керак. Чегаралар эриштириш мумкин ва уларни текшира оладиган даражада бўлиши лозим.

5.18 Қолдиқ ёки ифлословчи моддаларни аниқлаш учун валидацияланган аналитик усулларни қўллаш лозим. Ҳар бир аналитик усул учун аниқлаш чегараси, қолдиқ ёки ифлословчи модданинг белгиланган даражасини аниқлаш учун етарли бўлиши керак.

5.19 Одатда, фақат маҳсулот билан алоқага киришадиган қурилма юзаларини тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш лозим. Аммо маҳсулот билан алоқага киришмайдиган ҳудудларга ҳам эътибор қаратиш лозим. Фойдаланиш ва тозалаш, шунингдек, тозалаш ва қурилмадан қайта фойдаланиш орасидаги вақт оралиқлари валидацияланиши лозим. Тозалаш вақти ва усулларини аниқлаш лозим.

5.20 Жуда ўхшаш препарат ва жараёнлар билан боғлиқ тозалаш жараёнлари учун ўхшаш препарат ва жараёнлар репрезентатив қаторини танлашга йўл қўйилади. Бундай ҳолларда, барча критик масалалар ҳисобга олинган “энг ёмон ҳолат” ёндашувидан фойдаланган ҳолда битта валидацион тадқиқот ўтказиш мумкин.

5.21 Тозалаш усули валидацияланганини исботлаш учун, одатда, тозалаш жараёнини кетма-кет уч марта ўтказиш ва барча тозалашлар муваффақиятли ўтганлигини кўрсатиш керак.

5.22 “Тоза бўлгунга қадар синовдан ўтказиш” амалиёти тозалаш валидациясига альтернатив бўла олмайди.

5.23 Тозаланаётган моддалар токсик ёки зарарли бўлса, истисно сифатида улар ўрнига бундай моддаларнинг физик-кимёвий хоссаларини моделловчи маҳсулотлардан фойдаланиш мумкин.

6 Ўзгаришларни назорат қилиш

6.1 Маҳсулот сифати ёки жараённи ўтказилишига тиклашга таъсир қилиши мумкин бўлган, хом ашё, препарат компонентлари, технологик қурилмалар, атроф-муҳит (ёки ҳудуд), ишлаб чиқариш усули ёки синов усули ёки бошқаларда қандайдир ўзгариш кўзда тутилганда, қандай амаллар бажарилиши кераклиги баён қилинган ёзма йўриқномалар бўлиши лозим. Ўзгариш назорат қилишдаги тадбирлар ўзгарган жараённинг тасдиқланган спецификацияларга мос келишини ва тегишли сифатдаги маҳсулотни олишга имкон беришини тасдиқлаш учун етарли миқдордаги маълумотларни олишни таъминлаши керак.

6.2 Маҳсулот сифати ёки жараён олиб борилишига таъсир қилиши мумкин бўлган барча ўзгаришлар расман талаб қилиниши, хужжатлаштирилиши ва тасдиқланиши керак. Техник воситалар, тизимлар ва қурилмаларнинг ўзгариши маҳсулот ўзгаришига таъсир қилиши мумкинлигини баҳолаш лозим, шунингдек, хавф-хатарлар таҳлилини ўтказиш керак. Реквалификация ва ревалидация зарурати ва ҳажмини аниқлаш лозим.

7 Ревалидация

Техник воситалар, тизимлар ва жараёнлар, шунингдек, тозалашни улар тасдиқланган ҳолатда қолганлигини тасдиқлаш учун вақти-вақти билан баҳолаб туриш керак. Агар валидацияланган мақомга эга техник воситалар, тизимлар, қурилмалар ва жараёнларга жиддий ўзгаришлар киритилмаган бўлса, ревалидация учун уларнинг белгиланган талабларга мос келишини исботлайдиган текширувни ўтказиш лозим.

14-ИЛОВА

ВАКОЛАТЛИ ШАХС ТОМОНИДАН СЕРИЯНИ ЧИҚАРИШ ВА СЕРТИФИКАТЛАШТИРИШ

1 ҚЎЛЛАШ СОҲАСИ

1.1 Мазкур Илова дори воситалари (шу жумладан, рўйхатдан ўтказилган ва экспорт учун ишлаб чиқарилган дори воситалари) серияларини фуқаролар муомаласига киритишда Ваколатли шахс (бундан буён ВШ) томонидан бажариладиган мувофиқликни тасдиқлаш тартибини белгилайди.

1.2 Мазкур Илова маҳсулот сериясини ишлаб чиқариш ёки таҳлилларни ўтказиш турли жойларда ёки турли ишлаб чиқарувчилар томонидан бажариладиган бир қанча босқичларга бўлинган ҳолатлар, шунингдек, оралик ёки қадоқланмаган маҳсулот серияси тайёр маҳсулотнинг икки ёки ундан ортиқ сериясига ажратилган ҳолатлар учун ҳам тааллуқли. Мазкур Илова клиник синовлар учун мўлжалланган дори воситаларига нисбатан ҳам қўлланилиши мумкин.

1.3 ЎЗР меъёрий ҳужжатлари билан фуқаролик муомаласига айрим кон препаратлари ва иммунобиологик дори воситаларини киритишга махсус талаблар белгиланган бўлса, бундай талабларга риоя қилиниши лозим.

1.4 Маҳсулот сериясини ишлаб чиқаришга бўлган асосий талаблар тегишли рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари, саноат регламенти ва спецификацияларда келтирилади. Мазкур илова қоидалари бундай асосий талабларга зид бўлмаган ҳолатда амал қилади.

2 ТАМОЙИЛ

2.1 Тайёр маҳсулотнинг ҳар бир серияси маҳсулот ички бозор ёки экспортга чиқарилгунига қадар ВШ томонидан унинг белгиланган талабларга мос келиши тасдиқланиши лозим.

2.2 Серияни чиқариш жараёнини тартибга солишдан мақсад:

серия дори воситаларини ишлаб чиқариш лицензияси, рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари, мазкур қоидалар талабларига мувофиқ ишлаб чиқарилгани ва текширилганини кафолатлаш.

Зарур ҳолларда, серияни ишлаб чиқаришга рухсат берган ВШ томонидан яроқсиз маҳсулотни ёки серияни қайтариб олишни текшириш ва тегишли ёзувларнинг осонлик билан идентификатлаштиришни кафолатлаш.

3 КИРИШ

3.1 Дори воситалари сериясини ишлаб чиқариш, шу жумладан, сифат назорати, турли ишлаб чиқариш майдонларида турли ишлаб чиқарувчилар томонидан бажарилиши мумкин бўлган босқичларга бўлинади. Ҳар бир босқич саноат регламенти, мазкур стандарт талабларига мувофиқ амалга оширилиши шарт. Тайёр маҳсулот сериясини чиқаришдан олдин, унинг белгиланган талабларга мослигини тасдиқлайдиган ВШ, кўрсатилган талабларга риоя қилиши керак.

3.2 Амалиётда бир ВШ ҳар бир ишлаб чиқариш босқичи хусусиятларини билмаслиги мумкин. Тайёр маҳсулот серияси мослигини тасдиқловчи ВШ айрим масалалар бўйича бошқа ВШ хулосаларига таяниши мумкин. Бундай ҳолларда ВШ шахсий тажрибасидан

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZOMATINING
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

келиб чиққан ҳолда ёки белгиланган сифат тизими ичидаги бошқа ВШлардан олинган тасдиқнома асосида ушбу хулосаларнинг ишончилигига олдиндан ишонч ҳосил қилган бўлиши керак.

3.3 Ишлаб чиқариш айрим босқичларининг бошқа мамлакатда амалга оширилишида ишлаб чиқаришнинг мувофиқлиги ва сифат назоратини ўтказишга бўлган талаблар мазкур давлатдаги ишлаб чиқариш иштирокчисидан ҳам талаб этилади. Бундай ҳолда дори воситаларини ишлаб чиқариш рўйхатдан ўтказиш ҳужжатлари талабларига мувофиқ амалга оширилиши лозим. Ишлаб чиқарувчи ўз мамлакати қонунларига мувофиқ фаолият олиб бориши учун лицензияга эга бўлиши ва мазкур стандарт ёки дори воситаларини яхши ишлаб чиқариш қоидалари талабларига, шунингдек мазкур стандарт талабларидан кам бўлмаган талабларни бажариши керак.

4 УМУМИЙ ТАЛАБЛАР

4.1 Бир сериядаги тайёр маҳсулотни чиқаришдан олдин уни ишлаб чиқариш, олиб кириш, назорат қилиш ва сақлашнинг турли босқичлари (этаплари) турли ишлаб чиқариш майдонларида амалга оширилиши мумкин. Ушбу ишлаб чиқариш майдонларининг ҳаммаси лицензияланиши лозим ва серияни чиқаришдан олдин унинг белгиланган талабларга мослигини тасдиқлайдиган камида битта ВШ назорати остида ўз фаолиятини амалга ошириши лозим. Аммо аниқ бир маҳсулот сериясини яхши ишлаб чиқариш, ишлаб чиқариш майдонлари миқдоридан қатъий назар серияни чиқаришдан олдин, унинг белгиланган талабларга мослигини тасдиқлайдиган ВШнинг умумий назорати остида бўлиши лозим.

4.2 Маҳсулотнинг турли сериялари ЎзР билан ишлаб чиқариш ва сотиш шартларини ўзаро тан олиш ҳақидаги келишуви бўлган турли мамлакатларда ишлаб чиқарилиши ёки импорт қилиниши мумкин. Бунда рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси берилган шахс, шунингдек, маҳсулот серияларини чиқариш ҳуқуқига эга бўлган ҳар бир ишлаб чиқариш майдончаси маҳсулотнинг аниқ серияси чиқарилган майдончанинг аниқ манзили ва унинг белгиланган талабларга мослигини тасдиқлаш учун масъул ВШ ҳақидаги маълумотга эга бўлиши лозим.

4.3 Тайёр маҳсулот сериясининг ўрнатилган талабларга мувофиқлигини тасдиқловчи ВШ, маҳсулотни чиқаришга рухсат беришдан олдин, ўз қарорини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган барча иншоотлар ва жараёнлар, ишлаб чиқарувчи персонал тажрибаси ва ишлаб чиқариш жараёнларида қўлланиладиган сифат тизими бўйича билимларига асосан чиқариши мумкин. Ушбу ВШ бир ёки бир неча ВШнинг ишлаб чиқариш оралиқ босқичларининг белгиланган талабларга мувофиқлиги тўғрисидаги қарорига ҳам таяниши мумкин.

4.4 Бошқа ВШ томонидан берилган ушбу қарор ҳужжат билан расмийлаштирилган бўлиши ва мувофиқликни тасдиқлашни аниқ мақсадини белгилаши керак. Тасдиқлаш тартиби ҳужжат асосида расмийлаштирилиши лозим.

4.5 Ушбу Илованинг 4.4 бандида кўрсатилган тасдиқлаш тартиби ВШнинг бошқа ВШ қарорига таянган барча ҳолатларда риоя қилиниши керак. Бундай ҳужжат ушбу Қоидаларнинг 4.7 бўлимида келтирилган талабларга мувофиқ бўлиши лозим. Тайёр маҳсулот сериясининг ўрнатилган талабларга мувофиқлигини тасдиқловчи ВШ, ушбу ҳужжатда белгилаб берилган фаолият бажарилишини қафолатлаши лозим. Тасдиқлаш тартиби баён этилган ҳужжат шакли томонларнинг ўзаро муносабатларига мос бўлиши

лозим. Масалан, ушбу хужжат ишлаб чиқарувчининг стандарт операцион жараёнлари ёки турли ишлаб чиқарувчилар ўртасидаги шартнома бўлиши мумкин, гарчи улар бир хил компаниялар гуруҳига кирса ҳам.

4.6 Ишлаб чиқарувчилар ўртасида тузилган шартнома қадоқланмаган ёки оралик маҳсулот провайдери томонидан спецификация чегарасидан чиқувчи оғишлар, натижалар, ушбу стандарт талабларига номувофиқликлар, тайёр маҳсулот сериясининг барча белгиланган талабларга мувофиқлигини тасдиқлаш учун жавобгар ВШ инobatга олиши лозим бўлган текширишлар, талаблар ва бошқа маълумотлар билан барча олувчилар хабардор қилинишлари лозимлиги ҳақидаги мажбуриятни ўз ичига олади.

4.7 Мувофиқликни тасдиқловчи хужжат расмийлаштирилиши ва маҳсулот серияси чиқарилиши жараёнида компьютер тизимидан фойдаланилган ҳолатларда ушбу стандартнинг 9 иловасида кўзда тутилган талабларнинг бажарилишига алоҳида аҳамият берилиши лозим.

4.8 Тайёр маҳсулот сериясининг мувофиқлигини тасдиқловчи ВШ томонидан берилган хужжат мавжудлигида, Ўзбекистон Республикаси билан ўхшаш тартиблар натижаларининг тан олиниши борасидаги келишувга эга давлатларда бундай тартибнинг қайта ўтказилиши талаб этилмайди.

4.9 Серия мувофиқлигини тасдиқлаш ва чиқариш бўйича аниқ тартиблардан қатъий назар, истеъмолчи учун хавф туғдириши мумкин бўлган барча маҳсулотларни тезликда аниқлаш ва қайтариш тартиби мавжуд бўлиши лозим.

5 СИНОВ ЎТКАЗИШ ВА МАҲСУЛОТ СЕРИЯСИНИ ЧИҚАРИШ

5.1 Ишлаб чиқариш бир ишлаб чиқариш майдонида лицензияланган ҳолатларда:

Агар ишлаб чиқариш ва назорат қилиш босқичлари лицензияланган бир ишлаб чиқариш майдонида амалга оширилса, айрим текширув ва назорат жараёнларини бажариш бошқа шахсларга юклатилиши мумкин. Мазкур ишлаб чиқариш майдонида тайёрланган маҳсулот сериясининг мослигини тасдиқлайдиган ВШ белгиланган сифат назорати тизими доирасида текширув натижаларининг ишончлилиги учун шахсан жавобгардир. Аммо ВШ маълум босқич учун масъул бўлган бошқа ВШ томонидан берилган оралик босқичларнинг белгиланган талабларга мос келиши тўғрисидаги хулосаларни ҳам эътиборга олиши мумкин.

5.2 Агар ишлаб чиқаришнинг турли босқичлари бир ишлаб чиқарувчининг ҳар хил ишлаб чиқариш майдонларида амалга оширилса:

Агар маҳсулот сериясини ишлаб чиқаришнинг турли босқичлари бир ташкилотга қарашли турли ишлаб чиқариш майдонларида амалга оширилса (дори воситаларни ишлаб чиқаришга берилган бир лицензия улар учун амал қилиши ёки амал қилмаслигидан қатъий назар), ВШ ҳар бир ишлаб чиқариш босқичи учун жавоб беради. Тайёр маҳсулот сериясининг белгиланган талабларга мос келишининг тасдиқланиши ишлаб чиқарувчи ВШ томонидан амалга оширилиб, у барча ишлаб чиқариш босқичлари учун шахсан жавобгар бўлади ёки ушбу босқичлар учун масъул ВШ томонидан расмийлаштирилган олдинги босқичлар хусусидаги хулосаларни эътиборга олади.

5.3 Айрим оралик ишлаб чиқариш босқичлари шартнома асосида босқич ташкилот томонидан амалга оширилган ҳолатда:

Ишлаб чиқариш ва сифат назоратининг бир ёки ундан ортиқ оралик босқичлари

мазкур стандартнинг 7 бўлимида кўзда тутилган талабларга мувофиқ шартнома асосида бошқа ташкилот томонидан амалга оширилиши мумкин. Буюртмачи ВШ бажарувчи ВШнинг тегишли боскич ҳақидаги хулосасини эътиборга олиши мумкин, аммо у мазкур фаолиятнинг шартнома шартларига мувофиқ амалга оширилишининг таъминланиши учун жавобгар эмас. Тайёр маҳсулот сериясининг белгиланган талабларга мослигини тасдиқлаш, маҳсулот сериясини ишлаб чиқаришга масъул ВШ томонидан бажарилиши лозим.

5.4 Агар қадоқланмаган маҳсулот сериясидан турли ишлаб чиқариш майдонларида бир рўйхатга олиш гувоҳномаси асосида бозорга чиқариладиган тайёр маҳсулотнинг бир неча сериялари ишлаб чиқарилса:

а) Дори воситаларини ишлаб чиқариш лицензиясига эга, қадоқланмаган маҳсулот сериясини ишлаб чиқарувчи ВШ тайёр маҳсулот барча серияларини чиқаришдан олдин, уларнинг мувофиқлигини тасдиқлаши мумкин. Бундай ҳолда ВШ барча ишлаб чиқариш боскичлари учун шахсий жавобгарликни ўз бўйнига олади, ёки ушбу боскичларни амалга оширувчи майдонлар ВШлари томонидан берилган қадоқлаш ва (ёки) ўраш боскичлари тўғрисидаги хулосаларини эътиборга олади;

б) Шунингдек, қадоқлаш ва (ёки) ўраш якуний жараёнини амалга оширган ишлаб чиқарувчи ВШ томонидан тайёр маҳсулотнинг ҳар бир сериясини чиқаришдан олдин, унинг мувофиқлигини тасдиқлаб берилишига йўл қўйилади. Бундай ҳолда ВШ барча ишлаб чиқариш боскичлари учун жавобгарликни ўз бўйнига олади, ёки қадоқланмаган маҳсулот серияси чиқарилган майдондаги ВШ томонидан берилган серия сифати ҳақидаги хулосани эътиборга олиши лозим;

в) Бир рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси асосида турли жойларда турли ишлаб чиқариш майдонларида тайёр маҳсулотни ишлаб чиқариш ташкил этилган ҳолларда бир масъул шахс (одатда, қадоқланмаган маҳсулот серияси ишлаб чиқарувчиси ВШ) белгиланиши лозим бўлиб, у қадоқланмаган маҳсулотнинг бир сериясидан олинган тайёр маҳсулотнинг барча серияларини чиқариш учун жавобгардир. Мазкур шахс тайёр маҳсулотнинг ҳар бир серияси сифати билан боғлиқ барча муаммолар хусусида хабардор бўлиши ва қадоқланмаган маҳсулот серияси борасидаги муаммо муносабати билан бажариладиган барча зарурий чора-тадбирларнинг амалга оширилишини тартибга солиши лозим.

Қадоқланмаган ва тайёр маҳсулот серия рақамлари мое тушиши шарт эмаслигига қарамай, боғлиқликни аудит вақтида таъминлаш мақсадида ушбу серия рақамлари орасидаги алоқани расман хужжатлаштириш лозим.

5.5 Қадоқланмаган маҳсулотнинг бир сериясидан турли жойларда турли ишлаб чиқариш майдонларида турли рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномалари асосида чиқарилувчи тайёр маҳсулотнинг бир неча сериялари қадоқланган ва (ёки) жиҳозланган ҳолат (трансмиллий компания бир нечта давлатларда миллий рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаларига эга бўлган, ёки ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилган дори воситалари ишлаб чиқарувчиси қадоқланмаган дори препаратни олиб, қадоқлаб ва (ёки) ўраб жойлаб, ўз рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси асосида тайёр дори воситасини ишлаб чиқарадиган ҳолатлар бунга мисол бўлиши мумкин):

а) Тайёр маҳсулот сериясининг белгиланган талабларга мослигини тасдиқловчи ишлаб чиқарувчи ВШ барча ишлаб чиқариш боскичлари учун жавобгарликни ўз зиммасига олиши ёки қадоқланмаган маҳсулот ишлаб чиқарувчиси вақолатли шахсидан

UZBEKISTAN GOVERNMENT
STATE REGISTRATION VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

олинган хулосага таяниши мумкин;

б) Тайёр маҳсулот ҳар қандай серияси сифати билан боғлиқ ва қадокланмаган маҳсулотнинг дастлабки серияси билан боғлиқ ҳар қандай муаммо борасида қадокланмаган маҳсулотнинг мазкур серияси сифатини тасдиқлаш учун масъул ВШ хабардор қилиниши лозим. Шундан сўнг ушбу ВШ қадокланмаган маҳсулотнинг мазкур сериясидан ишлаб чиқарилган тайёр маҳсулотнинг барча сериялари бўйича тегишли чора-тадбирларни қўллаши лозим. Бундай ҳоллардаги ҳатти-харакатлар тартиби шартномада белгиланиши лозим.

5.6 Дори воситаларини ишлаб чиқариш лицензиясига эга ишлаб чиқарувчи тайёр маҳсулот сериясини сотиб олиб, ўз рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасига мувофиқ, реализация қиладиган (масалан, ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилган дори воситасини етказиб берувчи ишлаб чиқарувчи шахс бошқа ишлаб чиқарувчи томонидан ишлаб чиқариладиган дори воситасининг рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси эгаси бўлган ҳолат) ва биринчи ишлаб чиқарувчи мувофиқлиги ишлаб чиқарувчиси томонидан тасдиқланмаган тайёр маҳсулотни харид қилиб, уни ўз лицензияси ва ўз рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасига мувофиқ чиқарадиган ҳолатда:

Маҳсулотни харид қилувчи ва унинг мослигини тасдиқловчи расмий ҳужжатларга эга бўлмаган ишлаб чиқарувчининг ВШ мазкур маҳсулот сериясини чиқаришдан олдин, унинг белгиланган талабларга мос келишини ўзи тасдиқлаши керак. Бунда харид қилаётган ишлаб чиқарувчининг ВШ ишлаб чиқаришнинг барча босқичлари учун жавобгарликни ўз зиммасига олади ёки етказиб берувчи ВШнинг маҳсулот серияси сифати борасидаги хулосага асосланади.

5.7 Дори воситалари сифати назорати лабораторияси ва ишлаб чиқарувчи турли ташкилотлар бўлган ҳолатда:

Тайёр маҳсулот сериясининг белгиланган талабларга мослигини тасдиқловчи ВШ шунга ўхшаш лаборатория томонидан ўтказилган лаборатория синовлари учун жавобгарликни ўз зиммасига олиши ёки синовлар учун бошқа ВШ томонидан берилган тасдиқномани ҳисобга олиши мумкин. Бундай тасдиқнома бўлмаса, ВШ мазкур лаборатория иши ва мазкур тайёр маҳсулот сифатининг мувофиқлигини тасдиқлаш учун лабораторияда қўлланиладиган усуллардан тўла хабардор бўлиши лозим.

6 АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Мазкур Илова мақсадлари учун мазкур стандартда кўзда тутилган атама ва таърифлардан ташқари қуйидаги асосий тушунчалар қўлланилади:

тайёр маҳсулот серияси мувофиқлигини баҳолаш – тайёр маҳсулот сериясини чиқаришдан олдин, унинг белгиланган талабларга мувофиқлигини ҳужжат билан расмийлаштириш;

тасдиқнома – жараён ёки синовлар дори воситаларини ишлаб чиқариш ва улар сифатини назорат қилишни ташкил этиш стандарт талаблари ва давлат рўйхатидан ўтказилишда белгиланган, тайёр маҳсулот сериясини чиқаришдан олдин унинг мувофиқлигини баҳолаш учун масъул ВШ билан ёзма равишда келишилган талабларга мувофиқ бажарилганлиги тўғрисидаги имзоланган гувоҳнома;

тайёр маҳсулот серияси – чиқаришга тайёр, якуний ўрамдаги маҳсулот серияси;

қадокланмаган маҳсулот серияси – дори воситаларини рўйхатдан ўтказишда белгиланган ҳажмдаги, қадоклашга тайёр, якуний ўрамдаги маҳсулот серияси тартибдаги

ўрамлардаги ва якуний ўрамларни йиғиш учун тайёр маҳсулот серияси. Қадокланмаган маҳсулот серияси, масалан, суюқ қадокланмаган маҳсулот, қаттиқ дори шакллари (таблетка ёки капсулалар) ёки тўлдирилган ампулалардан иборат бўлиши мумкин;

ўзаро тан олиш келишуви – олиб кириладиган дори воситалари ишлаб чиқариладиган (дори воситалари олиб келинадиган) мамлакат билан текширишларнинг ўзаро тан олиниши келишуви.

7 Фармацевтика ташкилотининг ваколатли шахси (GMP стандартига ўтувчи ташкилотлар учун мажбурий)

Ваколатли шахсга (бундан буён ВШ) дори воситаси (бундан буён ДВ) лицензия шартлари, GMP тамойиллари ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларга мувофиқ ишлаб чиқарилганини тасдиқлаш бўйича масъулият юклатилади.

7.1 Қўллаш

1. Доимий равишда ҳамда вақтинча ВШ мақомига эга ташкилот ходимлари томонидан қўлланилиши учун мўлжалланган.

2. Дори воситалари муомаласи соҳасида банд бўлган барча ВШлар – дори воситалари, фаол ФФИ-субстанциялар, фаол ва ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарувчилари, шунингдек дистрибюторларга тааллуқли.

3. Меъёрлар халқаро амалиётда қабул қилинган умумий профессионал ва ахлоқий тамойилларга таянади:

- Касбий компетентлик;
- Касбий масъулият;
- Ижтимоий (фуқаролик) масъулият;
- Ҳаққонийлик;
- Ташкилотнинг ҳар бир ходими, мулкдор вакили ва давлат идоралари ҳуқуқ ва кадр-қимматини ҳурмат қилиш.

4. Мазкур илова GMP/GDP га нисбатан қўшимча норматив талабларни белгиламайди ва мавжуд норматив талаблар нуқтаи назаридан баҳолалиши лозим.

5. Ҳар бир ВШ ўз тамойилларини мажбуриятлари, қарашлари ва тажрибасидан келиб чиққан ҳолда, аммо қонунчилик меъёрларини бузмаган ҳолда қўшиши мумкин.

7.2 Ваколатли Шахс компетентлиги

6. ВШ профессионал фаолияти унинг маълумоти ва тегишли раҳбарликдан олинган тажрибага асосланган компетентлик доирасида амалга оширилади.

7. Қўшимча талабларга қуйидагиларга нисбатан халқаро талабларнинг асосий тамойилларини билиш ва тушуниш киради:

- Фарманазоарт тизимининг амал қилиши;
- Сифат, биоинфосланиш ва ҳ. к. бўйича хавфларни бошқариш методологияси;
- Қарама-қарши ва микроб билан инфосланишни баргараф этиш, тоза хоналарни жорий назорат қилишни ташкил этиш бўйича асосий чора-тадбирлар;
- ДВни рўйхатдан ўтказиш ва маҳсулоти экспорт қилинадиган барча импортер мамлакатлар учун ўзгартиришлар киритиш тартиблари;
- ДВларнинг биосамарадорлиги ва биомутаносиблиги, клиник синовларини ташкил этиш ва кузатиш;
- ISO 9001, ICH Q10 га мувофиқ жараёний ёндашув;

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

- хом ашё ва қадоклаш материаллари етказиб берувчиларини бошқариш тизимлари;
- халқаро профессионал ташкилотлар структураси ва фаолияти (ICH, PIC/S, EC, WTO ва ҳ.к.)

7.3 Ваколатли шахс мақоми

8. ВШ вазифасини бажарувчи ходим ўзининг асосий лавозимидан ташқари ВШ мақомига эга бўлиши лозим. ВШ вазифасини бажарувчининг вазифалари ВШ вазифаларига зид бўлмаслиги керак. Таъминот учун корхонанинг юқори раҳбарияти масъул.

9. ВШ учун низомлар, меҳнат тартиби Қоидалари ва меҳнат шартномаси тузилган корхонанинг бошқа ташкилий-ҳуқуқий ҳужжатлари амал қилади. ВШ бундай ҳужжатлардан фойдаланиш ҳуқуқига эга бўлиши керак.

10. ВШ ўз профессионал имкониятлари, мавжуд ресурслар ҳажмининг чекланганлигини англаши ва мавжуд чекланишлар доирасида эришиш мумкин бўлган вазифаларнигина бажариши лозим.

7.4 Ваколатли шахс мустақиллиги тамойили

11. ДВ серияси реализацияси учун рухсатнома берувчи ВШ ишлаб чиқаришдан мустақил бўлиши лозим.

12. Мустақиллик тамойилини сақлаш учун ВШ корхона фаолиятининг қуйидаги йўналишлари учун жавобгар бўла олмайди:

- Янги дори препаратларининг фармацевтик ишлаб чиқилиши;
- Хом ашё, сарф ва ўрам материаллари сотиб олишни ташкил этиш;
- Тайёр маҳсулотни тижорат йўлида сотишни ташкил этиш.

13. Ўзига юклатилган барча вазифаларини амалга ошириш учун, ВШ мақомини юқори раҳбарият вакилларида бирига бериш мақсадга мувофиқ.

7.5 Ваколатли шахс мажбуриятлари

14. ВШ мажбуриятлари илгари кўриб чиқилган умумий тамойилларга асосланиб, спецификациянинг ДВни чиқаришга ва унинг хавфсизлиги борасида етарли маълумотларни олишга йўналтирилган.

15. ВШнинг асосий жорий мажбуриятларига қуйидагилар киради:

- Реализация учун ДВ сериясини чиқариш тўғрисида қарор қабул қилиш (мазкур иловага мувофиқ);
- ДВ сериясини тайёрлаш жараёнидаги оғишларни аниқлаш чоғида бажарилиши мумкин бўлган вазифалар тўғрисида қарор қабул қилиш;
- Чиқарилган ДВнинг жиддий ножўя таъсирлари тўғрисидаги даъволар, маълумотларни кўриб чиқишда иштирок этиш;
- ДВ бўйича йиллик сифат шарҳини шакллантириш.

16. Дори воситаси аниқ бир сериясини реализация қилишга рухсатнома берилгунига қадар ВШ қуйидаги қоидалар бажарилганига ишонч ҳосил қилиши керак:

- ДВнинг баҳоланадиган серияси учун ишлаб чиқариш ва рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларидаги барча талабларнинг бажарилганлигига;
- Даъво қилинган барча GMP тамойилларига амал қилинганлигига;
- Фойдаланиладиган барча сифат назорати жараёнлари ва усуллари яроқлилик тўғрисидаги расмий ҳужжат (валидация билан ~~DAVLAT N: ZORATINI~~ бидеңлаштилганлигига;
- Кўзда тутилган барча назорат синовлари ~~STANDARTLASH TIRISH VA~~ текширувлари бажарилганлигига;

серияни тайёрлаш ва ўрам баённомалари қўриб чиқилганига;

- ДВ сериясини тайёрлаш ва сифат назорати жараёнида аниқланган ҳар қандай режали ўзгартиришлар ва оғишлар серияни реализация қилишга рухсатнома беришдан олдин белгиланган тартибда расмийлаштирилганига;

- Бундай режали ўзгартириш ва оғишларга йўл қўйилишини тасдиқлашга қаратилган қўшимча синовлар, текширувлар ва ишлар, жумладан, серия намуналарини барқарорликни жорий тасдиқлашга жойлаштириш ўтказилганига;

- Тайёрлаш ва сифат назорати бўйича барча тегишли хужжатлар талаб даражасида расмийлаштирилганига ва тегишли малакали раҳбарлар томонидан имзоланганига;

- Назорат синовлари бўйича ёзувлар (баённома, журналлар ва ҳ.к.) олинган натижаларнинг ишончилиги ва ҳаққонийлигини тасдиқлашига;

- Назорат ва архив намуналари репрезентатив эканлигига, тегишли малакага эга ходимлар томонидан танлаб олинганлигига (GMP нинг 19 Иловасига мувофиқ);

- Малакали ваколатли ходимлар томонидан ўз-ўзини инспекция қилиш ва таъминотчининг аудити ўтказилганлигига;

- Барча таъсир этувчи омиллар, жумладан, ДВнинг баҳоланувчи сериясига бевосита алоқадор бўлмаган омиллар ҳисобга олинганлигига;

- Ишлаб чиқариш муҳити жорий назоратининг натижалари (тоза хоналардаги босим ўзгаришлари, биоинфосланишларни назорат қилиш) маҳсулот инфосланиши мумкин эмаслигини тасдиқлашига;

- Импорт қилувчи мамлакатнинг барча қонунчилик талаблари бажарилганига.

17. ВШ маҳсулот тайёрлашнинг реал шароитлари, киритилаётган ўзгаришлар ва ходимлар компетентлигини баҳолаш имкониятига эга бўлиш учун ишлаб чиқаришни баҳолаш учун етарли вақт ажратиши керак.

18. ДВ сериясини реализация қилишга рухсатнома бериш бўйича қарор қабул қилишда ВШ олинадиган барча натижалар, шунингдек спецификация доирасидан чиқиб кетадиган натижалар (OOS) ни эътиборга олиши лозим.

19. ВШ нинг муваффақиятли иши GMP, ICH Q10, ISO 9001 ва бошқаларга асосланган фармацевтик сифат тизимини ташкил этиш ва йўлга қўйишга боғлиқ эканлиги сабабли, ВШ вазибаларига сифат тизимининг ишлашини назорат қилишни киритиш маъкул саналади.

20. Агарда хаддан ортиқ юкланмани вужудга келтирмаса ва унинг мустақиллик тамойилига зид келмаса, ВШ бошқа вазибаларни ҳам бажариши мумкин.

- Валидация ишларида иштирок этиш;

- Ўз-ўзини инспекция қилиш ва аниқланган номувофиқликларни бартараф этиш бўйича назорат;

- Тозалаш валидацияси натижаларини ҳар томонлама баҳолашдан сўнг ишлаб чиқариш майдонига янги препарат киритилишини маъқуллаш;

- Таклиф этилаётган ўзгартиришлар мақсадга мувофиқлигини маъқуллаш ва ёки баҳолаш;

- Ташқи инспекцияни кузатиш ва ҳ.к.

7.6 Ваколатли Шахслар сони

21. Лицензияловчи орган кутаётган натижаларга мувофиқ ДВ ни ишлаб чиқаришга лицензияси бор ҳар бир ташкилот камида битта ВШ хизматларидан фойдаланиши

D'Z STANDARD AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

мумкин.

22. Корхона мураккаб ташкилий тузилиш ва/ёки бир неча ишлаб чиқариш майдонларига, айрим махсус ДВ ишлаб чиқариши мумкинлигини эътиборга олиб, ВШ вазифаларини ташкилотнинг бошқа ходимларига юклаш ёки ваколатларни қисман бошқа ваколатли ходимларга бериш зарурати туғилиши мумкин.

23. Айрим ҳолларда (Европа Иттифоқининг 2001/20/ЕС директивасига мувофиқ) клиник синовлар учун мўлжалланган препаратларга рухсатнома бериш учун масъул ВШни тайинлаш зарурати туғилиши мумкин.

24. Фармацевтик сифат назоратининг мураккаблигига қараб, бири фармацевтик сифат тизими учун жорий назоратни таъминловчи, бошқаси эса чиқарилаётган ДВ серияси учун ҳужжатларни баҳолаш учун жавоб берадиган бир нечта ВШни тайинлаш мақсадга мувофиқ бўлиши мумкин. Корхонанинг ташкилий тузилишига қараб, бир нечта ВШ бўлганда, уларни алоҳида ташкилий бўлинма сифатида ажратиш ва/ёки Катта (етақчи, бош) ВШ лавозимини жорий этиш мақсадга мувофиқдир.

25. Бир неча ВШ бўлганда ВШ масъулиятини аниқ чегаралаб олиш ва барча ВШлар ўртасида вазифаларни тақсимлаб олишга эътибор қаратиш лозим.

7.7 Ваколатларни тақсимлаш

26. ВШ тегишли синов ва текширувларни ўтказиш учун шахсан ва профессионал жавобгарликка эга. Аммо бу ВШ ушбу синовлар ва текширувларни ўзи бажариши ёки уларни ўтказишни бевосита ўзи бошқариши керак дегани эмас.

27. ВШ ўзининг айрим вазифаларини ташкилотнинг бошқа ходимларига (одатда, сифат хизмати вакилларига) юклашга ҳақли. Бошқа ходимга юклатилган ҳар қандай вазифа аниқ регламентланиши, юклатилган масъулият доирасида ўз мажбуриятларини ёзма равишда тасдиқлаган ваколатли ва малакали ходим томонидан бажарилиши керак.

28. Жавобгарлик юклатилаётган шахсга бўлган ишонч даражаси бундай шахснинг тажрибаси ва компетентлигига, мазкур бошқарувни қандай қабул қилганлигига бевосита боғлиқ.

29. Юклатиладиган вазифалар ҳажми амалдаги фармацевтик сифат тизими чиқарилаётган маҳсулотга нисбатан белгиланган барча талабларнинг қай даражада қафолатлашига бевосита боғлиқ.

30. ВШ, ҳар қандай қарорни қабул қилишда юклатилган барча вазифалар тўла ва етарли равишда сифатли бажарилганлигининг тўла қафолати ва расмий тасдиғини олиши керак. Агар ДВ сериясига рухсатнома беришда ВШ юклатилган вазифаларнинг бажарилиш сифатини таъминламаётгани аниқланса, ушбу ҳолат ВШнинг касбий талабларга мос эмаслигини кўриб чиқиш учун сабаб бўлиши мумкин.

7.8 Ваколатли шахсни вақтинча алмаштириш

31. Ҳар бир ВШ ўзи вақтинча ишда бўлмаган вақтда (меҳнат таътили, меҳнат сафари, касаллик ва ҳ.к.) ваколатларни топшириш механизми ва топширилаётган вазифалар рўйхатини аниқ белгилаши лозим.

32. Серия реализацияси (серияни чиқариш)га рухсатнома талаб даражасида ваколатлар юклатилмаган бошқа шахслар томонидан берилса, бу ВШнинг касбий малакасизлиги натижаси саналади.

33. ВШ етарли даражадаги тажриба ва билимга эга бўлмаса, маҳсулот чиқаришда ўз вазифаларидан воз кечиш ВШнинг касбий бурчи саналади. Ушбу айниқса вақтинча ВШ вазифалари юклатилган шахсларга тегишли.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
 DAVLAT NIZORATINI
 MUVOFIQLASH FIRIISH
 BOSHQARMASI

7.9 Дори воситаларини контракт асосида ишлаб чиқаришда Ваколатли Шахс вазифалари

34. Агар тайёр маҳсулот рўйхатга олиш гувоҳномаси эгаси номидан тайёрланса, ВШ масъулияти ва ваколатлари ҳар бир вазият учун алоҳида тегишли шартноманинг алоҳида бўлимида акс этирилиши керак.

35. Яхши ишлаб чиқариш амалиёти (GMP) тавсиясига мувофиқ ижрочи (дори воситасини ишлаб чиқариш лицензияси эгаси) унинг ВШ ўз вазифаларини амалга ошириш учун керакли маълумот ва ваколатларига эга бўлган ҳолдагина маҳсулотни чиқариш учун масъулиятни ўз зиммасига олиши мумкин.

36. Агар буюртмачи (рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси эгаси) ўз ВШ хизматларидан фойдаланса, унда шартномага кўра, у ВШга барча зарур маълумотлар билан танишиш ҳуқуқини бериши керак.

7.10 Мулкдор ва ташкилот раҳбарияти билан ўзаро муносабати

37. Ишга қабул қилинаётганда, ВШ ўзининг касбий малакаси ва иш тажрибаси хусусида иш берувчига аниқ ва тўлиқ ахборот тақдим этиши лозим.

38. Корхона раҳбарияти ўз мажбуриятларини бажариши учун ВШни барча зарур воситалар билан таъминлаши, шунингдек, барча тизимлар, жумладан алоқа воситалари ишини таъминлаши керак, GMP талабларидан оғиш ҳоллари аниқланса, зарурият бўлса, ёзма равишда ВШ томонидан раҳбарият хабардор қилиниши керак. Бу мажбурият ВШ ёки ВШ вазифаси юклатилган мутахассис лавозим йўриқномасида кўрсатилиши лозим.

39. ДВ сифатини таъминлаш билан боғлиқ ВШга маълум бўлган барча оғишлар ва номувофиқликлар, аниқланган потенциал хавфлар борасида юқори раҳбариятни хабардор қилиш ВШ нинг бевосита мажбурияти ҳисобланади.

40. Касбий мажбуриятларини бажаришда, қандай вазиятлар ундаганлигидан қатъий назар, ВШ ҳеч қачон онгли равишда ҳақиқатни яширмаслиги керак.

41. Ташкилот мулкдорлари ва иш берувчи билан ўзаро муносабатда ВШ конфиденциаллик тамойилларига қатъий риоя қилиши керак. Тўпланган конфиденциал маълумотдан ВШ ташкилот мулкдорлари, юқори раҳбарият вакиллари, ҳамкасблар, тартибга солиш органлари вакиллари ва бошқа шахслар обрўсига путур етказадиган тарзда фойдаланмаслиги лозим. Касбий ёки этика тамойилларига кўра ВШ вазият ҳақида миллий лицензияловчи органни хабардор қилиши лозим бўлган ҳолатлар истисно саналади.

7.11 Таъминотчилар / буюртмачилар билан ВШ ўзаро муносабати

42. Таъминотчилар ва буюртмачилар билан ўзаро муносабатда ВШ шартнома мажбуриятларида кўзда тутилган шартларга қатъий риоя қилиши керак.

43. Хом ашё ва қадоқлаш материаллари таъминотчиларини, шунингдек хизмат кўрсатувчиларни маъқуллашда иштирок этаётганда ВШ потенциал таъминотчиларга нисбатан ҳалоллик ва ҳаққонийликни сақлаб қолиши, таъминотчилар вакиллари ва таъминотни ташкил этиш учун масъул ҳамкасблар билан норасмий муомалада бўлмаслиги лозим.

44. ВШнинг буюртмачилар/аутсорсинг хизматлар ижрочилари билан ўзаро муносабати мазкур иловага мувофиқ шакллантирилиши лозим.

7.12 Компетентликнинг узлуксиз ривожланиши

45. ВШга юклатилган вазифаларнинг ҳажмидан қатъий назар фармацевтик соҳа ривожланишида эришилган даражага мувофиқ ўз билим ва тажрибасини тулдириб бориш

ZSTANDARD AGENTLIGI
 HISSA DARAJASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

шахсий ва касбий мажбуриятлари юклатилади.

46. Масъулият доираси сезиларли ўзгарган вазиятда (масалан, янги дори воситалар ҳисобига ассортиментни кенгайтириш) ВШ ўз билим ва тажрибасини танқидий баҳолаши ва зарурият бўлганда, қўшимча малака ошириши керак ёки ўз вазифаларини кенгайтиришдан воз кечиши лозим.

**D'ESTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

15-ИЛОВА**(мажбурий)****ПАРАМЕТРЛАР БЎЙИЧА ЧИҚАРИШ****1 Тамойил**

1.1 Мазкур иловада қўлланган “параметрлар бўйича чиқариш” («Parametric Release») термини таърифи Европа сифат ташкилоти (European Organization for Quality) томонидан тавсия этилган таърифга асосланади: «Ишлаб чиқариш жараёнида, шунингдек, параметрлар бўйича чиқаришга оид GMP тегишли талабларига мослиги асосида маҳсулот талаб этилаётган сифатга эгаллигини кафолатлайдиган чиқариш тизими».

1.2 Параметрлар бўйича чиқариш GMP асосий талаблари, тегишли иловалар ва қуйида баён этилган қоидаларга мос келиши лозим.

2 Параметрлар бўйича чиқариш

2.1 Ишлаб чиқариш жараёнида ўтказиладиган кенг қамровли синовлар ва назорат жараёнлари мажмуи тайёр маҳсулот синовларидан кўра кўпроқ тайёр маҳсулотнинг спецификацияларга мос келишининг катта кафолатини таъминлаб бериши мумкинлиги умум тан олинган.

2.2 Параметрлар бўйича чиқариш тайёр маҳсулотнинг одатий синов муқобили сифатида айрим махсус параметрларга нисбатан санкцияланиши мумкин. Параметрлар бўйича чиқаришни санкциялаш, уни рад этиш ёки рухсатномани бекор қилиш маҳсулот сифати учун жавобгар шахслар ва GMP инспекторлари биргаликда амалга ошириши лозим.

3 Стерил маҳсулот учун параметрлар бўйича чиқариш

3.1 Мазкур иловада параметрлар бўйича чиқаришнинг стериллигини синовдан ўтказмасдан тайёр маҳсулотни одатий усулда чиқаришга алоқадор томонигина кўриб чиқилган. Стерилликни синовдан ўтказишга олдиндан аниқланган валидацияланган стериллаш шартларига эришилганлигини исботловчи маълумотлар мавжуд бўлгандагина истисно қилиниши мумкин.

3.2 Стерилликни синовдан ўтказиш стерилликни кафолатлаш тизимидаги фақат йирик қоидабузарликларни аниқлаш имконини берадики, бу усулнинг статистик жиҳатдан чекланганлиги билан боғлиқ.

3.3 Параметрлар бўйича чиқариш, агар серия тўғри қайта ишланганлигини исботловчи маълумотлар ўз-ўзидан маҳсулот стериллигини таъминлаш учун ишлаб чиқилган ва валидацияланган жараён ҳақиқатдан амалга оширилганлигини тасдиқласа, санкцияланиши мумкин.

3.4 Ҳозирги кунда параметрлар бўйича чиқариш якуний бирламчи ўрамда якуний стерилланадиган препаратлар учунгина тасдиқланиши мумкин.

3.5 Параметрлар бўйича чиқариш учун Европа фармакопеяси ёки бошқа тегишли фармакопея, ёки Европа фармакопеяси билан уйғун бўлган меъёрий ҳужжатлардаги талабларга мувофиқ буғ, куруқ иссиқ ва ионловчи нурлантиришдан фойдаланишни кўзда тутадиган стерилизация усуллари кўриб чиқилиши мумкин.

3.6 Параметрлар бўйича чиқариш тамоман янги препарат учун ярокли деб тан олинishi эҳтимолдан йироқ, зеро мақбуллик мезонларининг бир қисми маълум вақт ичида стерилликни текшириш синовларининг қоникарли натижаларини ташкил этиши лозим. Бошқа препаратлар учун мавжуд стерилликни текшириш синовлари ҳақидаги

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NƏZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

маълумотлар стерилликни кафолатлаш нуктаи назаридан кичик ўзгаришлар киритилган янги препарат учун етарли деб ҳисоблаш мумкин бўлган ҳолатлар эҳтимолдан холи эмас.

3.7 Стерилизацияланмаган маҳсулотни чиқариш хавф-хатарини баҳолашга эътиборни жамлаб, стерилликни кафолатлаш тизимини таҳлил қилиши лозим.

3.8 Олдинги ишлаб чиқариш тажрибаси ишлаб чиқарувчи томонидан GMP талабларига риоя қилинганлигига гувоҳлик бериши керак.

3.9 GMP талабларига мослигини баҳолашда стерил эмас бўлиб чиққан препаратларни ишлаб чиқаришнинг олдинги тажрибаси, шунингдек, кўриб чиқиладиган препарат стериллигини синовдан ўтказиш натижалари ва у ёки бу стерилликни кафолатлаш муқобил тизимига мувофиқ ишланадиган препаратлар тўғрисидаги маълумотларни эътиборга олиш лозим.

3.10 Ишлаб чиқариш ва стерилизация ҳудудида, одатда, стерилликни кафолатлаш билан боғлиқ иш тажрибасига эга малакали муҳандис ва малакали микробиолог бўлиши лозим.

3.11 Препаратни тегишли ишлаб чиқиш ва дастлабки валидация ҳар қандай шароитда тизим яхлитлиги сақланишини кафолатлаши керак.

3.12 Ўзгаришларни назорат қилиш тизими стерилликни таъминлаш бўйича ходимлар томонидан уларни таҳлил қилишни кўзда тутиши керак.

3.13 Стерилизациядан аввал препарат микробиологик контаминациясини назорат қилиш тизими бўлиши лозим.

3.14 Стерилланган ва стерилланмаган маҳсулотнинг аралашиб кетишига йўл қўймаслик керак. Бундай кафолат жисмоний жиҳатдан ажратиш ёки валидацияланган электрон тизимлар ёрдамида таъминланиши мумкин.

3.15 Стерилизация баённомаларини камида иккита мустақил назорат тизими ёрдамида спецификацияга мослигига текшириш лозим. Бундай назоратни 2та киши амалга ошириши мумкин ёки битта одамни жалб этиб, валидацияланган компьютер тизимидан фойдаланиш мумкин.

3.16 Ҳар бир препарат сериясини чиқаришдан олдин қўшимча равишда қуйидагилар тасдиқланиши лозим:

а) техник хизмат кўрсатиш бўйича барча режадаги ишлар ва қўлланиладиган стерилизаторнинг эскирган усулдаги текширувлари бажарилганлиги;

б) таъмирлаш ва модификация бўйича барча ишлар стерилликни таъминловчи муҳандис ва микробиолог томонидан тасдиқланганини;

в) бутун асбоб-ускуна калибровка қилинганлигини;

г) стерилизатор ҳозирга келиб маҳсулотни қайта ишлаш учун мазкур юкланмага нисбатан валидацияланганлигини.

3.17 Параметрлар бўйича чиқаришга рухстаномга берилган бўлса, серияни чиқариш ёки уни яроқсиз деб билиш ҳақидаги қарор тасдиқланган спецификацияларга асосланиши лозим. Параметрлар бўйича чиқариш учун спецификацияларга мос келмасликни стериллик синовлари муваффақиятли амалга ошган ҳолатларда амалда эмас деб тан олиш мумкин эмас.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

16-ИЛОВА
(мажбурий)

ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ХУДУДИНИНГ ХУЖЖАТЛАРИ

1 Кириш

Ишлаб чиқариш майдончаси хужжати фармацевтик ишлаб чиқарувчи томонидан тузилади, бунда сифатни бошқариш бўйича сиёсат ва чора-тадбирлар, кўрсатилган ишлаб чиқариш майдончасида ўтказиладиган фармацевтик ишлаб чиқаришнинг назорати ва ёки технологик жараёнлари ёндош ва қўшни бинолардаги бошқа узвий боғлиқ жараёнлар ҳақида ҳам аниқ маълумотлардан иборат бўлиши керак. Агар мазкур ишлаб чиқариш майдончасида фармацевтик жараёнларнинг бир қисмигина ўтказилса, бу ҳолда хужжатларда фақат шу жараёнлар тавсифланиши лозим, масалан, таҳлил, ўраб-жойлаш ва х.к.лар.

Ишлаб чиқариш майдончаси хужжатлари ваколатли тартибга солиш органларига тақдим этилиши боис, унда ҳам умумий таассурот олиш учун, ҳам самарали режалаштириш ва GMPга мос келишини назорат қилиш учун фойдали бўлиши мумкин бўлган ишлаб чиқарувчининг GMPга риоя қилиш бўйича амалга ошириладиган чора-тадбирлари тўғрисида аниқ маълумотлар кўрсатилиши лозим.

Ишлаб чиқариш майдончаси хужжатларида керакли ахборотни жамлаши лозим, аммо имкон қадар иловаларни ҳисобга олмаган ҳолда А4 форматдаги 30-40 варақдан ошмаслиги керак. Матнли тафсилотлардан кўра оддий схематик чизмалар ёки схематик режалар мақсадга мувофиқ. Ишлаб чиқариш майдончаси хужжати, шу жумладан, А4 форматда чиқарилган иловалар, яхши ўқиладиган кўринишда бўлиши лозим.

Ишлаб чиқариш майдончаси хужжатлари ишлаб чиқарувчи сифат менежменти хужжатларининг бир қисми бўлиб, шунга мувофиқ актуал ҳолатда сақланиши лозим. Ушбу хужжатда версия рақами, шунингдек, жорий қилиш ва қайта кўриб чиқиш санаси бўлиши керак. Доимий равишда янгилаб бориш ва жорий тадбирларни акс эттириш мақсадида уни мунтазам равишда қайта кўриб чиқиб турилади. Ҳар бир илова уни хужжатларни бошқа бўлимлардан мустақил равишда янгилаб бориш имконини берувчи индивидуал жорий этиш санасига эга бўлиши мумкин.

2 Умумий талаблар ва тавсиялар

2.1 Умумий ахборот

2.2 Ишлаб чиқарувчи тўғрисидаги қисқача ахборот (номи ва манзили билан), бошқа хуудларга муносабати ва ишлаб чиқариш жараёнларини тушунишга алоқадор ҳар қандай ахборот.

Тавсия этилади:

2.3 Умумий кўринишда мазкур хужжатлар хууд баёнига қўшимча сифатида фирма ва бошқа хуудлар фаолиятини баён қилиш; (А4 форматда 1 варақ/250 та сўздан ортиқ эмас).

2.4 Миллий ваколатли орган томонидан лицензия доирасидаги ишлаб чиқариш фаолияти тўғрисидаги ахборот.

Тавсия қилинади:

UZBEKISTAN
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

2.5 Ваколатли орган томонидан берилган хужжат, лицензия хужжатининг амал қилиш муддати, шунингдек бошқа ҳар қандай шарт ва/ёки чекланишларга ҳавола қилиш керак.

2.6 Худудда амалга ошириладиган бошқа ҳар қандай ишлаб чиқариш фаолияти тўғрисидаги маълумот.

Тавсия этилади:

2.7 Ҳам фармацевтик, ҳам нофармацевтик фаолият тўғрисидаги ахборотни келтириш.

2.8 Худуднинг аниқ номи ва манзили, шу жумладан, телефон ва факс рақамлари, сутка давомида ишлайдиган телефон рақамлари.

Тавсия этилади:

Худуд номи ва манзилини келтириш:

2.9 Ишлаб чиқарувчи ташкилот ва/ёки компания номи (ва савдо ташкилоти номи, агар у бошқа бўлса). Почта манзили индекси билан.

2.10 Алоқа телефони рақами.

2.11 Алоқа факси рақами.

2.12 Сутка давомида ишлайдиган алоқа телефони рақами.

2.13 Худудда расман ишлаб чиқариладиган маҳсулот турлари (“ишлаб чиқариладиган маҳсулот турлари” бўлимига қаранг), ва ишда қўлланадиган ҳар қандай ниҳоятда захарли ёки хавфли моддалар тўғрисидаги ахборот, ва уларни ишлаб чиқариш усулларига ҳавола (махсус мўлжалланган техник воситалардан фойдаланиб, ёки кампанияда қабул қилинган тамойил асосида).

Тавсия этилади:

2.14 Худудда ҳақиқатдан ишлаб чиқариладиган маҳсулот турларини келтириш:

2.15 Мазкур илованинг “Ишлаб чиқариладиган маҳсулот турлари” бўлимида кўрсатилганидек ҳозирги вақтда ишлаб чиқариладиган препарат турлари рўйхати.

2.16 Ишда қўлланадиган ҳар қандай токсик ёки хавфли ФФИ-субстанциялар рўйхати, масалан: антибиотиклар, гормонлар, цитостатиклар. Махсус мўлжалланган техник воситалар ёрдамида ёки кампанияни ўтказиш тамойили асосида ишлаб чиқарилишини кўрсатиш.

2.17 Худуднинг қисқача таърифи (ўлчами, жойлашуви, уни бевосита қуршаб олган мухит ва худуддаги бошқа ишлаб чиқариш фаолияти).

Тавсия қилинади:

2.18 Худуднинг қисқача таърифини келтириш (А4 форматда 1 варақ/250 та сўздан ортиқ эмас/):

2.19 Худуд жойлашуви ва унинг атроф-муҳитини таърифлаш.

2.20 Худуд ўлчами, бино турлари ва улардан фойдаланиш муддатини кўрсатиш.

2.21 Худуддаги бошқа ишлаб чиқариш фаолиятини кўрсатиш.

2.22 Ишлаб чиқариш, сифат назорати, сақлаш ва тақсимлаш (дистрибуция)да банд бўлган ходимлар сони.

Тавсия қилинади:

2.23 Қуйидагиларда банд бўлган ходимлар сонини кўрсатиш:

2.24 Технологик жараён билан.

2.25 Сифат назорати билан (сифатни таъминлаш).

2.26 Сақлаш ва тақсимлаш (дистрибуция).

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

2.27 Техник ва муҳандислик ёрдамчи ишлар билан.

2.28 Ходимларнинг умумий сони, шу жумладан, тўлиқ ва тўлиқ бўлмаган иш кунига эга ходимлар, ва олий маълумотга эга ва эга бўлмаган шахслар ўртасидаги нисбатни кўрсатиш.

2.29 Ишлаб чиқариш ва таҳлилга доир ишларда ташқаридан илмий, таҳлилий ёки бошқа техник ёрдамдан фойдаланганлик.

Тавсия қилинади:

2.30 Ташқаридан олинган ҳар бир пудратчи учун кўрсатилсин:

2.31 Ташкилот ёки корхона (компания) номи ва манзили.

2.32 Телефон рақами.

2.33 Факс рақами.

2.34 Фаолиятнинг қисқача таърифи (А4 форматда 1/2 варақ/100 та сўздан ортиқ эмас).

2.35 Ишлаб чиқарувчи корхона ёки ишлаб чиқариш учун масъул фирманинг сифат бошқаруви тизимининг қисқача баёни.

Тавсия қилинади:

2.36 Қисқача таърифни келтириш (А4 форматда 3 варақ/750 та сўздан кўп эмас):

2.37 Сифат бўйича фирма сиёсатини баён қилиш.

2.38 Сифатни таъминлаш тизими фаолияти учун масъулларни кўрсатиш.

2.39 Сифатни таъминлаш тизими элементларини таърифлаш, масалан:

ташкилий тизим, масъулият, услубиятлар, жараёнлар;

спецификациялар, синон усуллари ва сифатга тааллуқли бошқа маълумотлар.

2.40 Ўз-ўзини назорат қилиш ёки бошқа ташкилотлар томонидан ўтказиладиган аудит дастурларини тавсифлаш.

2.41 Объектга нисбатан сифат тизими тўғрилиги, яъни препарат сифати, самарадорлиги ва хавфсизлигини намойиш этиш учун натижалар қандай текширилишини баён қилиш.

2.42 Таъминотчиларни баҳолаш учун ISO 9001 стандартлари ишлатилган бўлса, кўрсатилсин.

2.43 Критик хом ашё ва ўраб-жойлаш материаллари: дори ва ёрдамчи моддалар, контейнерлар (бирламчи ўраб-жойлаш материали), тиқинлаш ва босма ёзма материаллари (агар бундай баҳолаш амалга оширилган бўлса) етказиб берувчиларини баҳолаш қандай ўтказилганлигини батафсил баён қилиш.

2.44 Тайёр маҳсулотни чиқаришга рухсат бериш жараёнини баён қилиш.

3 Ходимлар

3.1 Сифат назорати бўйича чора-тадбирлар, шу жумладан, тайёрлаш ва сифат назорати баён этилган ташкилий чизма (18.1.9.3 бандига қаранг).

3.2 Бошқарувчи ходимлар малакаси, тажрибаси ва мажбуриятлари.

3.3 Умумий кўринишда асосий ўқитиш ва жойлардаги ўқитишлар бўйича баённомаларни юритиш ва сақлаш тадбирларини баён қилиш.

3.4 Ишлаб чиқаришда банд бўлган ходимлар соғлигига қўйиладиган талаблар.

3.5 Ходимларга, хусусан, кийимларга бўлган гигиенни талаблар.

Тавсия қилинади:

Ходимлар тўғрисидаги маълумотларни баён қилиш (А4 форматда 2 варақ/500 та сўз):

U'ZBEKISTAN STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.6 Ташкилий чизма:

Тайёрлаш ва сифат назоратини ўз ичига олган сифат таъминотининг ташкилий чизмаси (расм шаклидаги)ни келтириш. Фақат асосий раҳбарлар ва бошлиқларни кўрсатиш.

3.7 Бошқарув ходимлари малакаси, тажрибаси ва масъулиятини кўрсатиш.

Мазкур малакага мувофиқ илмий малака ва ишга тааллуқли қисқача ахборотни келтириш, шунингдек, мазкур малакани олганидан сўнг тегишли тажриба орттирилган муддат (йиллар)ни кўрсатиш.

3.8 Асосий ўқитиш ва жойларда ўқитиш, шунингдек баённомаларни сақлаш тадбирларининг қисқача баёнини келтириш.

Қуйидаги тартибда ўқитиш дастури, шу жумладан, мотивация ва узлуксиз таълимнинг қисқача баёнини келтириш:

3.9 Ўқиш зарурати қандай ва ким томонидан аниқланишини тавсифлаш.

3.10 GMP талабларини ўзлаштириш билан боғлиқ ўқув жараёнини батафсил таърифлаш.

3.11 Таълим шакли, масалан кундузги ёки кечки шаклини, шунингдек, амалий тажриба қандай орттирилишини ва бунинг учун қандай ходимлар жалб этилишини кўрсатиш.

3.12 Таълим самарадорлиги қандай баҳоланишини тушунтириш, масалан анкеталаш ёрдамида.

3.13 Қайта тайёрлаш зарурати қандай аниқланишини тушунтириш.

3.14 Баённомаларни сақлашнинг қисқача таърифини бериш.

3.15 Ишлаб чиқаришда банд бўлган ходимлар соғлиғига қўйиладиган талабларни кўрсатиш.

3.16 Ходимлар соғлиги ҳолатини назорат қилишга ким жавобгар эканлигини кўрсатиш.

3.17 Ишга қабул қилишдан олдин тиббий кўриқдан ўтиш ёки ўтмаслигини кўрсатиш.

3.18 Бажарилаётган ишнинг характериға қараб ходимлар соғлиги вақти-вақти билан текширилишини кўрсатиш.

3.19 Критик ҳудудда ишлашдан олдин касаллик ёки касаллар билан алоқада бўлганлик хусусида хабар бериш тизими мавжудлигини кўрсатиш.

3.20 Касалликдан сўнг ишга чиқиш ҳақида хабар қилиш тизими мавжудлигини кўрсатиш.

3.21 Тоза ҳудудларда (A-D синфлари) ишлайдиган ходимлар қўшимча назоратдан ўтишини кўрсатиш.

3.22 Ходимларга қўйиладиган гигиеник талаблар, хусусан, унинг кийимига қўйиладиган гигиеник талаблар ҳақида маълумот келтириб, унда қуйидагиларни кўрсатиш лозим:

3.23 Ювиниш, кийим алмаштириш ва дам олиш учун қулай ҳудудлар борми?

3.24 Бажариладиган ишга мос келадиган кийим борми? Кийимни қисқача таърифлаш.

3.25 Ҳимоя кийимидан фойдаланиш бўйича аниқ кўрсатмалар борми, уни қачон алмаштириш лозим. Батафсил йўриқномалар талаб қилинмайди. Узининг хусусий ёки бошқа кир ювиш ускунаси ишлатиладими?

U'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

4 Хона ва асбоб-ускуналар

Хоналар

4.1 Оддий ёки масштаби кўрсатилган чизма ҳолда ишлаб чиқариш ҳудудлари тавсифи (меъморий ёки муҳандислик чизмалари талаб этилмайди).

4.2 Конструкцияси ва ишлов бериш типи.

4.3 Вентиляция тизимларининг қисқача таърифи. Ҳаво оқими билан контаминация хавф- хатари бўлган критик ҳудудлар учун таъриф батафсилроқ бўлиши лозим (иложи бўлса, тизимларнинг схематик чизмаларини илова қилиш керак). Стерил препаратларни ишлаб чиқариш учун хоналар таснифи кўрсатилиши лозим.

4.4 Юқори заҳарли, ҳавфли ва кучли сенсбилизация хусусиятига эга бўлган моддалар билан ишлаш учун махсус ҳудудлар.

4.5 Сув таъминоти тизимларининг, шу жумладан санитар қайта ишлаш тизимининг қисқача таърифи (иложи борича, тизимларни схематик чизмаларини илова қилиш).

4.6 Техник хизмат (режалаштирилаётган профилактик хизмат кўрсатиш дастури ва уни баённомалаштириш тизимини таърифлаш).

Ускуналар

4.7 Асосий технологик ускуна ва назорат лабораториялари асбоб-ускунанинг қисқача таърифи (қурилма рўйхати талаб қилинмайди).

4.8 Техник хизмат кўрсатиш (режалаштирилаётган профилактик хизмат кўрсатиш дастури ва уни баённомалаштириш тизимини таърифлаш).

4.9 Квалификация ва калибровка, шу жумладан баённомалаштириш тизими. Компьютерлашган тизимлар валидацияси бўйича тадбирлар.

Санитария

4.10 Ёзма спецификациялар ва ишлаб чиқариш ҳудудлари ва хоналарини тозалаш йўриқномаларининг мавжудлиги.

Тавсия қилинади:

4.11 Хоналар ва асбоб-ускуналар тўғрисида қисқача маълумот келтириш:

4.12 Хоналар:

4.13 Ишлаб чиқариш ҳудудлари акс этирилган ҳудуд чизмасини келтириш.

4.14 Ҳар бир ишлаб чиқариш ҳудудининг оддий чизмасини масштабни кўрсатган ҳолда келтириш. Ҳудудларни белгилаш ва чизмани номларини кўрсатган ҳолда изоҳлар келтириш.

4.15 План чизмалар аниқ бўлиб, А4 форматдаги қоғозда бажарилиши лозим. Зарурият бўлганда, планлар А3 форматдаги қоғозда бажарилиши мумкин.

4.16 Стерил маҳсулот ишлаб чиқариладиган ҳудудлар учун хона ва ҳудудлар таснифи, шунингдек, турли синфлардаги ёпиш ҳудудлар ўртасидаги босим фарқини келтириш.

4.17 Конструкция ва ишлов бериш типини баён шаклида келтириш (А4 форматдаги 2 варақ/500 та сўз).

Йирик мураккаб завод таърифининг ҳажмини қисқартириш мақсадида фақат критик ҳудудлар, шу жумладан, барча қайта ишлаш ва ўраб-жойлаш ҳудудлари, шунингдек, критик сақлаш ҳудудларининг таърифини батафсил баён қилиш лозим.

4.18 Вентиляция тизимлари ва ҳ.к. нинг қисқача таърифи (А4 форматда 2 варақ/500 та сўз)

Ҳаво орқали ўтадиган заррачалар билан контаминация хавфи бўлган критик ҳудудларни батафсил баён қилиш лозим. Бу стерил маҳсулотларни ишлаб чиқариш ҳудудлари, шунингдек кукунларни қайта ишлаш, гранулалаш ва таблеткаланиш ҳудудларига ҳам тааллуқли. Стерил маҳсулотларни ишлаб чиқариш ҳудудлари учун энг сўнгги квалификация/реквалификация натижаларининг қисқача баёни келтирилиши лозим.

Таъриф ҳажмини қисқартириш учун схематик чизмалардан фойдаланиш лозим.

Қуйидаги маълумотларни келтириш:

4.19 Лойиҳа мезонлари, масалан:

- Ҳаво узатиш тизими спецификацияси;
- ҳарорат;
- намлик;
- босим фарқи ва ҳаво алмашиш қарралиги;
- оддий узатиш ёки рециркуляция (%).

4.20 Фильтрлар конструкцияси ва самарадорлиги.

Вентиляция тизимга таалуқли ҳар қандай хабардор қилиш тизимини батафсил таърифлаш.

4.21 Фильтрларни алмаштириш муддатларини кўрсатиш.

4.22 Агар диоктилфталат қўллansa, унинг жойини кўрсатиш.

4.23 Тизим ревалидацияси муддатларини кўрсатиш.

4.24 Юқори захарли, хавфли ва кучли сенсбилизация хусусиятига эга бўлган моддалар билан ишлаш учун ажратилган махсус ҳудудларни кўрсатиш ва юқоридаги 16.3.1. бандда баён этилганга мувофиқ таърифлаш.

4.25 Сув таъминоти тизимларининг қисқача баёнини, шу жумладан санитар қайта ишлашни кўрсатган ҳолда келтириш (А4 форматда 2 варақ/500 та сўз).

Тизимларнинг схематик чизмалари, шунингдек қуйидаги ахборотни келтириш мақсадга мувофиқ:

4.26 Чизма, шу жумладан шаҳар тизими билан уланишни кўрсатган ҳолда.

4.27 Тизим қуввати (бир соатда бажариладиган максимал миқдор).

4.28 Идиш ва қувурлар конструкция материаллари.

4.29 Тизимдаги ҳар қандай фильтрлар спецификациялари.

4.30 Агар сув сақланса ва циркуляция қилинса, қайтиш нуқтасидаги ҳароратни кўрсатиш.

4.31 Ишлаб чиқариладиган сув спецификацияси:

- а) кимёвий таркиби;
- б) электрўтказувчанлиги;
- в) микробиологик тозаллиги.

4.32 Намуна олиш нуқталари ва синовлар муддатлари.

4.33 Санитар қайта ишлаш йўриқномаси ва муддатлари.

4.34 Техник хизмат кўрсатишни тавсифлаш (А4 форматда 1 варақ/250 та сўз):

(Мазкур илова матнида “техник хизмат кўрсатиш” ишлаб чиқарувчи томонидан, “сервис хизмат кўрсатиш” эса бошқа пудратчи томонидан бажарилади).

4.35 Режали профилактик техник хизмат кўрсатиш дастурини баён қилиш.

4.36 Техник ва сервис хизмат кўрсатиш учун ёзилган стандартларнинг маъқул шакллари бор-йўқлигини кўрсатиш. Сервис хизматини шартли равишда режага риоя қилиш ва

сервис хизмат кўрсатиш тафсилотлари муддатлари, таъмирлаш ва модификациялар баённомалаштириладими?

4.37 Техник хизмат кўрсатишнинг маълум тартибларини маҳсулот сифатига таъсир кўрсатиш имконияти аниқ белгиланганлигини кўрсатиш.

4.38 Фойдаланувчилар баённомалар билан танишганликларини кўрсатиш.

4.39 Асбоб-ускуналар:

Асосий технологик асбоб-ускуна ва назорат лабораториялари ускуналарини қисқача таърифлаш (А4 форматда 1 варақ/250 та сўз).

Ускуналарнинг моделлари ва модел рақамларини кўрсатиш талаб этилмайди. Аммо қуйидагиларни кўрсатиш тавсия этилади:

4.40 Асбоб-ускуна тегишли материалдан тайёрланганми (масалан, маҳсулот билан алоқага киришувчи ускуна учун тегишли маркадаги зангламайдиган пўлат)?

4.41 Бошқа материаллар тегишли валиядациядан ўтганми (масалан, полипропилен, хромланган листли латунь, нореактив пластик материаллар ва ҳ.к.)?

4.42 Асбоб-ускуна уни тозалашни осонлаштирадиган тарзда қурилганми?

4.43 Технологик ускуна учун фақат умумий таъриф, масалан, роторли таблетка пресси ва ҳ.к. Агар ускуна қўшимча қурилмаларга эга бўлса, бунини кўрсатиш лозим, масалан, принтерли автоматик тарози; ёрликлаш машинаси штрих-кодини ўқийдиган қурилма ўрнатилган; серия ва ярқилик муддатини белгилаш учун принтер; пар билан стерилизацияловчи қурилмаси бор сублимацион қуритиш ускунаси; бошқарув пульти бор, куракли, парракли ва турбинали аралаштиргичлар билан таъминланган реактор-аралаштиргич ва ҳ.к.

4.44 Лаборатория асбоб-ускунаси учун фақат умумий таъриф, масалан: газ хроматографи учун хроматографик қурилма параметрлари; компьютер тизимли юқори самарадор, суюқлик хроматографи, заррача ўлчамлари анализаторлари билан.

4.45 Микробиологик тадқиқотларга мўлжалланган асбоб-ускуналар учун умумий таъриф, масалан; инкубаторлар (ҳарорат диапазонлари), LAL-тест бажариш учун қурилма, мембранали филтрация усули билан стерилликни текшириш, антибиотикларни таҳлил қилиш учун ускуна ва ҳ.к.

4.46 Заводда компьютерлар, микропроцессорларнинг ишлатилиши бўйича қисқача ахборот ва ҳ.к.

4.47 Техник хизмат кўрсатиш:

Техник хизмат кўрсатишни қисқача таърифлаш (А4 форматда 1 варақ/250 та сўз) ва унда қуйидагиларни кўрсатиш:

4.48 Техник ва сервис хизмат кўрсатиш учун жавобгарлик кимнинг зиммасида?

4.49 Ёзма равишдаги йўриқномалар ва шартнома асосида амалга ошириладиган ишлар учун батафсил тузилган шартномалар борми?

4.50 Техник хизмат кўрсатиш маълум тартибларининг маҳсулот сифатига таъсири аниқ кўрсатилганми?

4.51 Баённомаларда қуйидагилар қайд этиладими:

1) сервис хизмат кўрсатиш/текширувлари тури ва муддатлари;

2) таъмирлаш хизмати ва модификацияларни батафсил таърифлаш?

4.52 Фойдаланувчилар баённомалар билан танишганми?

4.53 Квалификация, валидация ва калибровка (А4 форматда 3 варақ/750 та сўз):

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

4.54 Ишлаб чиқарувчи ташкилотнинг квалификация ва валидация (истикболли ва ретроспектив)га нисбатан умумий сиёсатини қисқача тавсифлаш.

4.55 Критик ускуна мунтазам равишда ревалидациядан ўтказиладими.

4.56 Жараён валидациясини умумий кўринишда таърифлаш ёки мазкур илованинг 5.4 бандига мувофиқ маълумотга ҳавола қилиш.

4.57 Чиқариш ёки ишлаб чиқариш ва валидация вақтида ишлаб чиқарилган серияларни етказиб беришга рухсатнома бериш тизимини таърифлаш.

4.58 Компьютерларни валидациялаш тадбирлари, шу жумладан, дастурий таъминот валидацияси қандайлигини кўрсатиш.

4.59 Асбоб-ускуна калибровкасига нисбатан корхона сиёсатни таърифлаш ва баённомалар борлигини кўрсатиш.

4.60 Санитария. Ишлаб чиқариш ҳудудлари ва ускуналарни тозалаш йўриқномасини қисқача (А4 форматда 1 варақ/250 та сўз) баён қилиш, уларда қуйидагиларни кўрсатиш лозим:

4.61 Мазкур тозалаш методи ва муддатлари учун концентрацияси кўрсатилган тозалаш воситаларига ёзма спецификациялар ва тозалаш йўриқномалари борми?

4.62 Тозалаш воситалари вақти-вақти билан алмаштириладими?

4.63 Тозалаш йўриқномаси валидациядан ўтганми? Уларнинг самарадорлигини баҳолаш учун қандай усул қўлланди?

4.64 Кимёвий ёки микробиологик усуллар ёрдамида тозалаш усуллари доимий равишда назорат қилинадими?

4.65 Сув таъминоти, ҳавони қайта ишлаш ва чангни йўқ қилиш тизимлари учун тозалаш усуллари (ва уларнинг муддатлари) қандай?

5 Хужжатлар

5.1 Ишлаб чиқариш учун керакли хужжатларни тайёрлаш, қайта кўриш ва тақсимлаш бўйича чора-тадбирлар.

5.2 Бошқа ҳеч қаерда эслатилмайдиган, препарат сифатига мансуб бошқа ҳар қандай хужжатлар (масалан, ҳаво ва сувни микробиологик назорат қилиш).

Тавсия қилинади:

5.3 Хужжатлар ҳақида қисқача ахборот келтириш (А4 форматда 2 варақ/500 та сўз): (Мазкур бўлим ишлаб чиқаришда қўлланадиган барча хужжатларга тааллуқли. Ишлаб чиқариш дори воситалар технологик жараёни ва уларни назорат қилишга мансуб барча фаолият турларини қамраб олади.)

5.4 Хужжатларни тайёрлаш, қайта кўриш ва тақсимлаш бўйича чора-тадбирлар:

Хужжатлаштириш тизими баёни мавжудми, кўрсатинг?

Хужжатларни тайёрлаш, қайта кўриш ва тақсимлаш жавобгарлиги кимнинг зиммасида эканлигини кўрсатиш?

Асосий хужжатлар қаерда сақланишини кўрсатиш.

5.5 Хужжатлар қандай тузилиши тўғрисидаги стандарт шакллар ва кўрсатмалар борлигини кўрсатиш, хусусан қуйидагиларни:

а) маҳсулот/жараён спецификацияси;

б) хом ашё спецификацияси;

в) ўраб-жойлаш компонентлари спецификацияси;

г) технологик йўриқномалар, шу жумладан ўраб-жойлаш йўриқномаси;

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

д) серия баённомалари, шу жумладан ўраб-жойлаш ҳам;

е) аналитик йўриқномалар;

ж) сифат таъминоти йўриқномалари.

5.6 Хужжатлар қандай назорат қилинишини кўрсатиш.

5.7 Серия чиқарилганидан сўнг хужжатлар қанча муддат сақланишини кўрсатиш?

5.8 Электрон ёки микрофильм баённомаларни қайд этиш усуллари ҳақида батафсил тўхталиш.

5.9 Сифат назоратига мансуб бошқа хужжатлар ҳақида маълумотлар келтириш; хусусан, қуйидаги хужжатлар борлиги ва фойдаланилишини кўрсатиш:

5.10 Асбоб-ускуна спецификациялари.

5.11 Тозалаш материаллари спецификациялари.

5.12 Стандарт операцион жараёнлар.

5.13 Сифат назорати йўриқномалари.

5.14 Ўқитиш йўриқномалари.

5.15 Компьютер дастурлари спецификациялари.

5.16 Жараёнлардаги чекинишларни назорат қилиш бўйича хужжатлар.

5.17 Калибровка ва синовлар бўйича хужжатлар.

5.18 Валидация бўйича хужжатлар.

5.19 Хом ашё, асосий ўраб-жойлаш материаллари, яъни дастлабки ўраб-жойлаш материаллари ва тайёр маҳсулот сериялари учун босма материаллар балансини тузиш бўйича хужжатлар.

5.20 Доимий равишда фойдаланиладиган ҳар қандай қўшимча типик хужжатлар (турларини санаб ўтиш ва қисқача тушунтириш).

6 Технологик жараён

6.1 Мухим параметрлари кўрсатилган технологик чизмалар, жадваллар илова қилиб келтирилган технологик жараёнларнинг қисқача баёни (мазкур илованинг “Ишлаб чиқариладиган маҳсулотлар тури” бандига қаранг).

6.2 Хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари ва қадоқланмаган ва тайёр маҳсулот билан ишлаш, шу жумладан, намуналарни саралаб олиш, карантин, чиқариш ва сақлашга рухсатнома бериш бўйича чора-тадбирлар.

6.3 Яроқсиз хом ашё ёки маҳсулотлар билан ишлаш чора-тадбирлари.

6.4 Жараён валидациясига нисбатан умумий сиёсатнинг қисқача баёни.

Тавсия қилинади:

6.5 Қуйидагиларни кўрсатган ҳолда технологик жараённи қисқача баён қилиш:

(Технологик жараён тўғрисидаги маълумотлар тавсифий шаклда келтириш лозим; улар минимал ҳажмга эга бўлиши керак; иложи борича умумлашган чизмаларни қўллаш лозим).

6.6 Мавжуд техник воситалар ёрдамида ҳудудда ўтказилиши мумкин бўлган жараёнларни ишлаб чиқариладиган маҳсулот турларини кўрсатган ҳолда тавсифлаш (мазкур илованинг 2.14 банди ва “Ишлаб чиқариладиган маҳсулот турлари” бўлимига қаранг).

Агар фақат ўраб-жойлаш амалга оширилса, унинг қисқача таърифини келтириш (масалан, тамғалаш, қадоқлаш ва ҳ.к.) ва қўлланилган бирламчи ўраб-жойлаш

материаллари (масалан, пакет, шиша контейнерлар, алюмин тубалар ва ҳ.к.) турини кўрсатиш лозим.

Цитотоксик ёки радиоактив моддалар билан ишлаш ҳолларида маҳсулотнинг батафсил тавсифини келтириш лозим.

Имкон қадар технологик чизмалардан фойдаланган ҳолда технологик жараёнларини тавсифлаш. Техник тафсилотлар талаб этилмайди.

Маҳсулот қай тариха идентификациялаштирилиши қилиниши ва технологик жараён вақтида сақлаш қандай ташкил этилганлигини таърифлаш.

6.7 Хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари, қадокланмаган маҳсулот ва тайёр маҳсулот билан ишлаш, шу жумладан, намуналарни танлаб олиш, карантин, чиқариш ва сақлашга рухсатнома бериш бўйича чора-тадбирларни тавсифлаш, хусусан қуйидагилар бўйича:

а) етказиб берувчининг серия рақами ва ишлаб чиқарувчи корхона (компания) серияси рақамларини идентификациялаштириш,

б) намуна танлаб олиш режалари,

в) тамғалаш тартиби (масалан, ёрликлардан фойдаланган ҳолда ёки компьютерлар ёрдамида),

г) ишлаб чиқариш ва ўраб-жойлаш учун хом ашё ва материалларни бериш; ўлчашни назорат қилиш;

д) назорат усуллари,

е) ишлаб чиқаришда қўлланадиган моддаларни идентификациялаштириш ва улардан фойдаланишга рухсатнома бериш.

6.8 Қадокланмаган маҳсулотни ишлаб чиқариш назоратини таърифлаш:

а) ишлаб чиқариш жараёнида асосий параметрларни текшириш (масалан, аралаштириш вақти, филтрлар бутунлигини синовдан ўтказиш ва ҳ.к.),

в) асосий параметрлар баённомаларини тузиш,

г) ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат,

д) ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат баённомаларни тузиш,

е) рўйхатга олиш ҳужжатларига мувофиқлигини баҳолаш.

6.9 Ўраб-жойлашни, хусусан, қуйидагиларни таърифлаш:

а) жойлаб-ўралмаган маҳсулот, оралик маҳсулот, ўраб-жойлаш материалларидан фойдаланишга рухсатнома бериш тартиби,

б) айнан ўзи эканлигини тасдиқлаш ва технологик линия тозаллигини текшириш тартиби,

в) ўраб-жойлаш жараёнида назорат.

6.10 Карантин ва тайёр маҳсулотни чиқаришга рухсатнома бериш тартибини баён қилиш; рўйхатга олиш ҳужжатларига мослигини баҳолаш.

6.11 Ваколатли шахс(лар) вазифасини тушунтириб бериш.

6.12 Яроқсиз маҳсулотлар ва препаратлар билан ишлаш чора тадбирларини баён қилиш, хусусан қуйидагиларни кўрсатиш:

6.13 Яроқсиз маҳсулотлар ва препаратлар аниқ тамғаланадими? Улар кириш чекланган алоҳида ҳудудларда сақланадими?

6.14 Ушбу материаллар ва уларни йўқотишга оид қарорларни қабул қилиш чора-тадбирлари. Йўқотиш баённомалаштириладими?

6.15 Жараённи валидация қилишнинг умумий сиёсатини қандай таърифлаш.

D'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Жараён валидацияси баённомасини умумий кўринишда баён қилиш талаб этилади холос (4.56 бандга қаранг).

7 Сифат назорати

7.1 Сифат назорати тизими ва сифат назорати бўлими фаолиятини таърифлаш. Тайёр маҳсулотни чиқаришга рухсатнома бериш йўриқномаси.

Тавсия қилинади:

7.2 Қуйидагиларни кўрсатган ҳолда сифат назорати ҳақидаги ахборотни келтириш:

7.3 Сифат назорати бўлими фаолияти.

7.4 Таҳлилий синовлар, ўраб-жойлаш ва тикинловчи материаллар, биологик ва микробиологик синовларга оид фаолиятнинг қисқача баёни.

7.5 Серияни хужжатлаштиришни кўздан кечириш ва якуний хужжатларни бериш жараёнини батафсил баён қилиш, агар бу сифат назорати бўлимида амалга оширилса (2.40 бандга ҳам қаранг).

7.6 Хужжатларни тайёрлаш, қайта кўриб чиқиш ва тақсимлаш чора-тадбирларидаги иштирокни умумий кўринишда баён қилиш, айниқса, спецификацияга киритилган синов йўриқномалари ва чиқаришга рухсатнома бериш мезонларига оидларини, агарда улар бошқа ҳеч қаерда эслаб ўтилмаган бўлса (2.35 ва “Хужжатлар” бўлимининг 5 бандига қаранг).

8 Шартнома асосида ишлаб чиқариш ва таҳлил қилиш

8.1 Бажарувчининг GMP талабларига мослигини баҳолаш усулини баён қилиш.

Тавсия қилинади:

8.2 Шартнома бўйича ишлаб чиқариш ва таҳлилни қисқача баён қилиш, хусусан, буюртмачи ва ижрочи ўртасидаги техник шартнома деталлари, шунингдек, препарат сифатининг рўйхатга олиш хужжатлар талабларига мослигини таъминлаш учун яхши ишлаб чиқариш (GMP) амалиёти талабларини бажаришни баҳолаш усули.

9 Дистрибьюция, рекламациялар ва маҳсулотни қайтариш

9.1 Тақсимлаш (дистрибьюция) чора-тадбирлари ва баённомалаштириш тизими.

9.2 Маҳсулот рекламацияси ва қайтариб олиш чора-тадбирлари.

Тавсия қилинади:

9.3 Дистрибьюция тўғрисидаги маълумотни келтириш:

9.4 Сақлаш ва дистрибьюция бўйича фаолиятни таърифлаш ва қуйидагиларни кўрсатиш:

Омборхона кўриқланадими?

Атроф-муҳит назорат қилинадими?

Совутилган ҳолатда сақлаш имконияти мавжудми?

Маҳсулот ва материаллар қандай сақланади, масалан, токчаларга жойлаштирилганми?

Маҳсулот мақоми қандай назорат қилинади, масалан, компьютер ёрдамида, ёрликлар ёрдамида?

Маҳсулотни истеъмолчиларга дистрибьюция қилишнинг қандай усуллари мавжуд?

Жўнатиш тартиби серия рақамининг керакликети келлиги ва идентификациясини таъминлайдими?

D:ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N:ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9.5 Дистрибьюция бўйича фаолиятни баённомалаштириш бўйича ахборотни келтириш.

Сақланадиган баённомалар сериянинг сотилган санаси, харидор тўғрисидаги ахборот ва жўнатилган миқдор ҳақидаги ахборотга тегишли ташкилотдан истеъмолчигача бўлган бутун тарихини кузатиш имкониятини берадими? Ундан ташқари қуйидагиларни баён қилиш:

9.5.1 Рекламация билан ишлаш тартиби, қуйидагиларни кўрсатган ҳолда:

-Рекламация бўйича ёзма йўриқнома мавжудми?

9.5.2 Қуйидагилар учун ким масъул:

1) рўйхатга олиш;

2) тасниф;

3) рекламацияларни текшириш;

-Ҳисоботлар ёзма шаклда тузиладими?

- Ушбу ҳисоботларни ким кўриб чиқади?

- Рекламация баённомалари қандай муддатда сақланади?

9.5.3 Маҳсулотни қайтариб олиш тартиби қуйидагиларни кўрсатган ҳолда:

-Қуйидаги амалларнинг кетма-кет бажарилишини белгиловчи ёзма йўриқнома мавжудми:

а) тақсимот маълумотларини топиш,

б) харидорларни хабардор қилиш,

в) қайтарилган маҳсулотни олиш/алоҳида сақлаш/кўриб чиқиш,

г) сабабини текшириш ва ҳисобот бериш,

д) тўғриловчи ҳаракатлар ҳақида ҳисобот бериш?

- Маҳсулотни қайтариб олишни мувофиқлаштириш учун ким масъул?

- Ваколатли органни рекламация ва қайтариб олиш ҳақида ким хабардор қилади?

- Ваколатли орган рекламация ва қайтариб олиш ҳақидаги қарорларни кўриб чиқишда иштирок этадими?

- Чакана савдодан самарали қайтариб олиш имконияти мавжудми?

10 Ўз-ўзини назорат қилиш

10.1 Ўз-ўзини назорат қилиш тизимини қисқача баён қилиш.

Тавсия қилинади:

10.2 Ўз-ўзини назорат қилиш тизими сифатга таъсир қилувчи фаолият турлари режалаштирилган тадбирларга мос келишини баён қилиш.

10.3 Сифат назорати тизимини самарадорми, кўрсатинг.

10.4 Ўз-ўзини назорат қилиш тизими ва келгусидаги ҳаракатлар учун ёзма йўриқномалар мавжудми, кўрсатиш.

10.5 Ўз-ўзини назорат қилиш натижалари ҳужжатлаштирилиши, натижалари назорат қилинган ҳудуд ва фаолият учун масъул шахсларга етказилиши кўрсатилиши керак.

10.6 Мазкур тизим ҳудуд ёки фаолият учун масъул шахслар аниқланган камчиликларни бартараф этиш борасида ўз вақтида, тўғри ҳаракатларни амалга оширишини кафолатлайдими?

11 Ишлаб чиқариладиган маҳсулот тури

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

A. Стерил дори воситалари:

A. 1 Суюқ дори воситалари (катта ҳажмдаги эритмалар, шунингдек парентерал юбориш учун катта ҳажмли эритмалар ва чайиш учун эритмалар:

A. 1.1 Асептик шароитда тайёрланадиган препаратлар.

A. 1.2 Бирламчи ўрамда стерилланадиган препаратлар.

A.2. Суюқ дори турлари (кичик ҳажмдаги эритмалар, шунингдек парентерал юбориш учун кичик ҳажмли эритмалар ва кўз томчилари):

A.2.1 Асептик шароитда тайёрланадиган препаратлар.

A.2.2 Бирламчи ўрамда стерилланадиган препаратлар.

A.3 Юмшоқ дори турлари.

A.4 Қаттиқ дори турлари.

A.4.1 Қаттиқ ҳолатда қадоқланадиган дори турлари.

A.4.2 Лиофилизацияланган дори турлари.

B. Ностерил дори воситалари:

B.1. Суюқ дори турлари.

B.2. Юмшоқ дори турлари.

B.3. Қаттиқ дори турлари:

B.3.1. Бир дозали шакл (таблетка, капсула, шамдорилар, пессарийлар).

B.3.2. Кўп дозали шакл (кукун, гранулалар).

C. Биологик дори воситалари:

C.1 Вакциналар.

C.2 Зардоблар.

C.3 Қон препаратлари.

C.4 Бошқа препаратлар (тавсифлаш).

D. Ўта токсик ва хавфли ФФИ-субстанциялар:

D.1 Пенициллинлар.

D.2 Цефалоспоринлар.

D.3 Гормонлар.

D.4. Цитостатиклар.

D.5 Бошқа ФФИ-субстанциялар (тавсифлаш).

E. Фақат қадоқ:

E.1 Суюқ дори турлари.

E.2 Юмшоқ дори турлари.

E.3 Қаттиқ дори турлари.

F. Шартнома асосида ишлаб чиқариш (препаратлар тури):

Ҳисобот берувчи фирма қуйидаги:

F.1. Ижрочи.

F.2 Буюртмачи.

G. Шартнома бўйича таҳлил:

Ҳисобот берувчи фирма қуйидаги:

E.1 Ижрочи.

E.2 Буюртмачи.

H. Клиник текширувлар учун дори воситалари.

**U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

17-ИЛОВА

(мажбурий)

НАЗОРАТ ВА АРХИВ НАМУНАЛАРИ

Қўлланиш соҳаси

1.1 Дори воситаларини мақбул ишлаб чиқариш амалиёти бўйича қўлланма (GMP бўйича мазкур қўлланма) нинг мазкур иловаси бошланғич хом ашёнинг назорат намуналари, ўраб-жойлаш материаллари ёки тайёр маҳсулот ва тайёр маҳсулотнинг архив намуналарини саралаб олиш ва сақлаш борасидаги кўрсатмалардан иборат.

1.2 Текширилаётган дори воситаларига нисбатан махсус талаблар мазкур қўлланманинг 11 иловасида қайд этилган.

1.3 Мазкур илова параллел равишда импорт қилинадиган/етказиб бериладиган дори воситалари учун архив намуналарини саралаб олиш борасидаги кўрсатмалардан иборат.

2 Тамойил

2.1 Намуналар икки мақсадда сақланади; биринчидан, таҳлилий тадқиқотлар учун намуна билан таъминлаш учун, иккинчидан, бутунлай тайёр бўлган маҳсулот намунаси билан таъминлаш учун. Шу тариқа, намуналарни иккита категорияга ажратиш мумкин:

Назорат намунаси (Reference sample): сақлаш муддати давомида серия ишига тааллуқли зарурат туғилганда таҳлил қилиш мақсадида сақланадиган хом ашё, ўраб-жойлаш материали ёки тайёр маҳсулот сериясидан намуна. Агар барқорорлик йўл қўйса, ишлаб чиқарувчи назорати доирасидан ташқарига етказиб бериладиган критик оралик босқичлар (масалан, таҳлилий синовлар ва чиқаришга рухсатнома талаб этувчи) ёки оралик маҳсулотлар назорат намуналарини сақлаш лозим.

Архив намунаси (Retention sample): тайёр маҳсулот сериясининг тўла қадокланган бирлиги намунаси. У идентификация мақсадида сақланади. Масалан, серия ишига алоқадор сақлаш муддати даврида намуна ёки қадок, ёрликлаш, қўлланиш йўриқномаси, серия рақами, яроқлилиқ муддатини тақдим этиш зарурати келиб чиқиши мумкин. Ушбу талаб намуна дубликатларини сақламаган ҳолда бажариладиган истисно ҳолатлар бўлиши мумкин, масалан, агар кичик сериялар турли бозорлар учун қадокланса ёки жуда қиммат дори воситалар ишлаб чиқарилганда.

Тайёр маҳсулот учун кўпгина ҳолларда назорат ва архив намуналари бир хил, яъни тўла қадокланган бирликлар сифатида тақдим этилади. Бундай ҳолларда назорат ва архив намуналари ўзаро алмашвчи намуналар деб қабул қилиниши мумкин.

2.2 Ишлаб чиқарувчи, импортчи ёки серияни чиқаришга рухсатнома бериш ҳудудида (мазкур илованинг 7 ва 8 бўлимларида кўрсатилганидек) тайёр маҳсулотнинг ҳар бир сериясидан назорат ва/ёки архив намуналари, ишлаб чиқарувчида эса – хом ашё (истиснолардан ташқари - мазкур илованинг 3.2 бандига қаранг) ва/ёки оралик маҳсулотнинг ҳар бир сериясидан назорат намуналари сақланиши лозим. Ҳар бир қадоклаш ҳудудида бирламчи қадоклаш материаллари ва босма материалларнинг ҳар бир сериясидан назорат намуналарини сақлаш лозим. Тайёр маҳсулотнинг назорат ва/ёки архив намуналарининг бир қисми сифатидаги босма материалларни сақлаш мақсадга мувофиқ.

2.3 Назорат ва/ёки архив намуналари тайёр маҳсулот ёки хом ашё баённомасининг бир қисми бўлиб, ва, масалан, дори шакллари сифатида оид рекламациялар, рўйхатга олиш досъесига **STANDARTLASH TIRISH VA MUVOFIQLASHTIRISH VA BOSHQARMASI** мувофиқ.

маркировка/кадоқ ёки фармоконазорат ҳисоботи борасидаги сўровномалар ҳолатида баҳоланиши мумкин.

2.4 Намуналарни кузатиб бориш баённомалари сақланиши лозим; уларни ваколатли органлар кўриши учун имкониятлар бўлиши керак.

3 Сақлаш муддати

3.1 Ҳар бир тайёр маҳсулот сериясининг назорат ва архив намуналарини маҳсулотнинг яроқлилик муддати тугаганидан сўнг камида бир йил сақлаш керак. Назорат намунаси бирламчи кадоқ ёки препарат бозорга чиқариладиган бирламчи контейнер материалдан бўлган кадоққа кадоқланиши керак.

3.2 ЎзРнинг амалдаги қонунчилигига биноан узоқроқ муддат сақлаш талаб этилган истисно ҳолатларни ҳисобга олмаганда, хом ашё намуналарини (ишлаб чиқариш жараёнида ишлатиладиган эритувчи, газ ёки сувдан ташқари), препарат чиқарилганидан сўнг камида икки йил давомида сақланиши керак. Материал (хом ашё) яроқлилик муддати, тегишли спецификацияда қамроқ кўрсатилган бўлса, сақлаш муддати қисқартирилиши мумкин.

4 Назорат ва архив намуналари миқдори

4.1 Назорат намунаси, тегишли ваколатли орган/органлар томонидан баҳоланган ва тасдиқланган рўйхатга олиш ҳужжатларига мувофиқ, камида иккита тўлиқ аналитик таҳлил ўтказиш имкониятини берадиган миқдорда бўлиши керак. Агар бундай таҳлил зарурати бўлса, ҳар доим таҳлил ўтказиш учун очилмаган кадоқлардан фойдаланиш лозим. Мазкур шартдан ҳар қандай таклиф этилаётган истисно, асосланиши ва ваколатли орган томонидан тасдиқланиши лозим.

4.2 Назорат намуналари ва, керак бўлса, архив намуналари миқдорига нисбатан амалдаги талабларга риоя қилиш лозим.

4.3 Назорат намуналари, улар саралаб олинган хом ашё серияси, оралик маҳсулот ёки тайёр маҳсулот учун репрезентатив бўлиши лозим. Шунингдек, жараённинг энг жиддий босқичлар назорати (масалан, жараён бошланиши ёки охири) учун бошқа намуналар ҳам тиклаб олиниши мумкин. Агар серия иккита ёки ундан ортиқ алоҳида операциялар ёрдамида кадоқланса, ҳар бир алоҳида кадоқлаш операциясидан камида биттадан архив намунани саралаб олиш лозим. Мазкур шартдан ҳар қандай таклиф этилаётган истисно, асосланиши ва ваколатли орган томонидан тасдиқланиши лозим.

4.4 Сўнгги ишлаб чиқарилган сериянинг яроқлилик муддати тугаганидан сўнг яна бир йил спецификацияларда келтирилган барча синовларни ўтказиш учун керакли таҳлилий материаллар ва қурилмалар сақланишини (ёки улардан фойдаланиш осон бўлишини) таъминлаш керак.

5 Сақлаш шартлари

5.1 Тайёр маҳсулот ва фаол ФФИ-субстанцияларининг назорат намуналари дори воситалар ва таъсир этувчи моддаларни сақлаш шартларини декларация қилиш бўйича қўлланманинг амалдаги версиясига мувофиқ сақланиши лозим.

5.2 Сақлаш шароитлари рўйхатдан ўтказиш ҳужжатиغا мувофиқ бўлиши керак (масалан, керак бўлса, пасайтирилган ҳароратда сақлаш).

6 Ёзма шартномалар

6.1 Агар рўйхатга олиш гувоҳномаси ағаси бир вақтнинг ўзида ЎзР да серияни чиқаришга масъул ҳудуд (ҳудудлар) номидан иш кўрувчи юридик шахс бўлмаса, назорат/архив намуналарини саралаб олиш ва сақлаш мажбурияти яхши ишлаб чиқариш

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

амалиёти бўйича мазкур қўлланманинг 7 бўлимига мувофиқ икки томон ўртасидаги ёзма шартномада белгилаб олинishi лозим. Бу шарт ишлаб чиқариш ёки серияни чиқариш бўйича қандайдир фаолият, ЎзР бозоридаги серия учун умумий жавобгар бўлган ҳудудда амалга оширилмайдиган ҳолатлар учун ҳам тааллуқли; ёзма шартномада ҳар бир ҳудуд билан назорат ва архив намуналарини танлаб олиш ва сақлаш борасидаги келишувлар аниқлаб олинishi лозим.

6.2 Серияни сотиш учун сертификациялаган ваколатли шахс тегишли назорат ва архив намуналари, тегишли вақт ичида фойдаланиш имконияти борлигини кафолатлаши керак. Зарурат туғилганда, бундай имконият борасидаги барча келишувлар ёзма шартномада белгиланиши лозим.

6.3 Тайёр маҳсулотни ишлаб чиқаришда бирдан ортиқ ҳудуд иштирок этса, ёзма келишувлар борлиги назорат ва архив намуналарини саралаб олиш ва жойлаштиришни бошқаришнинг асосий шарти ҳисобланади.

7 Назорат намуналари – умумий ҳолатлар

7.1 Назорат намуналари таҳлил учун керак, демак, улардан валидацияланган методологияли лабораториялари фойдалана олиши лозим. ЎзРда ишлаб чиқарилган дори воситалар учун ишлатиладиган хом ашё учун намуналарни сақлаш жойи тайёр маҳсулотни ишлаб чиқаришнинг дастлабки ҳудуди ҳисобланади. ЎзРда ишлаб чиқарилган тайёр маҳсулотлар учун бундай сақлаш жойи дастлабки ишлаб чиқариш ҳудуди ҳисобланади.

Бошқа мамлакатларда ишлаб чиқариладиган тайёр маҳсулот учун:

7.2 Ўзаро тан олиш ҳақида жорий келишув мавжуд бўлса (Mutual Recognition Agreement - MRA), назорат намуналари саралаб олиниб, ишлаб чиқарувчи ҳудудида сақланиши мумкин. Бу ёзма равишда (ушбу илованинг 6 бандларида кўрсатилганидек) импорт қилувчи/серияни чиқариш ҳудуди ва ЎзРдан ташқарида жойлашган ишлаб чиқарувчи ўртасида тузилган келишувда аниқлаб олинishi лозим.

7.3 Ўзаро тан олиш ҳақида жорий келишув мавжуд бўлмаса (MRA), тайёр дори воситаларининг назорат намуналарини саралаб, ЎзР ҳудудида жойлашган ваколатли шахсда сақлаш лозим. Ушбу намуналарни ишга тааллуқли барча томонлар ўртасидаги ёзма келишувга мувофиқ танлаб олиш лозим. Ушбу намуналарни импорт қилинаётган маҳсулот синовлари амалга оширилаётган жойларда сақлаш мақсадга мувофиқ.

7.4 Хом ашё ва қадоқлаш материалларининг назорат намуналари дори препаратларини вақтида, улар ишлатиладиган ҳудудларда сақланиши лозим.

8 Архив намуналари – умумий қоидалар

8.1 Архив намуналари тайёр дори воситалар сериясини ЎзРга дистрибьюторлар томонидан етказиладиган ҳолда бўлиши ва улар нотехник тавсифини тасдиқлаш учун таҳлил қилиш, рўйхатга олиш ҳужжатларига мослигини ёки ЎзР қонунчилигига мувофиқлигини тасдиқлаш мақсадидаги таҳлиллар учун керак бўлиши мумкин. Демак, архив намуналари ҳар қандай ҳолатда ҳам ЎзР да бўлиши керак. Уларни тайёр маҳсулот сериясини сертификатловчи Ваколатли шахс жойлашган ҳудудда сақлаш мақсадга мувофиқ.

8.2 8.1 банд (юқорига қаралсин)га мувофиқ ўзаро тан олиш ҳақида жорий шартнома (MRA) мавжуд бўлиб, назорат намуналари ЎзР дан ташқаридаги давлатдаги ишлаб чиқарувчида сақланса, алоҳида архив намуналари амалдаги қонунчиликка мувофиқ ЎзРда сақланиши шарт. (юқоридаги 7.2 бандга қарама-қарши)

8.3 Архив намуналари етарли маълумотга эга бўлган ваколатли шахс ундан шошилишч фойдалана олишига имкон берадиган лицензияга эга ишлаб чиқарувчида сақланиши лозим.

8.4 Тегишли препаратни ишлаб чиқариш/импорт қилиш/қадоқлаш/синовдан ўтказиш/ишлаб чиқаришга рухсатнома беришда ЎзРдаги бирдан ортиқ ишлаб чиқариш худудлари иштирок этса, архив намуналарини танлаб олиш ва сақлаш учун масъулият иштирок этаётган томонлар ўртасида ёзма келишувларда аниқланиши лозим.

9 Параллел импорт қилинадиган / етказиб бериладиган назорат ва архив намуналари

9.1 Агар иккиламчи қадоқ очилмаса, ишлатиладиган қадоқлаш материални сақлаш лозим, зеро маҳсулотни адаштириб юбориш хавфи йўқ ёки у катта эмас.

9.2 Агар иккиламчи қадоқ, масалан, картон қутиси ёки қўллаш йўриқномасини алмаштириш учун очилса, ичида препарати бор битта назорат намунаси қадоқлаш жараёнидан сўнг танлаб олиниши лозим, зеро, комплектация жараёнида маҳсулотнинг алмашиб кетиш хавфи бор. Алмашиб кетишда ким (дастлабки ишлаб чиқарувчи ёки параллел импорт қилинадиган препаратлар қадоқчиси) жавобгар эканлигини аниқлаш муҳим бўлиб, бу қайтариб олиш оқибатида ишлаб чиқариладиган маҳсулот кўламига таъсир қилиши мумкин.

10 Ишлаб чиқарувчи фаолияти тўхтатилган ҳолатдаги назорат ва архив намуналари

10.1 Агар ишлаб чиқарувчи фаолиятини тўхтатиб, ишлаб чиқариш лицензияси бекор қилинса, тўхтатилса, бозорда мана шу ишлаб чиқарувчи томонидан ишлаб чиқарилган ва яроқлилиқ муддати ўтиб кетмаган кўплаб дори воситалар қолган бўлиши мумкин. Бозорда қолган сериялар учун ишлаб чиқарувчи сақлаш бўйича ваколатли худудга назорат ва архив намуналарини бериш бўйича батафсил келишув (шунингдек, GMP бўйича тегишли хужжат) тузиши керак. Ишлаб чиқарувчи, ваколатли органи сақлаш келишувлари қониқарли эканлигини намуналар эса осон олинадиган жойда ва уларни таҳлил қилиш мумкинлигини қафолатлаши керак.

10.2 Агар ишлаб чиқарувчи керакли келишувларни тузиш учун жойида бўлмаса, бу вазифа бошқа ишлаб чиқарувчига топширилиши мумкин. Рўйхатга олиш гувоҳномаси эгаси бу тариқа ваколатни ўтказиш ва ваколатли органга керакли ахборотни етказиш учун масъул. Ундан ташқари, рўйхатга олиш гувоҳномаси эгаси бозорида яроқлилиқ муддати тугамаган серия сотилаётган ЎзР ваколатли органи билан назорат ва архив намуналарини сақлашга оид таклиф этилаётган келишувларнинг мақсадга мувофиқлиги борасида маслаҳатлашиши керак.

10. Бу талаблар ЎзРдан ташқаридаги ишлаб чиқарувчи ўз фаолиятини тўхтатган ҳолатларга ҳам тааллуқли. Бу ҳолларда импортчи қониқарли келишувлар борлигини таъминлаш ва ваколатли орган/органлар билан маслаҳатлар ўтказилганлиги учун алоҳида масъулдир.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHITIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHITIRISH
BOSHQARMASI

18-ИЛОВА

СИФАТГА ОИД ХАВФ-ХАТАРЛАРНИ БОШҚАРИШ
(Тавсиявий)

КИРИШ

Хавф-хатарларни бошқариш тамойиллари бизнес ва давлат бошқарувининг кўплаб соҳалари, шу жумладан, молия, суғурта, меҳнат муҳофазаси, соғлиқни сақлаш, фармаконадзорат ва ушбу секторларни бошқарадиган ташкилотларда самарали қўлланилади. Сифат учун хавф-хатарларни бошқаришнинг фармацевтик соҳада қўлланишига мисоллар маълум бўлса-да, улар анчагина чекланган бўлиб, хавф-хатарларни бошқаришни таклиф этиши мумкин бўлган қўлланиш соҳасини тўла акс эттира олмайди. Ундан ташқари, фармацевтик саноатда сифат тизимининг аҳамияти тан олинган бўлиб, сифат учун хавф-хатарларни бошқариш самарали сифат тизимининг қимматли бўлими эканлиги ойдинлашди.

Одатда хавф-хатар бу зарар етказиш ва ушбу зарар оғирлиги эҳтимоллигининг уйғунлиги деб қабул қилинган. Аммо турли манфаатдор томонлар ўртасида хавф-хатарларни бошқаришни қўллашда тушунишга эришиш мушкул, зеро ҳар бир манфаатдор томон турли даражадаги зарарни кўриши, ҳар бир эҳтимолий зарарни турлича баҳолаши, ҳар бир зарар турига турли оғирлик даражасини белгилаши мумкин. Манфаатдор томонларнинг кўплиги боис, шу жумладан, беморлар ва амалиётчи шифокорлар, ҳукумат ва саноат, фармацевтик препаратларга нисбатан сифат учун хавф-хатарларни бошқариш орқали беморни ҳимоя қилиш энг муҳим йўналиш сифатида қабул қилиниши лозим.

Дори воситаларини, шу жумладан, уларнинг таркибий қисмларини ишлаб чиқариш ва қўллаш, доим маълум даражадаги хавф-хатар билан боғлиқ. Уларнинг сифати учун хавф-хатар умумий хавф-хатарнинг бир қисмигина холос. Маҳсулотнинг сифати, сифат учун муҳим бўлган кўрсаткичлари, унинг бутун яшаш даври мобайнида дори воситасининг клиник синовларда ишлатилган намуналардагидек сақланиши кераклигини тушуниш жуда муҳим. Сифат учун хавф-хатарларни самарали бошқариш ёндашуви, ундан ташқари ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш мобайнида сифат борасидаги муаммоларни аниқлаш ва назорат қилиш профилактик чора-тадбирларини таклиф этиб, бемор учун дори воситасининг юқори сифатини таъминлаши мумкин. Ундан ташқари, сифат учун хавф-хатарларни бошқаришни қўллаш, сифат билан боғлиқ бўлган муаммоларда қарор қабул қилиш жараёнини яхшилаши мумкин. Сифат учун хавф-хатарларни самарали бошқариш энг яхши, кўпроқ ахборотлашган қарорларни қабул қилишда ёрдам бериши, ваколатли бошқарувчи органларига компаниянинг потенциал хавф-хатарлар билан ишлаш имконияти борасида катта ишонч бериши, назорат органларининг назорат ҳажми ва даражасига ижобий таъсир қилиши мумкин.

Мазкур ҳужжатдан мақсад – сифат учун хавф-хатарларни бошқаришнинг тизимли ёндашувини таклиф этиш. У “Сифат” бўлимидаги бошқа ICH ҳужжатларга боғлиқ бўлмаган ҳолда сифат бўйича мавжуд услубий материаллар, фармацевтик саноат ва уни тартибга солиш соҳасидаги стандарт ва қўлланмаларни қўллаб-қувватлайди ва тўлдиради. У, хусусан, ҳам ваколатли тартибга солиш органлари, ҳам сифат учун дори воситаларининг яшаш даври давомида унинг сифатини таъминлаш учун хавф-хатарларга

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

асосланган самарали ва изчил қарорлар қабул қилишга кўмаклашиши мумкин. Хужжат мавжуд талабларни тўлдириш учун янги тартибга солиш қоидаларини киритиш мақсадини кўзламайди.

Хавф-хатарларнинг формаллашган бошқариш жараёнини (маълум инструментларни ва/ёки ички жараёнлар, масалан стандарт операцион жараёнлар (СОП)) ни қўллаш доим ҳам ўринли ва зарур эмас. Хавф-хатарларни бошқаришнинг ноформал жараёнини қўллаш ҳам ўринли бўлиши мумкин (эмпирик усуллар ва/ёки ички жараёнлар). Сифат учун хавф-хатарларни бошқаришни самарали қўллаш, ишлаб чиқарувчиларнинг ваколатли тартибга солиш органларининг талабларига риоя қилишини енгиллаштириши мумкин, аммо улардан озод қилмайди ва саноат ҳамда ваколатли тартибга солиш органлари ўртасидаги мақбул мулоқот ўрнини босмайди.

1 Қўлланиш соҳаси

Мазкур қўлланма фармацевтик сифатнинг турли жабҳалари, шу жумладан, ишлаб чиқиш, реализация, инспекциялаш, дори воситалар, биологик ва биотехнологик препаратлар (шу жумладан, хом ашё, эритувчилар, ёрдамчи моддалар, ўраб-жойлаш ва ёрлиқлаш материалларидан фойдаланиш)нинг яшаш даври мобайнидаги рўйхатга олиш аризаларини тақдим этиш ва кўриб чиқишга татбиқ этилиши мумкин бўлган сифат учун хавф-хатарларни бошқариш тамойиллари ва йўлларини акс эттиради.

2 СИФАТ УЧУН ХАВФ-ХАТАРНИ БОШҚАРИШ ТАМОЙИЛЛАРИ

Қуйидаги иккита тамойил сифат учун хавф-хатарларни бошқаришда асосий ҳисобланади:

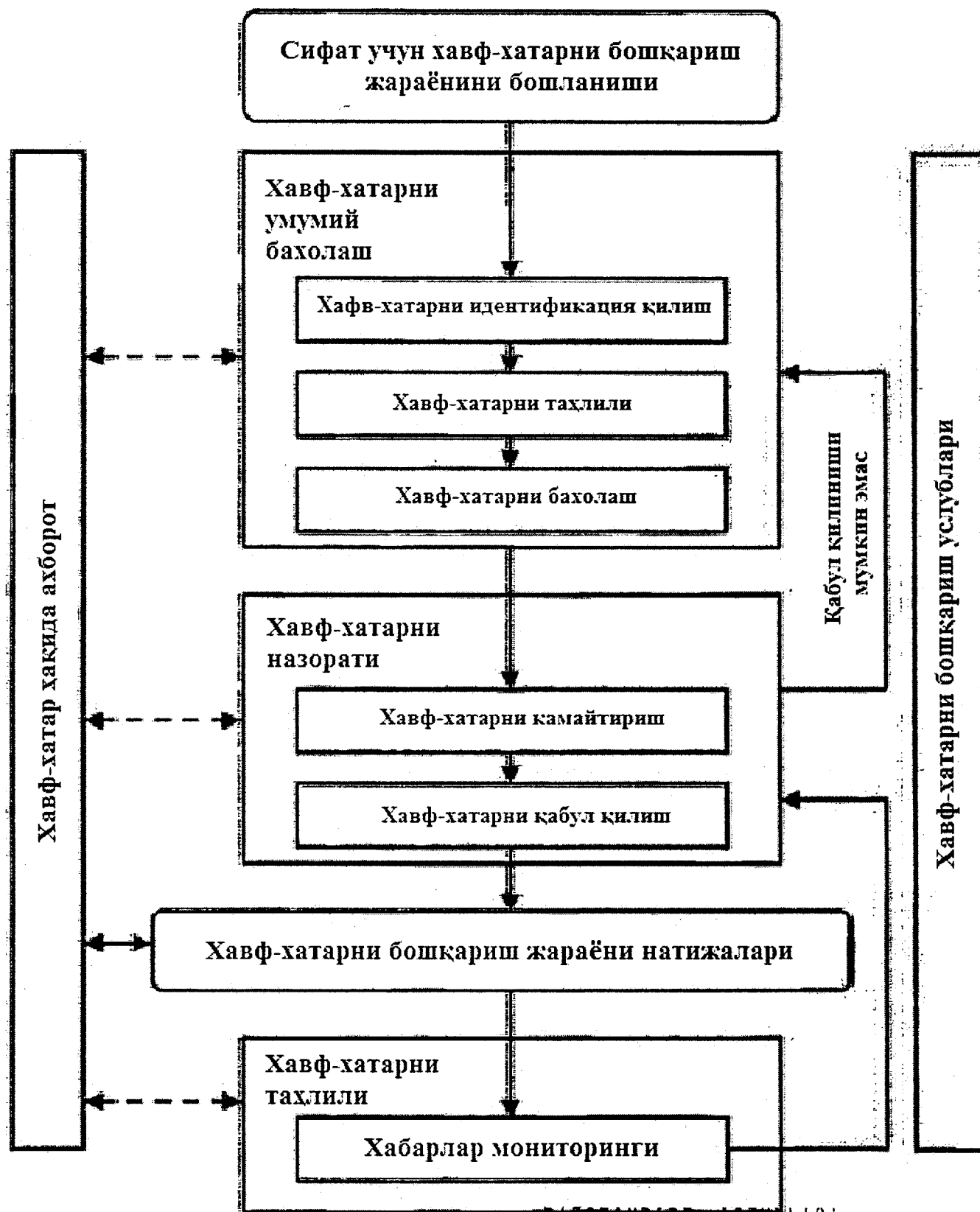
- Сифат учун хавф-хатарини баҳолаш илмий билимларга асосланиши керак ва натижада беморни ҳимоялаш билан боғлиқ бўлиши лозим;
- Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш жараёни ҳаракатлари, расмий ҳолати ва хужжатлари даражаси хавф-хатар даражасига мувофиқ бўлиши керак.

3 СИФАТ УЧУН ХАВФ-ХАТАРЛАРНИ БОШҚАРИШНИНГ УМУМИЙ ЖАРАЁНИ

Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш маҳсулотнинг бутун яшаш даври мобайнида дори воситалари сифати учун хатарларни баҳолаш, назорат қилиш, коммуникация ва қайта кўриб чиқиш учун тизимли жараён ҳисобланади. Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш модели чизмада кўрсатилган (1 расм). Бошқа моделлар ҳам қўлланилиши мумкин. Ушбу тизимнинг ҳар бир алоҳида компоненти бир ҳолатдан иккинчи ҳолатгача ўзгариши мумкин, аммо ишончли жараён барча элементларни шундай батафсил маълум бир хавфга мувофиқ келадиган даражасигача кўриб чиқишни ўз ичига олади.

Юқорида келтирилган чизмада қарор қабул қилиш нуқталари кўрсатилмаган, зеро, қарор жараённинг ҳар қандай нуқтасида қабул қилиниши мумкин. Бу қарорлар қуйидагича бўлиши мумкин: олдинги қадамга қайтиш ва қўшимча баҳолашни қидириш, хавф-хатар моделларини тартибга солиш ёки стандартларни қўллаб-

кувватловчи ахборотга асосланган хавф-хатарни бошқариш жараёнини аниқлаш. Ушбу чизмадаги “тўғри келмайдиган” изоҳи нафақат меъёрий, қонунчилик ёки тартибга солувчи талабларни бажаришга тааллуқли, улар шунингдек, хавф-хатарларни баҳолаш жараёнига қайтиш заруратини аниқлатади.



4 Масъулият

Одатда, аммо доим эмас, сифат учун хавф-хатарларни бошқариш ҳаракатлари турли соҳалардаги мутахассислар гуруҳи томонидан амалга оширилади. Гуруҳни шакллантиришда унинг таркибига сифат учун хатарни бошқариш жараёни соҳасидаги мутахассисларга қўшимча равишда тегишли соҳа мутахассисларини (сифат хизмати, тижоратни ривожлантириш бўлими, муҳандислик хизмати, тартибга солиш масалалари, ишлаб чиқариш, сотиш ва маркетинг, юридик бўлим, статистика гуруҳи, клиник тадқиқотлар) киритиш лозим.

Қарор қабул қилувчи шахслар қуйидагиларга мажбур:

- Ўз ташкилотининг турли хизматлари ва бўлинмалари ўртасида сифат учун хатарларни бошқаришни мувофиқлаштиришга жавобгар бўлиш;
- сифат учун хатарларни бошқариш жараёни аниқланганлигини, қўлланиши ва қайта кўриб чиқиладигани, ва бунинг учун оқилона манбалар борлигини кафолатлаши.

5 Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш жараёнини бошлаш.

Сифат учун хатарларни бошқариш хатарга оид илмий асосланган қарорларни мувофиқлаштириш, энгиллаштириш ва яхшилаш учун систематик жараёнларни ўз ичига олиши керак. Сифат учун хатарларни бошқариш жараёнини бошлаш ва режалаштириш учун қўлланадиган қуйидаги ҳаракатлар бўлиши мумкин:

- Муаммо ва/ёки хавф-хатарни, шу жумладан, хавф-хатарлар бўлиши мумкинлигини аниқлайдиган тегишли тахминлар;
- Хатарни баҳолаш учун хавф, зарар, дастлабки ахборотни ва инсон соғлигига таъсири ҳақидаги маълумотларни йиғиш;
- Бошлиқни тайинлаш ва керакли ресурсларни ажратиш;
- Иш жадвали тузиш, кутиладиган натижалар ва хатарларни бошқариш жараёни учун қарор қабул қилишнинг мақбул даражасини аниқлаш.

6 Хатарларни баҳолаш

6.1 Хатарларни баҳолаш хавфларни идентификатлаштириш, хатарларни таҳлил қилиш ва ушбу хавф-хатарларга (қуйида берилгандек) таъсир қилиш билан боғлиқ бўлган хатарлар ҳақида хулосалар чиқаришдан иборат. Сифат учун хатарларни баҳолаш, муаммоларни ёки хатарларни батафсил тавсифлашдан бошланади. Кўриб чиқиладиган хатар аниқ белгиланганда хатарларни бошқаришнинг мақбул усуллари ва мана шу хатарларни кўриб чиқиш учун зарур ахборот турларини танлаш осонроқ кечади (5-бўлимдаги мисолларга қаранг). Хатарларни бошқаришда уларни аниқ белгилаш учун ёрдам тариқасида кўпинча учта фундаментал савол фойдали бўлади:

1. Нима нотўғри кетиши мумкин?
2. Бу нотўғри кетишининг эҳтимоли қандай?
3. Оқибатлари (оғирлиги) қандай бўлиши мумкин?

6.2 Хатарларни идентификатлаштириш – бу кўриб чиқиладиган хатарга ҳавола қилган ҳолда хавфларни идентификатлаштириш учун ахборотдан систематик равишда фойдаланиш ёки муаммони таърифлаш. Ахборотда тарихий маълумотлар, назарий таҳлил, ахборот етказилган шахслар фикри, манфаатдор томонлар хавфлари бўлиши мумкин. Хатарларни идентификатлаштириш “Нима нотўғри кетиши мумкин?” деган саволга, шунингдек, эҳтимолий оқибатларни аниқлашга ҳам тааллуқли. Бу сифат учун хатарларни бошқариш жараёнидаги бўлғуси қадамлар учун асос ярашади.

6.3 Хатарлар таҳлили – бу идентификация қилинган хавфлар билан боғлиқ хатарларни баҳолаш. Бу зарарнинг келиб чиқиши ва унинг оғирлигини боғлаб турувчи сифат ёки миқдорий жараён. Хатарларни бошқаришнинг айрим усулларида зарарни аниқлаш имконияти хатарни баҳолашнинг кўшимча омили саналади.

6.4 Хатарлар ҳақидаги хулосалар идентификация қилинган ва таҳлил қилинган хатарларни хатарнинг берилган мезонлари билан қиёслайди. Хатарлар ҳақидаги хулоса барча учта фундаментал савол бўйича далилларнинг ишончилигини кўриб чиқади.

Хатарларни самарали баҳолаш учун олинган маълумотлар ишончилиги муҳим, зеро у натижа сифатини белгилайди. Тахминларнинг тушунтирилиши ва ноаниқликлар манбасини асослаш натижага ишончни оширади ва/ёки унинг чегараларини аниқлаш имконини беради. Ноаниқлик жараён ҳақидаги тўлиқ бўлмаган ахборот билан унинг кутилаётган ва олдиндан кўриб бўлмайдиган ўзгарувчанлигининг уйғунлиги натижасида пайдо бўлади. Ноаниқликнинг типик манбалари билимларнинг етарли эмаслиги (масалан фармацевтика илми соҳасида ва жараённи тушунишдаги оқсашлар), зарарнинг сабаблари (масалан, жараённи рад этиш механизмлари, ўзгаришлар манбалари) ва муаммоларни аниқлаш эҳтимоли бўлиши мумкин.

Хатарларни баҳолаш натижалари хатарни миқдорий баҳолаш ёки хатар кўламини сифатини тавсифлаш бўлиши мумкин. Агар хатар миқдорий намоён этилган бўлса, рақамли эҳтимоллар шкаласи қўлланилади. Ёхуд хатар сифат кўрсаткичларни, масалан, “юқори”, “ўртача” ёки “паст” кабиларни қўллаш билан ифодаланиши мумкин, уларни иложи борича аниқроқ таърифлаш керак. Баъзан хатарларни таснифлашда кўрсаткичларни аниқлаш учун хатарларни оддий баллар билан баҳолаш қўлланилади. Хатарларни миқдорий баҳолашда тахминий баҳо хатарлар манбалари мажмуи билан характерланадиган берилган ҳолатлардаги ўзига хос оқибатлар эҳтимолини кўрсатади. Шу тариқа, хатарларни миқдорий баҳолаш битта аниқ оқибат учун фойдали. Хатарларни бошқаришнинг айрим муқобил усулларида қиёсий хатарни умумий баҳолашдаги оғирлик ва эҳтимолликнинг бир нечта даражасини комбинация қилиш йўли билан хатарни қиёсий ўлчаш қўлланилади. Оралиқ босқичларда, шкалани ўрнатиш жараёнида баъзан хатарларни миқдорий баҳолаш қўлланилади.

7 Хатарни назорат қилиш

7.1 Хатарни назорат қилиш хатарни камайтириш ва/ёки уни тан олиш бўйича қарор қабул қилишни ўз ичига олади. Хатарни назорат қилишдан мақсад, хатарни мақбул даражагача камайтиришдир. Хатарни назорат қилишга сарфланган ҳаракатлар миқдори хатар аҳамиятига мутаносиб бўлиши керак. Хатар бўйича қарор қабул қиладиган шахслар хатарни назорат қилишнинг оптимал даражасини тушуниш учун турли жараёнлар, шу жумладан фойда/ҳаражат нисбатини таҳлил қилишни қўллашлари мумкин.

Хатарни назорат қилиш қуйидаги масалаларга қаратилиши мумкин:

- Хатар мақбул даража доирасидан чиқмоқдами?
- Хатарни камайтириш ёки йўқотиш учун нима қилиш мумкин?
- Фойда, хатар ва ресурслар ўртасидаги оптимал баланс қандай?
- Идентификация қилинган хатарларни назорат қилиш натижасида янги хатарлар пайдо бўладими?

7.2 Хатарларни камайтириш хатарлар маълум бир (мақбул) чегаралардан чиққанда сифат учун хатарларни камайтириш ёки йўқотиш жараёнларига қаратилган (1-расмга қаранг). Хатарни камайтириш зарар эҳтимолини камайтириш ва эҳтимолини

пасайтириш бўйича ҳаракатларни ўз ичига олиши мумкин. Сифат учун хавф ва хатарларни аниқлаш имкониятини яхшиловчи жараёнлар хатарларни назорат қилиш стратегиясининг бир қисми сифатида қўлланиши мумкин. Хатарларни пасайтириш бўйича тадбирларни бажаришда тизимда янги хатарлар пайдо бўлиши ёки мавжуд хатарларнинг аҳамияти ортиши мумкин. Шунинг учун хатарни пасайтириш жараёни амалга оширилганидан сўнг хатардаги бўлиши мумкин бўлган ўзгаришларни аниқлаш ва баҳолаш учун хатарни баҳолашни қайта кўриб чиқиш маъқул.

7.3 Хатарни қабул қилиш – бу хатарни қабул қилиш қарори. Хатарни қабул қилиш қолдиқ хатарни қабул қилиш борасидаги расмий қарор бўлиши мумкин ёки бу қолдиқ рисклар аниқланмаслиги мумкин бўлган қарорни пассив равишда қабул қилмасликда ифодаланиши мумкин. Зарарнинг айрим турлари учун ҳатто сифат учун хатарларни бошқаришнинг энг яхши усуллари ҳам хатарни бутунлай йўқ қилолмайди. Бундай ҳолларда сифат учун хатарларни бошқариш бўйича энг мақбул стратегия қўлланганлиги ва сифат учун хатар маълум (мақбул) даражагача пасайганлигини маъқуллаш мумкин. Бу мақбул даража кўплаб параметрларга боғлиқ бўлиб, ҳар бир аниқ ҳолатда аниқлаб олиниши лозим.

8 Хатар ҳақида ахборот бериш

8.1 Хатар ҳақида ахборот бериш – қарор қабул қилувчи ва бошқа шахслар ўртасида хатар ва уни бошқариш ҳақидаги ахборот алмашиш ёки узатиш. Томонлар хатарларни бошқаришнинг исталган босқичида бир-бири билан боғланиши мумкин (1 расмга қаранг: пунктир йўналишли кўрсаткичлар). Сифат учун хатарларни бошқариш жараёни натижалари ҳужжатлаштирилиши ва тегишли томонга хабар қилиниши лозим (1 расмга қаранг: сидирға йўналишли чизиқлар). Ахборот алмашиш манфаатдор томонлар, масалан, назорат органлари ва саноат, ишлаб чиқарувчилар ва беморлар, компания, соҳа ёки ваколатли тартибга солиш органи билан алоқани ўз ичига олиши мумкин. Бунда ахборот сифат учун хатарнинг мавжудлиги, табиати, шакли, эҳтимоли, оғирлиги, мақбуллиги, назорати, хатарни тўғрилаш, аниқлаш ёки унинг бошқа жабҳаларига тааллуқли бўлиши мумкин. Ҳар бир хатарни қабул қилишда бу каби маълумот алмашишни амалга ошириш шарт эмас. Ишлаб чиқарувчилар ва сифат учун хатарларни бошқариш борасидаги назорат органлари тегишли меъёрий ҳужжатлар ва қўлланмаларда белгиланган мавжуд йўллар бўйича амалга ошиши мумкин.

8.2 Хатарларни қайта кўриб чиқиш

Хатарларни бошқариш сифатни бошқариш жараёнининг давом этувчи қисми бўлиши лозим. Воқеаларни қайта кўриб чиқиш ёки мониторинг қилиш механизмини жорий қилиш керак.

Янги билим ва тажрибани эътиборга олган ҳолда хатарларни бошқариш жараёни натижаларини қайта кўриб туриш лозим. Хатарларни бошқариш жараёни бир марта бошланиб, режалаштирилган (масалан, маҳсулот кўздан кечириш натижалари, инспекция, аудит, ўзгаришлар назорати) ёки режалаштирилмаганидан (масалан, аниқланган номувофиқлик сабаби, маҳсулотни қайтариб олиш) қатъий назар уни сифат учун хатарларни бошқариш бўйича дастлабки қарорга таъсир қилиши мумкин бўлган воқеаларга қўллаш учун давом этиши лозим. Қайта кўриш вақт оралиқлари хатар даражаси билан белгиланиши керак. Хатарларни қайта кўриб чиқиш хатарларни қабул қилиш бўйича қарорларни қайта баҳолашни ўз ичига олиши мумкин (4 бўлим).

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARM SI

8.3 Хатарларни бошқариш методологияси

Сифат учун хатарларни бошқариш қарор қабул қилишнинг илмий ва амалий ёндашувини қўллаб қувватлайди. У хавф-хатар эҳтимоли, оғирлиги, баъзан эса аниқланиши, яъни хатарни аниқлаш эҳтимолига асосланганидан, сифат учун хатарларни бошқариш жараёни босқичларини бажариш учун ҳужжатлаштирилган, аниқ ва қайта амалга оширилиши мумкин бўлган усулларида иборат.

Анъанага кўра сифат учун хатарлар масалан, кузатишлар, тенденциялар ва бошқа ахборотни умумлаштиришга асосланган турли ноформал усуллар (эмпирик усуллар ва/ёки ички жараёнлар) орқали баҳоланган ва бошқарилган. Бундай ёндашувлар даъволарни кўриб чиқиш, сифат нуқсонлари, жараёнлар ва спецификация талаблардан чекиниш, ресурсларни тақсимлаш каби соҳаларда қўлланилиши мумкин бўлган фойдали ахборот беришда давом этмоқда.

Қўшимча равишда фармацевтик саноат ва ваколатли тартибга солиш органлари хатарларни бошқаришнинг тан олинган усуллари ва/ёки ички жараёнларни (масалан, стандарт операцион жараёнлар (СОЖ)) қўллаб, хатарларни баҳолаши ва бошқариши мумкин. Қуйида хатарларни бошқаришнинг айрим усулларнинг рўйхати келтирилган (батафсилроқ 1 Илова ва 8 бобга қаранг):

- Хатарларни бошқаришни осонлаштирувчи асосий усуллар (тармоқ графиклари, назорат хариталари ва ҳ.к.);
- Воз кечишлар тури ва оқибатлари таҳлили (FMEA);
- Воз кечишлар тури, оқибатлари ва кескинлиги таҳлили (FMECA);
- Хатолар дарахти таҳлили (FTA);
- Хавф таҳлили ва критик назорат нуқталари (НАССР);
- Хавф ва ишга туширишга яроқлиликни текшириш (HAZOP);
- Хатарнинг дастлабки таҳлили (РНА);
- Хатарларни таснифлаш ва ажратиш;
- Қўлловчи статистик инструментлар

Ушбу усулларни фаол фармацевтик ФФИ-субстанциялар ёки дори препарати сифатига мансуб ихтисослашган соҳаларда қўллаш учун мослаштириш мумкин. Сифат учун хатарларни бошқариш усуллари ва қўллаб-қувватловчи статистик инструментлар бир вақтнинг ўзида қўлланилиши мумкин (масалан, хатар эҳтимолини баҳолаш). Турли усулларни қўллаш сифат учун хатарларни бошқариш тамойилларини қўллашни енгиллаштириши мумкин.

Сифат учун хатарларни бошқаришни жиддийлиги ва уларни шакллантирилиши улар мансуб бўлган муаммонинг мураккаблиги ва/ёки кескинлигига мос келиши керак.

Сифат учун хатарларни бошқаришни ишлаб чиқариш ва тартибга солиш жараёнларига интеграция қилиш

Сифат учун хатарларни бошқариш – бу сифат тизимларига интеграциялашган, илмий асосланган ва амалий ечимларни қўллаб-қувватлайдиган жараёндир (II Иловага қаранг). Кириш қисмида таъкидланганидек, сифат учун хатарларни бошқаришни мақбул қўллаш саноатни назорат органларининг талабларига риоя қилиш мажбуриятидан озод қилмайди. Сифат учун хатарларни самарали бошқариш энг яхши ва энг ахборотлашган қарорларни қабул қилишда ёрдам бериши, назорат органларига компаниянинг потенциал хатарлар билан ишлаш қобилиятида катта ишонч билдириш ва тартибга солиш

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

назорати даражасига таъсир этиши мумкин. Ундан ташқари, сифат учун хатарларни бошқариш барча томонларнинг ресурслардан унумлироқ фойдаланиши учун имкон беради.

Ишлаб чиқариш мутахассислари ва нazorat органлари ходимларини сифат учун хатарни бошқаришни ўргатиш қарор қабул қилиш жараёнларини яхшироқ тушунишга олиб келиб, сифат учун хатарларни бошқариш натижаларига бўлган ишонччи мустаҳкамлайди.

Сифат учун хатарларни бошқариш мавжуд жараёнларга интеграцияланиши ва тегишли шаклда хужжатлаштирилиши лозим. II Иловада сифат учун хатарларни бошқаришни қўллаш турли фармацевтик жараёнларда қўлланилиши мумкин бўлган ахборотни тақдим этишидаги турли ҳолатларга мисоллар келтирилган. Бу мисоллар фақат иллюстрация учун келтирилган бўлиб, уларни яқуний ва тугал рўйхат деб қараш керак эмас. Бу мисоллар амалдаги тартибга солиш хужжатларида баён этилган талаблар доирасидан чиқадиган янги кутилмаларни яратиш мақсадини кўзламайди.

Ишлаб чиқариш ва тартибга солиш жараёнларига мисоллар (II Иловага қаранг):

- Сифатни бошқариш.

Ишлаб чиқариш жараёнлари мисоллари (II Иловага қаранг):

- Ишлаб чиқариш (препаратлар ва жараёнлар);
- Бинолар, асбоб-ускуналар, ёрдамчи тизимлар;
- Материалларни бошқариш;
- Ишлаб чиқариш;
- Лаборатория нazorati ва барқарорликни синаш;
- Ўраб-жойлаш ва ёрликлаш;

Назоратчи органлар ҳатти-ҳаракатларидан намуналар (II Иловага қаранг):

- Рўйхатга олиш аризаларни кўриб чиқиш ва инспекция қилиш.

Назорат органлари қарорлари бундан буён ҳам минтақавий миқёсда қабул қилинса-да, хатарларни бошқариш тамойилларини умумий тушуниш ва қўллаш ўзаро ишончга таъсир қилиши ва нazorat органлари ўртасида битта ахборот асосида мувофиқлашган қарорларнинг қабул қилинишига кўмаклашиши мумкин. Бу ҳамкорлик сифат учун бошқариш амалиётини яқинлаштирувчи ва қўллаб-қувватловчи сиёсат ва қўлланмаларни ишлаб чиқиш масаласида муҳим бўлиши мумкин.

8.5 Таърифлар

Хавф-хатар таҳлили

Аниқланган хавфлар билан боғлиқ хавф-хатар даражасини аниқлаш.

Зарар

Соғлиқ учун зарар, шу жумладан сифатсиз маҳсулот ёки препарат йўқлиги натижасида етказилиши мумкин бўлган зарар.

Аниқланиш

Хавф мавжудлиги ёки борлигини аниқлаш имконияти.

Маҳсулотнинг яшаш даври

Маҳсулотнинг барча яшаш фазалари, дастлабки ишлаб чиқиш, ишлаб чиқариш ва уни сотишдан бошлаб, уни ишлаб чиқаришни ва ундан фойдаланишни тўхтатишгача бўлган давр.

Манфаатдор томон

Хавф-хатар таъсир қилишига, уни таъсири остига тушишга мойил ёки ўзини хатар таъсирига тушган деб ҳисоблайдиган шахс, гуруҳ ёки ташкилот. Қарор қабул қиладиган шахслар ҳам манфаатдор томон бўлиши мумкин. Мазкур қўлланма мақсадлари учун энг муҳим манфаатдор томонлар куйидагилар ҳисобланади: бемор, соғлиқни сақлаш ходими, назорат органи ва саноат.

Хавф-хатар тўғрисидаги хулоса

Хатар аҳамиятини аниқлаш учун миқдорий ёки сифат шкаласидан фойдаланган ҳолда берилган хатар мезонлари билан тахминан баҳоланган хатарни қиёслаш.

Хавф-хатарни идентификатлаштириш

Кўриб чиқиладиган хатар ёки муаммони таърифлашга алоқадор зарарнинг потенциал манбаларини аниқлаш учун маълумотдан тизимли тарзда фойдаланиш.

Хавф-хатар ҳақида ахборот бериш

Қарор қабул қилувчи шахс ва бошқа манфаатдор томонлар ўртасида хатар ва хатарларни бошқариш тўғрисидаги ахборот алмашиш ва узатиш.

Сифат

Махсулот, тизим ёки жараённинг ажралмас хусусиятлари мажмуи талабларга жавоб берадиган тизим (дори субстанциялари ва препаратларига нисбатан “сифат” атамаси таърифи - ICH Q6A ҳужжатида қаранг).

Хатарни назорат қилиш

Хатарларни бошқариш қарорини бажариш бўйича ҳаракатлар (ИСО/МЭК 73 қўлланмаси).

Қарор қабул қилувчи шахс (лар)

Сифат учун хатарларни бошқариш бўйича тегишли ва ўз вақтида қарор қабул қилиш ваколатлари билан таъминланган ваколатли шахс (шахслар).

Хавф

Зарарнинг потенциал манбаси (ИСО/МЭК** 51 қўлланмаси)

Хатарларни бошқариш

Хатарларни бошқариш жараёни доирасидаги хатарларга нисбатан қарор қабул қилишни қўллаб-қувватлаш учун ахборотни ташкил этишнинг тизимли жараёни. Хавф-хатарларни аниқлаш, ушбу хавфлар таъсири билан боғлиқ хатарлар ҳақидаги таҳлил ва хулосалардан иборат.

Хатарларни қайта кўриб чиқиш

Хатарларга оид янги билим ва тажрибаларни ҳисобга олиб хатарларни бошқариш жараёни натижаларини қайта кўриб чиқиш ёки мониторинг қилиш (мумкин бўлган жойларда).

Хатарни қабул қилиш

Хатарни қабул қилиш қарори (ИСО/МЭК 73 қўлланмаси).

Хавф-хатар

Зарар етказиш эҳтимоли ва ушбу зарар оғирлиги комбинацияси (ИСО/МЭК 51 қўлланмаси).

Сифат тизими

Сифат сиёсатини амалга оширувчи ва сифат борасидаги мақсадларга эришишни таъминловчи тизимнинг барча жабҳалари йиғиндиси.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N:ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Хатарни пасайтириш

Зарар етказиш хавфи ва ушбу зарар оғирлигини пасайтириш учун қабул қилинган ҳаракатлар.

Тенденция

Ўзгарувчи параметрлар ўзгариши йўналиши ёки тезлигига мансуб статистик термин.

Талаблар

Беморлар ёки уларнинг ўрнини босувчиларнинг (масалан, соғлиқни сақлаш мутахассислари, ваколатли тартибга солиш органлари ходимлари, конун чиқарувчилар) олдиндан айтилган ёки кўзда тутилган эҳтиёжлари ва кутишлари. Бу ҳужжатда “талаблар” ибораси нафақат меъёрий, қонунчилик ёки бошқариш органлари талабларига, балки юқорида келтирилган эҳтиёжлар ва кутишларга ҳам таалукли.

Оғирлик

Хатарнинг бўлиши мумкин бўлган оқибатлари ўлчови.

Хатарларни бошқариш

Сифат бошқаруви, хатарларни баҳолаш ва назорат қилиш масалаларини ечиш жараёнлари ва усуллари, хатарлар ва уларни кўриб чиқиш ҳақидаги ахборот алмашиш сиёсатини систематик равишда қўллаш.

Сифат учун ҳавф-хатарларни бошқариш

Дори воситасининг бутун яшаш даври мобайнида дори воситаси сифати учун хатарларни баҳолаш, назорат қилиш, ахборот алмашиш ва қайта кўриб чиқишни систематик жараёни.

** Изох: ХЭҲ – Халқаро электротехник ҳайъат (электр асбоб-ускуналарга оид ИСО муқобили).

I Илова: хатарларни бошқариш усуллари ва йўллари

Ушбу илованинг мақсади сифат учун хатарларни бошқаришда саноат ва ваколатли тартибга солиш органлари томонидан қўлланилиши мумкин бўлган айрим бирламчи усуллари умумий таърифи ва уларга ҳаволаларни тақдим этишдан иборат. Ҳаволалар хатарни бошқариш усуллари ҳақида нисбатан тўлиқ билим олишга ёрдам беради. Бу якуний рўйхат эмас. Таъкидлаш жоизки, сифат учун хатарларни бошқариш жараёнларида қўлланадиган ҳар қандай вазиятга мос келадиган битта усул ёки усулларлар мажмуи йўқ.

I.1. Хатарларни бошқаришни енгиллаштирувчи базавий усуллар

Қуйида маълумотларни ташкил этиш ва қарор қабул қилишни осонлаштириш йўли билан хатарларни бошқаришни структуралаштириш учун одатда қўлланиладиган оддий усулларнинг айримлари келтирилган:

- Тармоқ жадваллари
- Назорат варақлари
- Жараён хариталари
- Сабаб ва оқибат диаграммалари (шунингдек Ишикава диаграммалари (Ishikawa diagram) ёки балиқ скелети деб юритиладиган диаграммалар)

I. 2. Рад этишлар турлари ва оқибатлари таҳлили (FMEA)

FMEA (МЭК 60812 га қаранг) жараённинг потенциал рад этишлари турлари ва уларнинг натижаларига ва ёки маҳсулотнинг эҳтимолий хусусиятларига таъсирини баҳолаш имконини беради. Рад этиш тури аниқланганидан сўнг потенциал рад этишларни

STANDARTLASHTRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

204

MUVOFIQLASHTIRISH
DINCHUQUMCSI

йўқ қилиш, камайтириш ёки назорат қилиш учун хатарларни камайтиришни қўллаш мумкин. FMEA маҳсулот ва жараёни тушунишга асосланган. FMEA мураккаб жараёнлар таҳлилини услубий жиҳатдан бошқариладиган қадамларга ажратади. Бу рад этишнинг муҳим механизми бўлиб, бу рад этишларга сабаб бўлган омиллар ва рад этишнинг эҳтимолий оқибатларини умумлаштиришнинг кучли инструментиدير.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

FMEA хатарларнинг нисбий аҳамиятини аниқлаш ва хатарларни назорат қилиш бўйича ҳатти-ҳаракатлар самарадорлиги мониторинги учун қўлланилади.

FMEA асбоб-ускуналар ва ишлаб чиқариш худудларига нисбатан қўлланилиши, технологик жараёнлар ва уларнинг маҳсулот ёки жараёнга бўлган таъсирини таҳлил қилиш учун қўлланилиши мумкин. Бу услуб система ичидаги уни заифлаштирадиган элементлар/операцияларни идентификация қилади. FMEA натижаси режалаштириш ёки бўлгуси таҳлил учун, ёхуд ресурсларни ажратиш ҳақида қарор қабул қилиш учун асос сифатида қўлланилиши мумкин.

I.3. Рад этишлар тури, оқибатлари ва кескинлиги таҳлили (FMESA)

FMEA кенгайтирилиши ва оқибатлар оғирлиги тадқиқотлари, уларнинг пайдо бўлиш эҳтимоли ва уларни аниқлаш имкониятини ўз ичига олиши мумкин. Бу ҳолда у рад этишлар тури, оқибатлари ва кескинлиги таҳлиliga айланади (FMESA; МЭК 60812 ёки ГОСТ 27.310-95га қаранг). Бундай таҳлилни ўтказиш учун маҳсулот ёки жараён спецификациясини тасдиқлаш керак. FMESA қўшимча превентив ҳатти-ҳаракатлар хатарларни минималлаштириши мумкин бўлган жойларни аниқлаши мумкин.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

Фармацевтика соҳасида FMESAnи асосан ишлаб чиқариш жараёни билан боғлиқ рад этишлар ва хатарларга нисбатан қўллаш лозим. Аммо бу усулни қўллаш мазкур соҳа билан чекланмаган. FMESA натижаси нисбий хатар асосида рад этишлар турларини таснифлаш учун ишлатиладиган ҳар бир рад этиш тури учун нисбий “балли баҳо” ҳисобланади.

I.4 Хатолар дарахти таҳлили (FTA)

FTA усули (МЭК 61025 га қаранг) маҳсулот ёки жараён функционаллигини рад этишга имкон берадиган ёндашувни намоиш этади. Бу усул рад этишлар тизими (ёки тизимчалари)ни бирин-кетин баҳолайди, аммо сабаб занжирларини аниқлаб, хатоларнинг кўплаб сабабларини бирлаштириши мумкин. Натижалар хато турлари дарахти кўринишида график шаклда намоиш этилади. Дарахтнинг ҳар бир сатҳида мантикий операторлар ёрдамида хато турлари комбинацияси таърифланиши мумкин (И, ИЛИ, ва ҳ.к.). FTA сабаб омилларини аниқлайдиган экспертларнинг жараёни тушунишга таянади.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

Рад этишларнинг асл сабабларини аниқлаш учун мана шу усулдан фойдаланиш мумкин. FTA даъво ва чекинишларнинг асл сабабини тушуниш ва режалаштирилган яхшиланишлар муаммони тўла бартараф этиши ва бошқа муаммоларни келтириб чиқармаслигини кафолатлаши учун қўлланилиши мумкин (яъни битта муаммони ҳал этиш давомида бошқа турли муаммолар келиб чиқмаслиги). Хатолар дарахтини таҳлил қилиш – кўплаб омилларнинг қандайдир аниқ бир муаммога таъсир қилишини баҳолашнинг самарали усули. FTA натижалари рад этишлар турларини визуаллаштиришни ўз ичига

олади. У ҳам хатарни баҳолаш, ҳам мониторинг дастурларини ишлаб чиқишда қўлланилади.

1.5. Хавф таҳлили ва критик назорат нуқталари (НАССР)

НАССР - маҳсулот сифати, ишончилиги ва хавфсизлигини таъминлаш учун систематик, превентив, профилактик усул (БССТнинг техник маърузалари сериясига қаранг, № 908, 2003, 7-Илова). Хатарни таҳлил қилиш, баҳолаш, хатар ёки унинг маҳсулот концепцияси, ишлаб чиқариш ва қўллашга оид номаъқул оқибатларнинг олдини олиш ва назорат қилиш учун техник ва илмий тамойилларни қўлайдиган структурлашган ёндашув. НАССР қуйидаги еттита босқичдан иборат:

- (1) Жараённинг ҳар бир босқичи учун хавф таҳлили ва олдини олиш чораларини аниқлаш;
- (2) Критик назорат нуқталарини аниқлаш;
- (3) Критик чегараларни аниқлаш;
- (4) Критик назорат нуқталари мониторинги тизимини яратиш;
- (5) Мониторинг, критик назорат нуқталари назорат ҳолатида эмаслигини кўрсатса, бажариш лозим бўлган тўғирлаш ҳаракатларини аниқлаш;
- (6) НАССР тизими самарали ишлаётганлигини верификация қилувчи тизим;
- (7) Хужжатларни сақлаш тизимини яратиш.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

НАССР физик, кимёвий ёки биологик хавфлар (шу жумладан, микробиологик ифлосланиш) билан боғлиқ хатарларни аниқлаш ва бошқариш учун қўлланилиши мумкин. НАССР маҳсулот ва жараённи тушуниш критик назорат нуқталарини аниқлаш учун етарли бўлган ҳолатларда фойдалироқ. НАССР таҳлили натижаси критик нуқталар мониторингини нафақат ишлаб чиқариш жараёнида, балки ҳаёт даврининг бошқа фазаларида ҳам соддалаштирувчи хатарларни бошқариш усули бўлади.

1.6. Хавф ва ишга туширишга яроқлилигини таҳлил қилиш (HAZOP)

HAZOP (МЭК 61882га қаранг) хатарлар лойиҳадан ёки белгиланган ҳатти-ҳаракатлардан четланиш оқибатида келиб чиқишини тахмин қиладиган назарияга асосланади. Бу “калитли сўзлар”ни қўллаган ҳолда хавфни аниқлаш учун систематик “ақлий хужум” услубидир. «Калит сўзлар» (масалан, «йўқ», «кўпроқ», «-дан фарқли», «қисм» ва ҳ.к.) аҳамиятли параметрлар (масалан, ифлосланиш, ҳарорат) учун қўлланилиб, нормал қўллаш ёки лойиҳага асос қилинган режалардан потенциал четланишларни аниқлаш учун қўлланилади. Кўпинча жараён ёки маҳсулот лойиҳаси ва унинг қўлланишига оид билимларга эга шахслар гуруҳи иши қўлланади.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

HAZOP ишлаб чиқариш жараёнлари, шу жумладан, шартнома асосидаги ишлаб чиқариш ва технологик жараёнларни ишлаб чиқиш учун, шунингдек, ёрдамчи компонентларни ишлаб чиқарувчилар, фаол фармацевтик ФФИ-субстанциялар ва дори воситалар учун асбоб-ускуна ва техник воситалар учун қўлланилиши мумкин. Ушбу усул, шунингдек, жараёнлар хавфсизлигини баҳолаш учун фармацевтик саноатда қўлланилади. НАССРга муқобил равишда, HAZOP таҳлил натижаси хатарларни бошқариш учун критик ҳаракатлар рўйхатидан иборат. Бу ишлаб чиқариш жараёнидаги критик нуқталарнинг тартибга солиш мониторинги учун хизмат қилади.

1.7 Хавфнинг дастлабки таҳлили (PHA)

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI 206
MUVOFIQLASHTIRISH

РНА келажакда бўлиши мумкин бўлган хавф, зарар етказиши мумкин бўлган хавфли вазият ва ҳолатарни аниқлаш, шунингдек мазкур иш, ишлаб чиқариш майдончаси, маҳсулот ёки тизимда уларнинг пайдо бўлиши мумкинлигини баҳолаш учун орттирилган тажриба ёки рад этиш хавфини билиш борасидаги билимларга асосланган таҳлил методидан иборат. Метод қуйидагилардан иборат: 1) хатарли вазият пайдо бўлиши мумкинлигини аниқлаш, 2) соғлиққа вақтинчалик зарарли таъсири миқёсини миқдорий баҳолаш, 3) “оғирлилик” ва “эҳтимоллик” омиллари комбинациясини қўллаган ҳолда хавфнинг нисбий таснифи; 4) вазиятни тўғрилаш учун эҳтимолий чора-тадбирларни аниқлаш.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

РНА янада мукамалроқ жараёнларни қўллаш имконияти бўлмаган вазиятларда мавжуд тизимларни таҳлил қилиш ёки хавфларни таснифлаш учун қўлланилади. У маҳсулотлар, жараёнлар, ташкилот лойиҳалари учун, шунингдек, маҳсулотнинг умумий кўриниши, маҳсулот синфлари, ва ниҳоят аниқ бирор маҳсулот учун хавф турларини баҳолаш учун қўлланилиши мумкин. РНА кўпроқ лойиҳа қисмлари ёки жараёнлар бўйича ҳали ахборот етарли бўлмаганда, лойиҳани ишлаб чиқишнинг илк босқичида қўлланади. Одатга кўра, РНАда аниқланган хатарлар мазкур бўлимда кўрсатилган, хатарларни бошқаришнинг бошқа усуллари билан баҳоланади.

1.8. Хатарларни таснифлаш ва ажратиш

Хатарларни поғоналар бўйича тоифалаш ва ажратиш – хатарларни қиёслаш ва поғоналаш инструментиدير. Мураккаб тизимлар хатарларини поғоналаш ҳар бир хатар учун турли кўплаб миқдорий ва сифатий омилларни баҳолашни талаб этади. Бу усул кўриб чиқиладиган асосий хатарни, хатар билан боғлиқ омилларни тушуниш учун зарур бўлган кўплаб бўлақларга ажратади. Бу омиллар хатарларнинг ягона нисбий балли баҳолаш тизимига бирлашиб, унинг ёрдамида хатарларни поғоналашга эришилади. “Жиддийлик” кўрсаткичлари ёки хатар миқёси чегаралари шаклидаги ажратишлар бошқарув ёки сиёсат мақсадларида шкалани ўрнатиш ёки хатарларни поғоналар бўйича тоифалашдан фойдаланиш учун қўлланилиши мумкин.

Эҳтимолий қўллаш соҳаси

Хатарларни тоифалаш ва ажратишдан ишлаб чиқариш ҳудудларини ваколатли тартибга солиш органлари ёки саноат томонидан инспекция/аудит қилишда устувор жиҳатларни аниқлашда фойдаланилади. Хатарларни тоифалаш усуллари бошқарилиши лозим бўлган хатар ва оқибатлар мажмуи фарқланиб, битта усулдан фойдаланганда қиёслаш учун мураккаб бўлган вазиятларда айниқса фойдалидир. Хатарларни тоифалаш раҳбариятга битта ташкилот тизими ичида ҳам сифат, ҳам миқдорий асосда хатарларни баҳолаш лозим бўлган ҳолатларда фойдалидир.

1.9. Қўллаб-қувватловчи статистик усуллар

Статистик инструментлар сифат учун хатарларни бошқаришни қўллаб-қувватлаши ва соддалаштириши мумкин. Улар маълумотларни самарали бошқариш, маълумотлар мажмуи аҳамиятини аниқлаш ва ишончлироқ қарорларни қабул қилишни осонлаштириши мумкин. Қуйида одатда фармацевтик саноатда қўлланиладиган айрим энг муҳим статистик усуллар санаб ўтилган:

- назорат хариталари, масалан:
- қабул назорати хариталари (ИСО 7966 қаранг);

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUYOFIQLASHTIRISH 207
BOSHQARMASI**

- ўртача арифметик қиймат ва оғохлантирувчи чегарали назорат хариталари (ИСО 7873га қаранг);

- жамғарилган йиғинди харитаси (ИСО 7871га қаранг);

- Шухарт назорат хариталари (ИСО 8258 га қаранг);

- ўлчанган ўзгарувчан ўртача қиймат.

- тажрибани режалаштириш (DOE);
- Гистограммалар;
- Парето диаграммалари;
- жараён имкониятлари таҳлили.

II Илова: Сифат учун хатарларни бошқаришни қўллашнинг потенциал имкониятлари

Мазкур илова ишлаб чиқарувчи ва ваколатли тартибга солиш органлари томонидан сифат учун хатарларни бошқариш тамойиллари ва усулларидан фойдаланиш имкониятини белгилайди. Аммо хатарларни бошқаришнинг аниқ бир усулини танлаш ўзига хос далиллар ва вазиятларга боғлиқ.

Қуйидаги мисоллар иллюстрация сифатида келтирилган бўлиб, сифат учун хатарларни бошқаришни қўллаш имкониятини таклиф этиши мумкин, холос. Мазкур илова мавжуд тартибга солиш талабларидан ташқари янги кутилмаларни яратишга қаратилмаган.

II.1. Сифат учун хатарларни бошқариш сифатни интеграцияли бошқарувнинг қисмидир

Хужжатлар

Тартибга солиш талаблари ва кутилмаларининг ҳосил бўлган интерпретацияларини кўриб чиқиш учун.

СОП, қўлланмалар ва ҳ.к. заруратини аниқлаш ва/ёки мазмунини ишлаб чиқиш учун.

Таълим ва ўқитиш

Маълумоти, иш тажрибаси ва ходимлар кўникмалари, шунингдек олдинги таълим олишни (масалан, унинг самарадорлиги) мунтазам баҳолаш асосида бошланғич ва/ёки вақти-вақти билан амалга ошириладиган ўқитишнинг мақсадга мувофиқлигини аниқлаш учун.

Жараёнларни ишончли ва маҳсулот сифатига зарарли таъсирсиз бажариш имконини берадиган ходимларнинг маълумоти, иш тажрибаси, малакаси ва жисмоний имкониятларини аниқлаш учун.

Сифат нуқсонлари

Тахмин этилаётган сифат нуқсонига бўлган таъсир, даъво, тенденциялар, четланишлар, спецификациядан четланиш натижаси ва ҳ.к.ларни аниқлаш, баҳолаш ва хабар бериш учун асос келтириш.

Ваколатли тартибга солиш органлари билан ҳамкорликда маҳсулотнинг жиддий нуқсонларига оид хавф-хатарлар ва зарурий чора-тадбирларни белгилаш ҳақида ахборот беришни осонлаштириш учун (масалан, қайтариб олиш).

Аудитлар ўтказиш/инспекция қилиш

Қуйидаги омилларни ҳисобга олган ҳолда ҳам ташқи, ҳам ички аудит муддатлари ва ҳажмини белгилаш учун:

- Мавжуд қонунчилик талаблари

- Талабларга мос келишнинг умумий аҳволи ва компания ёки ҳудуд тарихи
- Сифат учун хатарларни бошқариш бўйича компания фаолияти ишончилиги
- Ишлаб чиқариш ҳудуди мураккаблиги
- Технологик жараён мураккаблиги
- Маҳсулот мураккаблиги ва унинг даволовчи аҳамияти
- Сифат нуқсонлари миқдори ва аҳамияти (масалан, қайтариб олиш)
- Аввалги аудит/инспекциялар натижалари;
- Иншоот, ускуналар, жараёнларга оид муҳим ўзгаришлар
- Ходимлар
- Препаратни ишлаб чиқариш тажрибаси (масалан, серия сони, ҳажми, ишлаб чиқариш муддатлари)
- Давлат назорат лабораториялардаги таҳлиллар натижалари.

Вақти-вақти билан кўздан кечириш

Маҳсулот сифатини кўздан кечириш доирасида маълумотлар тенденциясини таҳлил қилиш натижаларини танлаш, баҳолаш ва интерпретация қилиш учун.

Мониторинг маълумотларини интерпретация қилиш учун (масалан, намуналарни танлаб олиш усулини ўзгартириш ёки ревалидация заруратини баҳолашни қўллаб-қувватлаш учун).

Ўзгаришларни бошқариш / ўзгаришларни назорат қилиш

Фармацевтик ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш жараёнида тўпланган билимлар ва маълумотлар асосида ўзгаришларни бошқариш учун.

Тайёр маҳсулотни харид қилиш осонлигига бўлган таъсирларни баҳолаш учун.

Ишлаб чиқариш хоналари, қурилмалар, материаллар, технологик жараён ёки техник ўзгартиришларни маҳсулот сифатига бўлган таъсирини баҳолаш учун.

Ўзгартиришни бажаришгача бўлган чора-тадбирлар, масалан, қўшимча синовлар, (ре)квалификация, (ре)валидация, тартибга солувчи ваколатли органлари билан мувофиқлаштириш заруратини аниқлаш учун.

Узлуксиз яхшилаш

Маҳсулотнинг яшаш даври давомида жараёнларни узлуксиз яхшилашни осонлаштириш учун.

II.2. Сифат учун хатарларни бошқаришни ваколатли тартибга солиш жараёнларининг қисми сифатида

Рўйхатга олиш аризаларини инспекциялаш ва қайта кўриб чиқиш

Ресурсларни тақсимлашга кўмаклашиш, шу жумладан, инспекцияларни режалаштириш, муддатлари ва интенсивлиги учун (II.1 Илованинг “Аудитларни ўтказиш” бўлимига қаранг).

Масалан, сифатдаги камчиликларни, потенциал қайтариб олишлар, инспекциялаш натижалари аҳамиятини баҳолаш учун.

Инспекциядан кейинги ваколатли тартибга солиш органларининг назоратини мақсадга мувофиқлигини ва унинг турини аниқлаш учун.

Ишлаб чиқарувчилар томонидан кўриб чиқилиш учун тақдим этилган ахборот, шу жумладан, фармацевтик ишланмаларга оид ахборотни баҳолаш учун.

Рўйхатга олиш шартларига таклиф этилаётган ўзгаришларнинг таъсирини баҳолаш учун.

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Аниқланган хавф-хатар ҳақидаги ахборот рўйхатга олиш ҳужжатларини кўриб чиқадиган экспертлар ва инспекторларга назорат қилиш усуллари тушунишни яхшилаш учун (масалан, параметрлар бўйича ишлаб чиқариш, жараёнларни таҳлил қилиш технологияси (РАТ) етказилиши керак).

II.3 Сифат учун хатарларни бошқариш фармацевтик ишлаб чиқиш қисми сифатида

Маҳсулотнинг режалаштирилган самарадорлигини босқичма-босқич таъминлаш учун юқори сифатли маҳсулот ва унга мос технологик жараённи лойиҳалаштириш учун (ICH Q8га қаранг).

Материал (масалан, гранулометриқ таркиб, намлик миқдори, сочилувчанлик тавсифи) унинг хоссалари, жараён турлари ва жараён параметрлари тўғрисидаги билимларни кенгайтириш учун.

Фаол фармацевтик субстанциялар (ФФИ), ёрдамчи моддалар ёки қадоклаш материаллари учун хом ашёнинг критик хоссалари, эритувчилар ва хом ашёни баҳолаш учун.

Тегишли спецификацияларни тузиш, жараённинг критик параметрларини аниқлаш, ишлаб чиқариш назоратини белгилаш учун (масалан, фармацевтик ишлаб чиқиш жараёнида олинган кўрсаткичларнинг клиник аҳамияти ва ишлаб чиқариш жараёнида уларни назорат қилиш имкониятига оид ахборотни қўллаган ҳолда).

Сифат кўрсаткичлари ўзарувчанлигини камайтириш учун:

- маҳсулот ва материал нуқсонлари миқдорини камайтириш;
- ишлаб чиқариш нуқсонлари миқдорини камайтириш.

Масштаблаштириш ва технологияларни алмаштиришга таълуқли кўшимча тадқиқотлар (масалан, биомуқобиллик, барқарорлик) заруратини баҳолаш учун.

“Ишлаб чиқиш майдони” концепциясидан фойдаланиш учун (ICH Q8 га қаранг).

II.4 Худудлар, тизимлар ва ускуналар сифати учун хавф-хатарларни бошқариш

Худудлар/ асбоб ускуналарни лойиҳалаштириш

Био ва худудларни лойиҳалаштиришда тегишли зоналарни аниқлаш учун, масалан:

- хом ашё ва ходимлар йўналиши;
- ифлосланишни минималлаштириш;
- паразит/зараркунандалар билан кураш чоралари;
- адашиб кетишнинг олдини олиш;
- очик ёки ёпиқ ускуна;
- тоза хоналар ёки изоляцияланган технологиялар;
- Ажратилган ёки алоҳида-алоҳида худудлар ва ускуналар.

Маҳсулот билан алоқада бўладиган асбоб-ускуна ва идишлар учун мос материалларни аниқлаш учун (масалан, зангламас пўлат синфини, мойлаш маҳсулотларини танлаш).

Зарур муҳандислик тизимларини лойиҳалаштириш учун (масалан, пар, газлар, энергия таъминоти, сиқилган ҳаво, иситиш, вентиляция ва кондиционерлаш, сув).

Асбоб-ускуналарга техник хизмат кўрсатиш учун кераклик турларнинг аниқлаш учун (масалан, зарурий эҳтиёт қисмлари рўйхати).

Ишлаб чиқаришда гигиена масалалари

UZSTANDART AGENSIYASI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Маҳсулотни атроф-муҳитнинг зарарли таъсири, шу жумладан, кимёвий, микробиологик ва физик таъсиридан ҳимоя қилиш учун (масалан, керакли технологик кийим ва кийим алмаштириш тартиби, гигиена масалалари).

Атроф-муҳитни ишлаб чиқарилаётган маҳсулотнинг эҳтимолий зарарли таъсиридан ҳимоя қилиш учун (масалан, ходимлар, бир-бирини ифлослантириш эҳтимоли).

Иншоот, ускуна, тизимлар таснифи

Иншоотлар, ишлаб чиқариш бинолари ва/ёки лаборатория жихозлари, шу жумладан, уларни калибровкаси бўйича квалификация ҳажмини аниқлаш учун.

Асбоб-ускуналарни тозалаш ва атроф-муҳит назорати

Йўриқнома бўйича мақсадга мувофиқ фойдаланишга асосланган хатти-ҳаракатлар ва қарорларни фарқлаш учун (масалан, бир ёки кўп мақсадли фойдаланиш, серияли/узлуксиз ишлаб чиқариш).

Тозалаш валидациясида мақбуллик мезонларини аниқлаш учун.

Калибровка / профилактик хизмат кўрсатиш

Зарурий калибровка ва профилактик хизмат кўрсатиш жадавалларини белгилаш учун.

Дастурий бошқариладиган компьютерлашган тизим ва ускуналар

Ускуна ва дастурий таъминот моделини (масалан, модулли, структур, рад этишга барқарор) танлаш учун.

Валидация ҳажмини аниқлаш учун, масалан:

- ишга туширишнинг хавф-хатар мезонларини идентификация қилиш;
- тизим талаблари ва конструкцияларини танлаш;
- кодларни текшириш;
- тест ўтказиш ҳажми ва усуллари;
- электрон ёзувлар ва элетрон имзолар ишончилиги.

II. 5 Сифат учун хатарларнинг бошқариш материаллар билан бошқаришнинг бир қисми сифатида

Таъминотчилар ва шартнома бўйича ишлаб чиқарувчиларни баҳолаш

Таъминотчилар ва шартнома бўйича ишлаб чиқарувчиларни ҳар томонлама баҳолашни таъминлаш учун (масалан, аудитлар, етказиб берувчилар билан сифат бўйича келишув).

Хом ашёлар

Хом ашёларни ўзгарувчанлиги билан боғлиқ сифат учун хавф-хатарлар эҳтимолини баҳолаш учун (масалан, сақлаш муддати, синтез йўли).

Хом ашёдан фойдаланиш

Карантинда бўлган материалларнинг яроқлилигини аниқлаш учун (масалан, кейинчалик қайта ишлаш мумкилигини аниқлаш учун).

Қайтарилган маҳсулотни қайта ишлаш, улардан фойдаланиш имкониятини аниқлаш.

Сақлаш, логистика ва реализация қилиш шартлари

Тегишли сақлаш шароитлари ва ташиш бўйича тадбирларининг мувофиқлигини баҳолаш учун (масалан, ҳарорат, намлик, транспорт қадоғи кўриниши).

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMISI

Сақлаш ва ташиш шартларини (масалан, Совуқ занжирини қўллаш) ва ICH нинг бошқа қўлланмалар талабларига риоя қилмасликнинг маҳсулот сифатига таъсирини аниқлаш учун.

Инфраструктурани қўллаб-қувватлаш учун (масалан, жўнатиш, ички сақлаш, хавфли материаллар ва назорат қилинадиган моддалар билан муомала қилиш, божхона тозалаш шартларини таъминлаш бўйича чора-тадбирлар).

Фармацевтик препаратларни харид қилиш осонлигини таъминлаш бўйича ахборотни тақдим этиш учун (масалан, етказиб бериш занжирида хатарларни таснифлаш).

II.6 Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш ишлаб чиқаришнинг қисми сифатида

Валидация

Верификация, квалификация ва валидация бўйича ишлар ҳажмини аниқлаш учун (масалан, аналитик усуллар, жараёнлар, асбоб-ускуналар, тозалаш усуллари).

Бўлғуси ҳаракатлар ҳажмини аниқлаш учун (масалан, намуналарни танлаб олиш, мониторинг ва ревалидация).

Валидацион тадқиқотлар режасини ишлаб чиқишни осонлаштириш мақсадида жараённинг критик ва нокритик босқичлари ўртасидаги фарқларни белгилаш учун.

Намуналарни танлаб олиш ва ишлаб чиқариш жараёнида назорат ўтказиш

Ишлаб чиқариш жараёнидаги муддатлари ва ҳажмини баҳолаш учун (масалан, ишончли назорат шароитида таҳлиллар миқдорини камайтиришни асослаш учун).

Параметрлар бўйича чиқариш ва реал вақт шароитида ишлаб чиқариш билан уйғунлашган ҳолда жараёнлар таҳлили (PAT) технологиясини қўллашни баҳолаш ва асослаш учун.

Ишлаб чиқаришни режалаштириш

Ишлаб чиқаришни режалаштириш заруратини аниқлаш учун (масалан, кампаниялар томонидан ажратилган ва ёндош технологик жараёнларни ўтказиш кетма-кетлиги).

II.7 Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш лаборатория назорати ва барқарорликни тадқиқ этишнинг бир қисми сифатида

Спецификациядан четланиш билан бўлган натижалар

Спецификациядан четланиш билан бўлган натижаларини тадқиқ этиш жараёнида потенциал сабаб ва тўғрилаш ҳаракатларини аниқлаш учун.

Такрорий назорат ўтказиш санаси ёки яроқлилик муддати

Сақлаш муддати тўғрилиги ва оралиқ маҳсулотлар, ёрдамчи моддалар ва хом ашёларни сақлаш ва таҳлил қилиш шартларининг оқилоналигини баҳолаш учун.

II.8 Сифат учун хавф-хатарларни бошқариш ўраб-жойлаш ва ёрлиқлашнинг қилиш қисми сифатида

Ўрам дизайни

Бирламчи жойлаб-ўралган маҳсулотни ҳимоя қилиш мақсадида иккиламчи ўрамни лойиҳалаштириш учун (масалан, маҳсулот ҳақийқийлигини, ёрлиқларнинг аниқлигини таъминлаш учун).

Ўраб-жойлаш-тиқинлаш тизимини танлаш

Ўраб-жойлаш-тиқинлаш тизимининг хавф-хатар параметрларини аниқлаш учун.

Ёрлиқлашни назорати

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Аралашиб кетиш эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда яратилган ёрликлар, шу жумладан, маҳсулот учун турли ёрликлар, битта ёрликнинг турли туркумларини назорат қилиш жараёнларини ишлаб чиқиш учун.

**Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

19- ИЛОВА
(мажбурий)

**ДОРИ МОДДАЛАРИ (“АНГРО” ФФИ-СУБСТАНЦИЯЛАР)НИ ИШЛАБ
ЧИҚАРИШГА ҚЎЙИЛАДИГАН ТАЛАБЛАР**

1 Тамойиллар

Дори воситалари ва тайёр дори воситалари (ТДВ) ни ишлаб чиқариш усуллари бир-биридан тубдан фарқ қилади, шунинг учун яхши ишлаб чиқариш амалиёти қоидалари, мазкур стандартга қатъий амал қилишнинг ҳар доим ҳам иложи бўлавермайди. 19-Иловада таъсир этувчи моддалар ва ишлаб чиқаришда қўлланиладиган усуллар, назорат воситалари ва турлари ФФИ-субстанцияларнинг ТДВ ишлаб чиқаришда улардан фойдаланиш лозим бўлган, талаб даражасидаги сифати ва тозалигини таъминлаши учун умумий кўринишда ишлаб чиқариш ташкилотлари рияз қилиши лозим бўлган қоидаларгина баён қилинган.

2 Умумий талаблар

2.1 “Ангро” дори воситалари, шунингдек ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқаришда ҳар томонлама назорат амалга оширилиши лозим, зеро усиз юқори сифатни таъминлашнинг имкони йўқ. Ҳомиладорликни, касалликнинг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш ёки организм ҳолати ва функциясини ўзгартириш учун мўлжалланган маҳсулот таркибида ишлатиш учун мўлжалланган ФФИ-субстанцияларни ишлаб чиқаришда тасодифий (тизимсиз) жараёнларга йўл қўйилмайди, зеро ушбу маҳсулотга инсонларнинг ҳаётини сақлаш, саломатлигини тиклаш ёки уни ушлаб туриш боғлиқ бўлиши мумкин.

2.2 Таъсир қилувчи моддаларни ишлаб чиқариш қоидалари куйида баён қилинган. Ишлаб чиқариш жараёнининг бошидан охирига қадар ўтказиладиган турли назорат синовлари билан биргаликда мана шу қоидаларга қатъий амал қилиш турли сериядаги дори воситалар бир хил ва юқори сифатли бўлишига имкон беради.

2.3 Сифатсиз маҳсулот чиқариш ва қоидабузарликларни олдини олиш мақсадида ишлаб чиқариш жараёнлари, назорат усулларига қатъий амал қилиш ва маҳсулот сифати учун масъулият ишлаб чиқарувчи корхона зиммасида бўлиши керак. Хом ашёни ишлатиш ва/ёки технологик жараён параметрлари дори моддалари сифати учун, уни критик даражага етказадиган босқич (жараён)дан бошлаб, ташкилот ишлаб чиқаришни яхши ишлаб чиқариш амалиёти GMP қоидаларга мувофиқ ҳолда амалга ошириши лозим. Мазкур босқич (жараён) ҳар бир аниқ ҳолат учун белгиланиши ва белгиланган тартибда ваколатли давлат органлари ва ишлаб чиқарувчи ташкилот томонидан тасдиқланиши лозим.

2.4 Зарурат бўлганда, 19-Иловада баён қилинган GMP қоидалари ишлаб чиқариладиган дори моддалар сифатининг меъёрий ҳужжатлар (спецификация)га мувофиқлиги шarti билан, уларнинг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда аниқ ишлаб чиқариш ҳолатларига мослаштирилиши мумкин. Дори моддаларини ишлаб чиқаришга оид GMP қоидалари ўраб-жойлаш ва тамғалаш босқичларини ўз ичига олган ишлаб чиқариш жараёнларига таъаллуқли бўлиши лозим.

2.5 Дори моддалар бир неча ташкилотлар билан биргаликда ишлаб чиқарилса (шу жумладан, ўраб-жойлаш ва тамғалаш босқичлари), битта ташкилотда жойлаб-ўралган, тамғаланган тайёр маҳсулот бошқа ташкилотда бошқа мақсадларда фойдаланиш учун

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

қайта жойлаб-ўралиб, тамғаланиши мумкин. Технологик жараённинг бу қисми GMP қоидаларига мувофиқ амалга оширилиши лозим.

2.6 19-Иловада баён қилинган қоидалар ТДВ чиқариш учун дори воситаларни ишлаб чиқаришга таълуқли бўлиши лозим.

3 Ходимларга бўлган талаблар

3.1 Ҳар бир ташкилот дори воситаларини ишлаб чиқариш ва сифатини назорат қилиш учун зарур малакаси ва ваколати бор ходимларга эга бўлиши лозим. Бажараётган ишига оид тегишли маълумот, техник билим ва амалий тажрибага эга ходимлар штати бўлиши талаб этилади.

3.2 Ташкилот чизма тариқасида тақдим этилган ташкилий тузилмага эга бўлиши керак. Ҳар бир ходимнинг масъулият соҳаси лавозим йўриқномаларида акс эттирилиши лозим. Ходимларни шундай жойлаштириш керакки, бир томондан ишлаб чиқариш жараёнида айрим ходимларнинг мажбурият ва ваколатлари бир-бирига ўхшаб қолмаслигига, иккинчи томондан эса хизмат кўрсатилиши расман кўзда тутилмаган иш ўринларининг мавжуд бўлишига йўл қўйилмаслиги керак. Ҳар қандай ходим томонидан ўз мажбуриятларини яхши бажармаслик ва шунинг оқибатида келиб чиқадиган сифат йўқотилиши хавфини олдини олиш мақсадида, унга юклатилган жавобгарликлар ҳаддан ортиқ бўлмаслиги керак.

3.3 Барча ходимлар олдиларида турган вазифаларни ўзларича юклатилган мажбуриятларга мувофиқ бажаришлари учун тегишли билим олган бўлишлари лозим.

3.4 Ташкилотда инфекция касаллиги бор, тананинг очиқ қисмларида яралари бўлган бирорта ходим дори воситалари билан бевосита алоқа бўлиши мумкин бўлган ишлаб чиқаришнинг бирор босқичига ишга қўйилмаслигини кафолатловчи чоратadbирлар қўлланилиши лозим.

4 Хоналарга бўлган талаблар

4.1 Хоналар, шу жумладан, очиқ резервуарли ҳудудлар, тегишли конструкцияларга эга бўлиши лозим. Хоналар ишлаб чиқариш жараёнлари учун мос атроф-муҳитни таъминлаб, уларга оқилона мослашган бўлиши, шунингдек, ўз вазифасига мос келадиган ўлчамларига эга бўлиши лозим. Хоналар конструкцияси дори моддаларининг аралашиб кетиши ёки контаминацияси учун шароит пайдо бўлмаслигини таъминлаши керак. Уларни режалаштириш ишлаб чиқариш жараёнининг босқичма-босқич боришини таъминлаши керак.

4.2 Масалан, стерил маҳсулотлар ва ФФИ-субстанциялар, айрим антибиотиклар, гормон ва цитостатикларни, алоҳида ишлаб чиқариш, ҳавони қайта ишлайдиган тўла изоляцияланган тизимларга эга алоҳида маҳсус лойиҳалаштирилган ёпиқ иншоотларда олиб борилиши лозим.

4.3 Меҳнат гигиенасини таъминлаш учун кийим алмаштириш, ювиниш, ҳожатхона, чекиш, овқатланиш ва ичимлик ичиш учун барча шароитлар кўзда тутилган бўлиши керак.

5 Асбоб-ускуналарга бўлган талаблар

5.1 Ишлаб чиқариш асбоб-ускуналари қуйидаги шартлар бажариладиган тарзда лойиҳалаштирилиши, конструкция қилиниши, жойлашиши ва хизмат кўрсатилиши лозим:

а) асбоб-ускуналар ўз вазифаларига мос бўлиши лозим;

б) асбоб-ускуналарни яхшилаб тозалаш ва хонани тартибга келтириш имконияти бўлиши лозим;

U'Z STANDART ASENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT N'ZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMISI

в) ишлаб чиқариш жараёнида маҳсулот ва идишларнинг (реакторлар, йиғиш идишлари ва ҳ.к.) контаминацияланишини минимум даражага тушиши ёки контаминацияланиш хавфи йўқ қилиниши лозим;

г) валидациядан ўтган технологик жараёнларнинг барча босқич ва жараёнларини бажариш самарадорлиги ва ишончилиги таъминланиши керак.

5.2 Технологик ускуна ва синовлар учун асбоб-ускуналар тоза ва керак бўлса, стерил бўлиши керак. У махсус ишлаб чиқариш йўриқномаларига мувофиқ идентификатлаштирилиши, ишлатилиши ва хизмат кўрсатилиши керак. Маҳсулотнинг бошқа турини ишлаб чиқаришдан олдин фойдаланилаётган қўп мақсадли ускуна яхшилаб тозаланиши, тозалиги эса назорат қилиниши лозим. Бу ишларни баённомалаштириш керак.

5.3 Зарурат туғилганда, мазкур ускунадан фойдаланишни кўзда тутувчи жараёнларни олиб бориш учун технологик ва синов асбоб-ускуналарининг яроқлилигини текшириш керак.

5.4 Зарур бўлганда, технологик жараёнларни назорат қилиш тизимлари бўлиши лозим. Тегшли усуллар билан ўлчаш, рўйхатга олиш ва назорат қилиш қурилмаларини мунтазам калибрлаш ва вақти-вақти билан текшириб туриш лозим. Бу ишларни баённомалаштириш лозим.

5.5 Носоз қурилмаларни дарҳол нуқсонли деб маркировка қилиш лозим. Шундан сўнг у таъмирланиб ёки ишлаб чиқариш биносидан чиқарилиши керак. Техник хизмат кўрсатиш ва қурилмани таъмирлашни баённомалаштириш керак.

6 Ишлаб чиқариш санитариясига бўлган талаблар

6.1 Ишлаб чиқариш санитарияси бўйича стандарт жараёнлар бўлиши лозим. Улар хоналарни тартибга солиш ва ускуна тозалаш бўйича валидациядан ўтган йўриқнома, сув сифатига бўлган талаблар, ишлаб чиқариш санитарияси йўриқномалари, соғлиқни сақлаш, шахсий гигиена ва ходимлар кийинишига оид йўриқномалар, шунингдек, чиқиндилар ва ишлатилмаган қолдиқларни чиқариб ташлаш усулларини ўз ичига олади. Бундай стандарт жараёнларини технологик регламентларда доим ҳавола этилиши лозим бўлган мустақил меъёрий хужжатлар сифатида ишлаб чиқилиши лозим. Агар ишлаб чиқариш санитарияси бўйича меъёрий хужжат бирор аниқ ишлаб чиқаришига тааллуқли бўлса, уни технологик регламент асосида тузиш лозим.

6.2 Санитария меъёрлари ва қоидаларига амал қилиш билан боғлиқ ишлар мунтазам равишда бажарилиши лозим. Ходимлар инструктажи ва қайта ўқитиш вақтида, бу ишларни бажариш тартибига алоҳида эътибор қаратиш лозим.

6.3 Ходимлар бажарилаётган ишлар характерида мувофиқ равишда технологик кийим ва индивидуал ҳимояни қўллаши лозим.

6.4 Ишлаб чиқариш хоналарида овқатланиш, чекиш ва гигиена қоидаларини бузиш тақиқланади.

7 Хужжатларга бўлган талаблар

7.1 Технологик регламентлар ва ишлаб чиқариш йўриқномаларига бўлган талаблар

7.1.1 Дори воситаларини ишлаб чиқариш технологик регламентлар ва ишлаб чиқариш йўриқномалари асосида амалга оширилиши лозим. Кимё ёки бошқа воситалар ишлаб чиқариш корхоналарида битта дори моддасини ишлаб чиқариш тиббиёт саноатида қабул қилинган соҳага оид меъёрий хужжатлар талабларига мос келадиган иккита

регламентни амал қилишига йўл қўйилади. Бунда 7.1.2 бандда кўрсатилган технологик жараён босқичдан бошлаб, регламент тиббий саноат маҳсулотлари учун белгиланган талабларга мос бўлиши шарт. 7.1.2 бандда кўрсатилган босқичга узатилган оралик маҳсулотга спецификация (масалан, МХ) бўлиши керак, уни белгиланган тартибда дори воситалари ишлаб чиқариш технологик регламенти билан бирга тасдиқлаш лозим. Технологик регламент маълум миқдордаги дори воситалари сериясини ишлаб чиқариш учун ишлаб чиқилиши керак.

7.1.2 Ишлаб чиқариш жараёни, технологик жараён, маҳсулотни сақлаш ва унинг сифатини назорат қилиш, шунингдек ишлаб чиқаришнинг барча босқичлари ва жараёнларини қамраб оладиган ишлаб чиқариш йўриқномалари ва стандарт жараёнлар билан ҳам регламентланиши керак. Агар ишлаб чиқариш йўриқномаси (стандарт жараён) фақат битта дори воситасини олиш технологик жараёни учун хос бўлса, у технологик регламент асосида тузилади; унда баён этилган ёрдамчи ишлар бир неча ФФИ-субстанцияларни ишлаб чиқаришга тааллуқли бўлса, ишлаб чиқариш йўриқномаси (стандарт жараён) алоҳида хужжат сифатида ишлаб чиқилади ва унга технологик регламентда ҳавола қилинади. Зарурат бўлганда, шунингдек, вақти-вақти билан жадвалга биноан технологик регламентлар ва ишлаб чиқариш йўриқномалари (стандарт жараёнлар) техника эришган ютуқларига мувофиқ бўлиши ва белгиланган тартибда қайта кўриб чиқилиши керак. Корхона стандарти мақомига эга хужжатлар камида бир йилда бир марта кўриб чиқилиши лозим.

7.1.3 Ишлаб чиқариш ва СНБ (Сифат назорати бўлими)да иш тажрибасига эга ваколатли шахслар корхоналарда ишлаб чиқариш йўриқномалари, стандарт жараёнлар ва технологик регламентларни расмийлаштириш ва тақсимлаш учун масъулдир. Бу хужжатлар белгиланган тартибда ишлаб чиқувчилар томонидан имзоланиши, ваколатли шахслар томонидан санаси кўрсатилиб, келишилиши ва тасдиқланиши керак.

7.1.4 Амал қилиш муддати ўтиб кетган регламентлар ишлаб чиқаришдан олиниб, керак бўлганда, қиёслаш ўтказиш учун архивга жойлаштирилиши керак. Технологик регламент, ишлаб чиқариш йўриқномалари ва стандарт жараёнлар нусхаларини тайёрлашда нусха кўчириш билан боғлиқ хатолар эҳтимолини истисно қилиш лозим.

7.1.5 Маълум вазиятларда, масалан, янги дори воситасини ишлаб чиқаришни бошлашда, дастлабки саноат серияларини ишлаб чиқарилгандан сўнг технологик регламентларга ўзгартириш киритиш зарурати пайдо бўлиши мумкин, бунда улар белгиланган тартибда келишилиши ва тасдиқланиши керак. Бу ўзгаришларни эътиборга олиб, технологик регламентни қайта ишлаб чиқилиши, меъёрий хужжатларни қайта кўриб чиқилиши ва жадвалига мувофиқ янги хужжат билан алмаштирилиши лозим.

7.2 Меъёрий хужжатларга бўлган талаблар

7.2.1 Ўзбекистон Республикаси корхоналари томонидан ишлаб чиқариладиган дори моддаларига меъёрий хужжатлар (ВФМ, ФМ, КФМ ва ҳ.к.) белгиланган тартибда тузилиши ва тасдиқланган бўлиши керак.

7.2.2 Агарда битта субстанцияга турли категория (масалан, ВФМ ва Соҳа стандарти, ФМ ва Давлат стандарти) ларга мансуб меъёрий хужжатлар бўлса, ишлаб чиқарувчи ташкилот тайёр дори воситаларини ишлаб чиқариш учун тасдиқлаш (сифат сертификат) беришда ВФМ ёки ФМ талабларига кўра аналитик (сифат сертификат)ни бериши лозим.

7.2.3 Тайёр дори воситаларини ишлаб чиқариш учун етказиб бериладиган ёрдамчи моддалар учун тасдиқланган ВФМ ёки ФМ бўлмаса Давлат стандарти ёки Техник шартлар бўйича етказиб беришга рухсат берилади.

7.3 Серия баённомаларига бўлган талаблар

7.3.1 Серия баённомасини оралик маҳсулот ва тайёр маҳсулот (дори воситаси)нинг ҳар бир сериясини ишлаб чиқариш пайтида тузилиши керак. У амалдаги регламент(лар), ишлаб чиқариш йўриқномалари ва стандарт жараёнларнинг тегишли бўлимларига асосланиши, шунингдек, қуйидаги маълумотларни қамраб олиши керак:

а) меъёрий хужжатга биноан маҳсулот номи, халқаро патентланмаган номи (зарурат бўлганда), маҳсулот олинган босқич рақами ва номи (оралик маҳсулот ҳолатида), олинган сериядаги маҳсулот миқдори ва серия рақами;

б) асосий технологик босқичларни ўтказишнинг бошланиши ва ишлаб чиқаришни тугатиш санаси ва вақти;

в) технологик жараён тўғрисидаги батафсил маълумотлар, шу жумладан, қўлланиладиган асосий ускуналарга ҳаволалар ва/ёки оралик, тайёр маҳсулот миқдорлари;

г) серия рақами ва/ёки ҳар бир хом ашё тури серияси аналитик паспорти, серия рақами, шунингдек, унинг амалда олинган миқдори;

д) ишлаб чиқариш жараёни назорат баённомалари ва олинган натижалар;

е) ишлаб чиқариш жараёнида регламент меъёрларидан бўлган ҳар қандай четланиш ва технологик регламентидан четланиш тўғрисидаги батафсил маълумотлар, бу четланишларга рухсат берган шахснинг фамилияси кўрсатилиб, имзо қўйилган маълумотнома. Белгиланган меъёрлардан ҳар қандай четланиш ёки унинг мос келмаслик сабаблари маҳсулот сифатига таъсири нуқтаи назаридан текширилиши лозим;

ж) барча регенерация қилинган маҳсулот рўйхати ва бунда қўлланилган регенерация усуллари тавсифи;

з) технологик жараённинг турли босқичларида иш бажарган шахслар фамилиялари, шунингдек, технологик жараённинг ҳар бир босқичи учун санаси кўрсатилган ҳолда масъул шахсларнинг фамилиялари ва имзолари бўлиши керак;

и) тегишли қайд этиш ва лаборатория журналларидан топиш имкониятини берадиган шу маҳсулот сериясига тааллуқли барча синовлар ёки ҳаволалар баённомалари;

к) серияни чиқариш ёки брак қилиш ҳақидаги қарор. Бу қарорни қабул қилган шахсни фамилияси, санаси ва имзоси;

л) ишлаб чиқариш ва сифат назоратига боғлиқ бўлган барча баённомалар таҳлили.

7.3.2 Агар дори воситасини ишлаб чиқаришда, шартнома асосида бошқа ташкилотлар жалб этилган бўлса (масалан ярим тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш ёки назорат синовлари ўтказиш учун) у ҳақидаги маълумот баённомаларда ўз аксини топган бўлиши керак.

7.3.3 Ахборотга электрон йўли билан ишлов бериш, расмини олиш ёки бошқа усул билан баённомалаштирилиши мумкин. Ишлатилаётган тизим учун батафсил қўллаш тартиби ёзилган ишлаб чиқариш йўриқномаси ёки стандарт жараёнлар бўлиши керак ва баённомаларнинг аниқлиги назорат қилиниши керак. Агар хужжатлар билан ишлаш электрон усулда олиб борилса, унда компьютерга фақат бунга ваколатли шахс маълумотни киритиши ёки уларни ўзгартириши ва бунга ваколатли шахс маълумотни киритиши ёки уларни ўзгартиришлар баённомалаштирилиши керак. Маълумотга кириш қарор ёки бошқа

D'ZSTANDARD AGENTLIGI
STANDARDLASHTRISH VA
DAVLAT NIZORATI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

усул билан чекланиши керак. Ўта муҳим маълумотларни тузиш ва компьютерга киритиш, холис назорат қилиниши керак.

Компьютернинг электрон хотирасидаги серия баённомалари бошқа электрон ташувчи ёрдамида, микрофильм қилиш усули билан, қоғозга ёзиб олиш ёки бошқа усуллар билан ҳимояланган бўлишлари керак. Сақлаш давомида маълумотдан осон фойдалана олиш имконияти мавжудлиги жуда муҳим.

7.4 Баённомалар ва назорат намуналарини сақлашга бўлган талаблар.

7.4.1 Баённомалар, дори воситасининг ҳар бир сериясини ишлаб чиқариш ва уни сифат назорати билан боғлиқ бўлган фаолиятни тез ретроспектив кузатиш имкониятини берадиган қилиб, сақланиши керак.

7.4.2 ФФИ субстанцияларнинг назорат намуналари, зарур ҳолларда оралиқ маҳсулот намуналари, дори воситасининг яроқлилиқ муддати ўтгандан сўнг камида 1 йил давомида ёки яроқлилиқ муддати кўрсатилмаган бўлса махсус белгиланган муддат давомида сақланиши керак.

7.4.3 Маҳсулотни ҳар бир сериясини чиқариш баённомалари, ФФИ субстанциялар баённомаларини, керак бўлганда тезда чиқариб олиш имкониятини берадиган ҳолда сақлаш лозим. Чиқариб олиш тасдиқланган стандарт жараёнларга мувофиқ олиб борилиши керак.

8 Ишлаб чиқаришга бўлган талаблар

8.1 Технологик жараёнга бўлган талаблар

8.1.1 Ҳар қандай дори воситасини ишлаб чиқариш технологик регламент ва ишлаб чиқариш йўриқномаларига мувофиқ амалга оширилиши лозим.

8.1.2 Критик босқичлар ва технологик жараёнлар аниқ белгиланиши, уларга нисбатан қўлланиладиган қайта ишлаш ва синовдан ўтказиш усуллари валидациядан ўтиши лозим.

8.1.3 Технологик жараённи олиб бориш ва назоратини фақат ваколатли ва малакали ходимларгина амалга оширишлари лозим.

8.1.4 Технологик жараённи ўтказишда идишлар, тара ва асосий ускуналар идентификациялаштирилиб, маҳсулот номи ва серия рақамини кўрсатган ҳолда аниқ тамғаланиши лозим.

8.1.5 Технологик жараённи олиб боришда ҳар куни (ҳар сменада) маҳсулот сериясини тавсифловчи хужжатларга қўшимча равишда ҳар бир цех ва бўлимдаги бутун фаолият ҳақидаги ёзувларни олиб бориш керак. Зарурат бўлганда, бундай ахборот ишлаб чиқариш вазиятини таҳлил қилиш учун тезкорлик билан ваколатли шахсларга тақдим этилиши керак.

8.1.6 Оралиқ маҳсулот ёки ФФИ серияларини аралаштириш

Аралаштириш деб, бир хил турдаги ФФИ ёки оралиқ маҳсулот олиш учун, битта спецификация талабларига жавоб берадиган маҳсулотларни қўшиш жараёнига айтилади.

Ишлаб чиқариш жараёнида айнан бир серия қисмларини қўшиш (Масалан: кристаллизация натижасида олинган битта серияни бўлиб бўлиб центрифуга қилиш натижасида олинган маҳсулотни қўшиш) ёки кейинги ишлов бериш учун айнан бир серия маҳсулот қисмларини бирлаштириш аралаштиришга кирмайди, бу технологик жараённинг босқичи ҳисобланади.

8.1.7 Аралаштирилган маҳсулот спецификация таъминлаш учун, спецификация талабларига жавоб берадиган серияларни, бошқа

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

сериялар билан аралаштиришга йўл қўйилмайди. Аралашма таркибига кирувчи ҳар бир серия ўрнатилган технология бўйича ишлаб чиқарилган, ҳамда аралаштиришдан аввал амалдаги спецификация талабларига мувофиқ ва алоҳида сифат назоратидан ўтган бўлиши керак.

Аралаштириш жараёни қуйидаги ҳолларда қўлланилади:

Серия миқдорини ошириш учун, унча катта бўлмаган серияларни қўшиш;

Ягона серия маҳсулот олиш учун (нисбатан кам миқдорда ишлаб чиқарилган маҳсулотни) айнан шу оралик маҳсулот серияларини ёки айнан шу ФФИ қолдиқларини қўшиш.

8.1.8 Аралаштириш жараёни, тегишли ҳолатда назорат қилиниши ва хужжатлаштирилиши лозим. Аралаштириш натижасида олинган серия зарурат бўлса, амалдаги спецификация талабларига мувофиқлиги назорат қилиниши керак.

Серия баённомаси аралашмага кирган ҳар бир серия тарихини кузатиш имкониятини бериши керак.

8.1.9 ФФИнинг физик тавсифлари критик бўлган ҳолларда (ФФИ қаттиқ дори тайёрлашда қўлланилса ёки ичиш учун суспензия тайёрлашда ишлатилса) қўшилган сериялар аралашмасининг бир хиллигини тасдиқлаш учун аралаштириш жараёнини валидация қилиш керак.

Валидация, аралаштириш жараёнига таъсир этиши мумкин бўлса критик жараёнларни (масалан заррачаларнинг ўлчамлар бўйича тақсимланиши, сочилувчан зичликни ва зичланиш кўрсаткичини аниқлаш кабилар) ўз ичига олиши керак.

8.1.10 Аралаштириш жараёни, маҳсулот барқарорлигига салбий таъсир кўрсатиш эҳтимоли бўлса, аралаштириш натижасида ҳосил бўлган сериянинг барқарорлиги синондан ўтказилиши керак.

8.1.11 Аралаштириш натижасида ҳосил бўлган сериянинг яроқлилик муддатини тугаши ёки серияни такрорий синондан ўтказиш муддати, аралашмага қўшилган энг “аввалги” серия ёки энг “аввалги” оралик маҳсулот ишлаб чиқарилган санага қараб белгиланади.

8.2 Хом ашё, оралик ва тайёр маҳсулотга бўлган талаблар

8.2.1 Хом ашёга оид барча ҳатти-ҳаракатлар: карантинда сақлаш, намуналарни танлаб олиш, спецификация талабларига мос келиши бўйича назорат синондан ўтказиш, фойдаланишга рухсатнома бериш ёки яроқли-яроқсизларга ажратиш, шунингдек, уни сақлаш, тамғалаш ва омборхонадан чиқаришни ишлаб чиқариш йўриқномалари ва стандарт жараёнларга мувофиқ амалга оширилиши лозим.

8.2.2 Хавфли бўлган (масалан, беш хлорли фосфор ва диметилсульфат) айрим хом ашё турларини меъёрий хужжатлар талабларига мувофиқлигини текширмасликка рухсат берилди. Буларни текширмасликка фақат таъминотчи томонидан серия сифати сертификати бўлганда ва хавфсизлиги билан боғлиқ ёки бошқа жиддий сабаблар мавжудлигида рухсат берилди.

8.2.3 Оралик маҳсулот, керак бўлганда, меъёрий хужжатга мувофиқ синондан ўтказилиши, аниқ тамғаланиши ва идентификатлаштирилиши керак; уни тегишли шароитларда сақлаш керак бўлади.

8.2.4 Тайёр маҳсулот (дори воситалар)нинг ҳар бир серияси меъёрий хужжатларда маълум субстанцияга (8.2. бўлимга қаранг) унинг сифати, софлиги (шу жумладан, қолдиқ эритувчилар ва бошқа аралашмаларга оид сифат) ва таркиби (шу жумладан, айнан бир

хиллиги, таъсир этувчи модданинг микдорий таркиби ёки фаоллиги ва ҳ.к. га оид барча талабларга мос келиши керак.

8.2.5 Стерил дори воситаларини ишлаб чиқаришда 2.3 бандда кўрсатилган технологик жараён босқич (операция)ларидан бошлаб, мазкур услубий кўрсатманинг 1- иловасида баён этилган қоидаларга амал қилиш керак.

8.2.6. Ишлаб чиқарувчи яроқсиз маҳсулот (хом ашё, оралик маҳсулот, қадоқлаш материаллари ёки дори воситалар) билан муомала қилиш тартиби келтирилган ишлаб чиқариш йўриқномаларига эга бўлиши лозим. Яроқсиз маҳсулот аниқ идентификатлаштирилиши ва йўқ қилиниши, қайта ишланиши ёки етказиб берувчига қайтарилишига қадар назорат остида сақланиши лозим.

8.3 Ўраб-жойлаш ва тамғалашга бўлган талаблар

8.3.1 Ўраб-жойлашни ФФИ-субстанцияга бўлган меъёрий ҳужжат (ВФМ, ФМ ёки КФМ ва б.) да ҳам назарда тутилиши лозим. Ўраб-жойлаш материаллари дори воситаларига салбий таъсир кўрсатмаслиги ва улар ташқи таъсир ҳамда потенциал контаминациядан самарали ҳимоя қилинишини таъминлаши керак.

8.3.2 Ўраб-жойлаш бўйича барча жараёнларни амалга оширишда бирор хатога йўл қўймаслик учун ходимлар жуда эътиборли бўлишлари керак. Ўраб-жойлаш ва тамғалаш усуллари ўраб-жойлаш ва тамғалашни тўғри бажарилинишини назоратида у овозли сигналларни ҳам назарда тутиши керак.

8.3.3 Дори воситалари ўрамлари аниқ тамғаланишга эга бўлиши ва уларда қуйидаги маълумотлар келтирилиши лозим:

- а) маҳсулот номи;
- б) градация (агар у бор бўлса);
- в) серия рақами;
- г) яроқлилик муддати тугаши санаси;
- д) зарурий эҳтиёт чоралари;
- е) зарурий сақлаш шароитлари;
- ж) ишлаб чиқарувчи ва етказиб берувчи номи.

8.4 ФФИ-субстанцияларни сақлашга бўлган талаблар

Дори моддаларни меъёрий ҳужжатлар талабларига мувофиқ сақлаш лозим. Сақлаш шароитлари уларнинг барқарорлигини ўрганиш натижалари асосида ишлаб чиқарувчи ташкилот томонидан белгиланиши лозим.

9 Сифат назорати талаблари

9.1 Ҳар бир ишлаб чиқарувчи ташкилот мустақил сифат назорати хизматига эга бўлиши лозим, ушбу хизмат бошлиғи ташкилот раҳбари олдида бевосита масъул. Сифат назорати хизматининг асосий мажбуриятлари қуйидагича:

а) меъёрий ҳужжатлар (ВФМ, ФМ, КФМ ва регламентлар)ни келиштириш ва намуналарни танлаб олиш ҳамда хом ашё, оралик маҳсулотлар ўраб-жойлаш материаллари (зарурат бўлганда) билан боғлиқ стандарт жараёнлар, санитария ва гигиена бўйича ишлаб чиқариш йўриқномалари, маҳсулотни қайта ишлаш ёки регенерациялаш бўйича ишлаб чиқариш йўриқномалари, шунингдек, сифат назоратига оид бошқа йўриқнома ва қўлланмаларни тасдиқлаши керак;

б) Хом ашё, ўраб-жойлаш материаллари, оралик маҳсулот (зарурат бўлганда) ва тайёр маҳсулот синовларини ўтказиш ва уларнинг маҳсуллари бўйича қарор қабул

D'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

қилиш (маҳсулотни яроқсизга чиқариш, ишлаб чиқаришда фойдаланиш ёки сотиш учун рухсатнома бериш ва ҳ.к.);

в) дори моддалари барқарорлиги бўйича синов ўтказиш;

г) сотилган дори воситалари сифатига тааллуқли рекламацияларни текшириш бўйича жавобгар бўлиш.

9.2 Ҳар бир ишлаб чиқарувчи ташкилот синов (назорат) лабораториясига эга бўлиши, лаборатория штати ва жиҳозлари эса барча керакли синовларни ўтказиш имкониятини бериши керак. Ушбу синовлар шартнома асосида ишлаб чиқарувчи ташкилот таркибига кирмайдиган синов лабораторияларида ҳам бажарилишига йўл қўйилади. Синовлар валидациядан ўтган ва стандарт жараёнлар баён этилган усулларга мувофиқ ўтказилиши лозим. Ишлатиладиган приборлар мунтазам равишда калибровка қилиниши ва вақти-вақти билан текшириб турилиши лозим, реактивлар эса тегишли сифатга эга бўлиши керак.

9.3 Агар назорат синовлари шартнома бўйича четдаги ташкилотлар томонидан бажарилса, бу синов баённомаларида кўрсатилиши керак.

9.4 Дори моддалари барқарорлигини текшириш бўйича тасдиқланган дастурлар ва стандарт жараёнлар бўлиши керак.

9.5 Барқарорлигини ўрганишда дори воситалари намуналарини меъёрий ҳужжатларда кўзда тутилган ва маҳсулот истеъмолчига етказиб бериладиган қадокларда ёки истеъмолчига етказиб бериладиган маҳсулотни моделлаштириш имконини берадиган қадокларда сақлаш лозим. Бунда қадок айнан шу материаллардан тайёрланиши ва тиқинлар ҳам идентик материаллардан тайёрланган бўлиши лозим. ФФИ-субстанцияларни хона ёки бошқа тавсия қилинган ҳароратда, шунингдек экстремал шароитларда ҳам сақлаш лозим.

9.6 Сақлаш жараёнида дори воситалари учун барқарорлик синови натижаларига кўра яроқлилик муддати белгиланиши керак.

10 Рекламация ва яроқсиз маҳсулот

10.1 Ишлаб чиқарувчи ташкилот томонидан дори воситалари сифати ва яроқсиз маҳсулотга оид рекламация борасида амалга оширадиган чора-тадбирлари стандарт операцион жараёнлар мувофиқ амалга оширилиши лозим.

10.2 Ҳолатни тўғрилаш бўйича барча ҳатти-харакатларни тез амалга ошириш, рекламацияларни синчковлик билан текшириш керак, барча фактлар баённомалаштирилиши ва қайд этиб борилиши лозим.

10.3 Ташкилот, сифати ишлаб чиқариш жараёнида такрорланадиган хатолар ёки сифат тизимидаги камчиликлар оқибатида ўзгариши мумкин бўлган барча маҳсулотларни назорат қилиш тизимига эга бўлиши ва керак бўлса, сотилган дори воситаларини қайтариб олишни амалга ошириш лозим.

11 Ўз-ўзини инспекция қилиш ва сифат аудитига бўлган талаблар

11.1 GMP қоидаларига қатъий амал қилиш, барча ишлаб чиқариш жараёнларини қониқарли бажариш ва корхонада керакли назоратни таъминлаш учун эксперт-аудиторлар гуруҳини ташкил этиш керак. Ушбу гуруҳ, маҳсулот ишлаб чиқариш жараёнлари ва назорат синовларининг мунтазам мустақил инспекцияларини ўтказиши, шунингдек, сифат аудитини амалга ошириши керак. Бундай **STANDART AGENTLIGI** инспекцияданувчи объектлардан мустақил бўлиши керак.

11.2 Ўз-ўзини инспекциялаш ва сифат аудити баённомалаштирилиши керак.

**STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

20-ИЛОВА

**ФАРМАЦЕВТИК СИФАТ ТИЗИМИ
(ТАВСИЯ ҚИЛИНАДИ)**

1 Кириш сўз

Дори воситаларни ишлаб чиқаришни ташкил этиш ҳамда уларнинг сифатини назорат қилиш қоидалари талабларини бажаришни таъминлаш мақсадида ишлаб чиқарувчилар самарали фармацевтик сифати тизимини жорий этмоқдалар.

Мазкур боб маҳсулотнинг тўла яшаш цикли, шу жумладан, дори воситаларни ишлаб чиқишни ташкил этиш ҳамда уларнинг сифатини назорат қилиш қоидалари талаблари амал қилмайдиган, фармацевтик ишлаб чиқариш учун мўлжалланган фармацевтик сифат тизимининг намунавий моделининг тавсифидан иборат (клиник синовлар учун мўлжалланган дори воситаларни ишлаб чиқариш ҳақида гап кетаётган ҳоллардан ташқари). Мазкур боб тавсиявий характерга эга. Мазкур бобни қўллаш инновацияларга, фармацевтик ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш ўртасидаги алоқанинг доимий равишда яхшиланишини ва кучайишига хизмат қилади.

2 Фармацевтик сифат тизими**Кириш**

2.1 Мазкур боб фармацевтик саноат учун сифатни бошқариш самарали тизимининг моделини таърифлайдиган, уйғунлаштириш бўйича халқаро конференция қўлланмаси «Фармацевтик сифат тизими» (ICH Q10)ни эътиборга олган ҳолда тайёрланган.

2.2 Мазкур бобда Халқаро стандартлаштириш ташкилоти (ХСТ)нинг сифат концепциясига асосланган самарали фармацевтик сифат тизимининг ҳар томонлама модели тавсифланган, Дори воситаларни ишлаб чиқишни ташкил этиш ҳамда уларнинг сифатини назорат қилиш борасидаги тегишли талабларни ўз ичига олади ва мазкур Тавсиялар II бобининг қоидаларини тўлдирди. Мазкур боб маҳсулот ҳаёт циклининг турли босқичларида қўлланиши мумкин бўлган фармацевтик сифат тизимининг намунавий модели тавсифидан иборат.

2.3 Маҳсулотнинг яшаш цикли давомида мазкур бобни қўллаш инновациялар, доимий такомиллашиш, шунингдек фармацевтик ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш ўртасидаги алоқаларнинг мустаҳкамалинишига хизмат қилади.

3 Қўллаш соҳаси

3.1 Мазкур боб фармацевтик ФФИ-субстанциялар (ФС)ни фармацевтик ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришни таъминлайдиган тизимлар, шунингдек дори воситалари, биотехнологик ва биологик дори препаратларининг яшаш даври барча босқичларига тааллуқли.

3.2 Мазкур боб қоидаларини маҳсулот яшаш даври босқичлари ва ҳар бир босқичнинг турли мақсади ўртасидаги фарқларни ҳисобга олган ҳолда қўллаш тавсия этилади.

3.3 Мазкур боб контекстида маҳсулотнинг ҳаётий даври янги ва рўйхатдан ўтган дори воситалари учун қуйидаги ишлаб чиқариш фаолиятларини ўз ичига олади:

O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- а) фармацевтик ишлаб чиқиш, шу жумладан:
 фармацевтик ФФЙ-субстанцияларни ишлаб чиқиш;
 таркиб ва ўрамни ишлаб чиқиш, шу жумладан, тикинлаш воситалари;
 клиник тадқиқотлар учун мўлжалланган дори воситаларини ишлаб чиқариш;
 етказиб бериш тизимини ишлаб чиқиш (агар бу зарур бўлса);
 технологик жараёни ишлаб чиқиш ва масштаблаштириш;
 таҳлил услубларини ишлаб чиқиш;
- б) технологияни кўчириш, шу жумладан:
 дори воситаларни ишлаб чиқиш босқичидан ишлаб чиқариш босқичига ўтказиш;
 рўйхатдан ўтказилган дори воситаларини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб
 чиқариш ёки назорат қилувчи бўлинмалар ичида ёки улар орасида кўчириш;
- в) саноат ишлаб чиқариш, шу жумладан:
 хом ашё ва жойлаб-ўраш материалларини харид қилиш ва назорат қилиш;
 ишлаб чиқариш хоналари, таъминлаш тизимлари ва қурилмалар билан таъминлаш;
 технологик жараён (шу жумладан, ўраб-жойлаш ва тамғалаш);
 сифат назорати ва сифатни таъминлаш;
 маҳсулотни чиқаришга рухсатнома бериш;
 сақлаш;
 реализация (улгуржи савдодан ташқари);
- г) маҳсулот чиқаришни тугатиш, шу жумладан:
 ҳужжатларни сақлаш;
 намуналарни сақлаш;
 маҳсулотни даомий баҳолаш ва ҳисоботларни тузиш.

4 Мазкур боб мақсадлари

4.1 Фармацевтик сифат тизими моделини жорий қилиш қуйидаги мақсадларга эришишга олиб келади.

а) маҳсулот реализациясига эришиш, у беморлар, тиббий ходимлар, харидорлар талаблари, шунингдек, белгиланган талабларга мос келувчи сифат кўрсаткичли маҳсулот ишлаб чиқаришни таъминлайдиган тизим яратиш, жорий этиш ва қўллаб-қувватлаш кабиларни ўз ичига олади;

б) назорат қилинаётган ҳолатни белгилаш ва қўллаб-қувватлаш, бу ўз ичига мониторинг ва жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини назорат қилишнинг самарали тизимларини ишлаб чиқиш ва улардан фойдаланишни ўз ичига олади, шу тариқа доимий мослик ва жараён имкониятлари кафолатини таъминлайди. Мониторинг тизимлари ва назоратини ташкил қилишда сифат учун хатарларни бошқариш тизимини қўллаш фойдали бўлиши мумкин;

в) доимий яхшилашга кўмаклашиш, у ўз ичига маҳсулот сифатлари ва жараёнларини яхшилаш, уларнинг барқарор эмаслигини камайтириш, инновацион қарорларни киритиш ва фармацевтик сифат тизимини яхшилашнинг тегишли методларини аниқлаш ва жорий қилиш кабиларни ўз ичига олади, шу тариқа сифатга бўлган талабларга доимий равишда амал қилинишини таъминлайди. Доимий равишда яхшилашни талаб этувчи устувор соҳаларни аниқлашда сифат учун хатарларни бошқариш тизимини қўллаш фойдали бўлиши мумкин.

5 Яхшилаш воситалари: билимларни бошқариш ва сифат учун хатарларни бошқариш

Билимларни бошқариш ва сифат учун хатарларни бошқариш ишлаб чиқарувчиларга мазкур бобни самарали ва муваффақиятли жорий қилиш имкониятини берадиган воситалар ҳисобланади. Бу воситалар илмий билимлар ва маҳсулот сифати борасидаги хатарлар ҳақидаги билимларга асосланган қарорларни қабул қилишни таъминлаш орқали мақсадларга эришишга хизмат қилади.

6 Билимларни бошқариш

Маҳсулотлар ва жараёнлар ҳақидаги билимларни фармацевтик ишлаб чиқишда, маҳсулотнинг бозорда бўлиши жараёнида ва унинг ишлаб чиқарилиши тугатилишига қадар бошқариш тавсия этилади. Масалан, илмий ёндашувларни қўллаб дори воситаларни ишлаб чиқиш фаолияти, маҳсулотни билиш ва жараёнларни тушунишни таъминлайди. Билимларни бошқариш маҳсулот, технологик жараёнлар, хом ашё ва қадоклаш материаллари ҳақидаги маълумотларни олиш, таҳлил қилиш, тўплаш ва тарқатишдан иборат систематик фаолият ҳисобланади. Ахборот манбалари (ҳамма фойдаланиши мумкин бўлган ёки ишлаб чиқарувчи ходимларнинг фойдаланиши учун расман хужжатлаштирилган) дастлабки билимларни (аммо улар билан чегараланмайди), фармацевтик ишланмалар соҳасидаги тадқиқотлар, технологияларни бошқага бериш фаолияти, маҳсулот яшаш цикли давомида жараёнлар валидацияси бўйича тадқиқотлар, ишлаб чиқариш тажрибаси, инновацияларни, доимий такомиллашиш ва ўзгаришларни бошқаришга қаратилган фаолиятни ўз ичига олади.

7 Сифат учун хатарларни бошқариш

Сифат учун хатарларни бошқариш самарали фармацевтик сифат тизимидан ажратиб бўлмайди. Сифат учун хатарларни бошқариш профилактик анилик киритиш, илмий баҳолаш ва сифат учун потенциал хатарларни назорат қилиш инструменти бўлиши мумкин, бу эса маҳсулот яшаш циклининг барча босқичларида жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини доимий равишда ошириш имконини беради. Мазкур тавсияларнинг II боби сифат учун хатарларни бошқариш воситаларининг тамойиллари ва намуналаридан иборатки, улар фармацевтик сифатнинг турли жаҳдаларига нисбатан қўлланиши мумкин.

8 Структура ва мазмунига кўра тавсиялар

8.1 Фармацевтик сифат тизими мақсади, ташкил этилиши ва расмий хужжатлаштирилиши аниқ тузилиши ва барча учун тушунарли ва уларни қўллаш учун осон бўлиши тавсия қилинади.

8.2 Мазкур боб қоидалари маҳсулот ҳаётий циклининг ҳар бир босқичининг ўзига хос хусусиятлари ва мақсадларига қараб қўлланади.

8.3 Янги фармацевтик сифат тизимини ишлаб чиқишда ёки мавжуд тизимни модификация қилишда ишлаб чиқарувчининг фаолияти ҳажми ва мураккаблиги ҳисобга олинади. Фармацевтик сифат тизимига хатарларни бошқаришнинг тегишли тамойиллари

киритилади. Фармацевтик сифат тизимининг айрим жабҳалари умуман олганда ишлаб чиқарувчи фаолиятига, бошқалари эса – фақат маълум ишлаб чиқариш майдончаларига нисбатан қўлланиши мумкин бўлса, фармацевтик сифат тизimini жорий қилиш самарадорлиги одатда ишлаб чиқариш майдончаси миқёсида исбот қилинади.

8.4 Фармацевтик сифат тизими жараёнлар, ресурслар, шартнома бўйича бажариладиган ишлар сифатини таъминлаш учун мажбуриятларни тақсимлаш, бажарувчилар, хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларини харид қилиш кабиларни ўз ичига олади.

8.5 Фармацевтик сифат тизими доирасида бошқарувчи ходимлар мажбуриятлари аниқланади.

8.6 Фармацевтик сифат тизими қуйидаги элементларни ўз ичига олади: маҳсулот сифати ва жараён самарадорлиги мониторинги, тузатувчи ва огоҳлантирувчи ҳатти-харакатлар, мазкур Тавсияларнинг 19-24.3 бандларида таърифланганидек, бошқарувчи ходимлар томонидан ўзгартиришларни бошқариш ва текшириш.

8.7 Натижага эришишнинг асосий кўрсаткичлари мазкур Тавсияларнинг 25-28 бандларига мувофиқ фармацевтик сифат тизими доирасидаги жараёнлар самарадорлигини текшириш учун аниқланади ва фойдаланилади.

9 Сифат бўйича қўлланма

20.18. Сифат бўйича қўлланма ёки фармацевтик сифат тизими баён этилган унга тенг ҳуқуқли ҳужжат ишлаб чиқиш тавсия қилинади:

- а) сифат соҳасидаги сиёсат (мазкур Тавсияларнинг 12.1-12.4 бандлари);
- б) фармацевтик сифат тизимининг қўлланиш соҳаси;
- в) фармацевтик сифат тизими доирасидаги жараёнларни, шунингдек, уларнинг кетма-кетлиги, ўзаро алоқадорлиги ва ўзаро боғлиқлигини аниқлаш. Жараёнлар хариталари ва чизмалари уларни график кўринишда тавсифлашни осонлаштириш учун ижобий воситалар вазифасини ўташи мумкин;
- г) фармацевтик сифат тизими доирасида бошқарувчи ходимлар мажбуриятлари (мазкур Тавсияларнинг 11 банди).

10 Бошқарувчи ходимлар масъулияти

Фармацевтик сифат тизими сифати ва самарадорлиги мажбуриятларини ташкилотчилик миқёсида белгилаш ва таъминлашда бошқарувчи ходимларнинг роли муҳим аҳамият касб этади.

11 Бошқарувчи ходимлар мажбуриятлари

Бошқарувчи ходимлар мажбуриятларини аниқлашда қуйидагиларни ҳисобга олиш тавсия қилинади:

- а) раҳбарият сифатга оид мақсадларга эришишга қаратилган самарали фармацевтик сифат тизimini жорий қилиш, мажбуриятлар, масъулият ва ходимлар ваколатларини аниқлаш, уларни ходимлар эътиборига етказиш, шунингдек, уларни ишлаб чиқарувчининг барча бўлинмаларида бажарилишини таъминлаш учун масъул;
- б) бошқарувчи ходим:

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASH TIRISH
BOSHQARMASI

фармацевтик сифат тизимини ишлаб чиқиш, жорий қилиш, мониторингини олиб боришда ва самарадорлигини қўллаб-қувватлашда иштирок этади;

фармацевтик сифат тизими амал қилишини қўллаб-қувватлайди ва унинг ташкилотнинг барча даражаларида жорий этилишини кафолатлайди;

тегишли даражадаги бошқарувчи ходимга сифат муаммолари ҳақидаги маълумотни етказиш учун ўз вақтидаги ва самарали алоқа воситалари ва ахборотни тарқатиш тартиблари мавжудлигини таъминлайди;

фармацевтик сифат тизимига алоқаси бўлган барча бўлинмаларнинг шахсий ва жамоавий вазифалари, масъулияти ва ваколатлари, шунингдек ўзаро алоқаларинини белгилайди. Бу ўзаро алоқалар тизими ходимлар эътиборига етказилгани ва ташкилотнинг барча бўғинларида тушунарли бўлишини кафолатлайди. Фармацевтик сифат тизими билан боғлиқ тегишли ваколатларга эга, сифат учун масъул мустақил бўлинма борлигини таъминлайди;

жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати, шунингдек фармацевтик сифат тизимига оид текширувларни ўтказди;

фармацевтик сифат тизимини доимий яхшилашни қўллаб-қувватлайди;
тегишли ресурсларни ажратади.

12 Сифат соҳасидаги сиёсат

12.1 Раҳбарият томонидан ташкилотнинг сифатга оид умумий мақсадлари ва фаолият йўналишларини баён этадиган сифат сиёсати белгиланади.

12.2 Сифатга оид сиёсат белгиланган талабларни бажариш мақсадларини ўз ичига олади, шунингдек, фармацевтик сифат тизимини доимий яхшилашга хизмат қилади.

12.3 Сифат борасидаги сиёсат ташкилотнинг барча бўғинларига етказилади ва ходимлар томонидан қабул қилинади.

12.4 Доимий самарадорликни таъминлаш учун сифатга оид сиёсатни вақти-вақти билан қайта кўриб чиқиш тавсия этилади.

13 Сифатни режалаштириш

13.1 Раҳбарият томонидан сифат соҳасидаги сиёсатни жорий қилиш учун зарур бўлган сифатга оид мақсадларни аниқлаш ва ходимларга етказиш таъминланади.

13.2 Сифатга оид мақсадлар ташкилотнинг барча тегишли бўғинларига тааллуқли.

13.3 Сифатга оид мақсадлар ишлаб чиқарувчининг стратегик режаларига мос келади ва сифат соҳасидаги сиёсат билан мувофиқлаштирилади.

13.4 Бошқарувчи ходимлар тегишли ресурсларни тақдим этади ва сифат борасидаги мақсадларга эриши учун ходимларни ўқитишни таъминлайди.

13.5 Мазкур Тавсияларнинг 26 бандига мувофиқ сифатга оид мақсадларга эришиш чора тадбирлари вазифасини ўтайдиган самарадорлик кўрсаткичларини белгилаш, назорат қилиш, доимий равишда ходимларга етказиш ва уларни бажариш тавсия қилинади.

14 Ресурсларни бошқариш

14.1 Бошқарувчи персонал фармацевтик сифат тизимини жорий қилиш ва қўллаб қувватлаш ва унинг самарадорлигини доимий ошириш учун етарли даражадаги ресурслар (ходимлар, молиявий воситалар, хом ашё ва қадоқлаш материаллари, хона ва жиҳозлар) борлигини белгилайди ва таъминлайди.

14.2 Бошқарув ходимлари ресурслардан мақбул фойдаланишни таъминлайди, у аниқ маҳсулот, жараён ёки ишлаб чиқариш майдончасига мос келиши керак.

15 Ахборот билан ички алмашиш

15.1 Бошқарув ходимлари ташкилот ичида ахборот алмашишнинг тегишли механизмларини ўрнатиш ва жорий қилишни таъминлайдилар.

15.2 Ахборот алмашиш жараёнлари ташкилотнинг барча бўғинлари ўртасида тегишли ахборот узатишни таъминлайди.

15.3 Ахборот алмашиш жараёнлари тегишли бўғин бошқарув ходимларига маҳсулот сифати ва фармацевтик сифат тизими масалалари бўйича ахборотни ўз вақтида узатишни таъминлайди.

16 Бошқарувчи ходим томонидан текшириш

16.1 Раҳбарият текширувларни ўтказиш орқали фармацевтик сифат тизими самарадорлиги ва белгиланган талабларга мос келишини таъминлаш учун фармацевтик сифат тизимини бошқаришни амалга оширади.

16.2 Бошқарув ходимлари жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини вақти-вақти билан текшириш натижалари, шунингдек мазкур Тавсияларнинг 19-27 бандларига мувофиқ фармацевтик сифат тизимини баҳолайди.

17 Бошқа ташкилотга бериладиган фаолият (аутсорсинг) ва харид қилинаётган хом ашё ва қадоқлаш материалларини бошқариш

Фармацевтик сифат тизими, ушбу бўлимда баён қилинган бошқарув ходимлари мажбуриятлари, бошқа ташкилотга бериладиган бирор фаолият, харид қилинаётган хом ашё ва ўраб-жойлаш материалларини назорат қилиш ва текширишга тааллуқли. Ишлаб чиқарувчи томонидан бошқа ташкилотга топшириладиган фаолият ва харид қилинаётган хом ашё ва қадоқлаш материалларини назорат қилиш таъминланади. Ушбу жараёнлар сифат учун хатарларни бошқариш билан бирлашиб, ўз ичига қуйидагиларни олади:

а) Шартнома бўйича иш ва хизмат бажарувчилари ва хом ашё ва қадоқлаш материаллари етказиб берувчиларини баҳолаш (масалан, аудит, хом ашё ва қадоқлаш материаллари назорати, квалификация ўтказиш орқали). Бундай баҳолаш бажарувчилар томонидан қабул қилиб олинган фаолиятни амалга оширгунга қадар ёки хом ашё ва қадоқлаш материаллари етказиб берувчиларни бундай фаолиятни амалга ошириш ёки белгиланган етказиш занжиридан фойдаланган ҳолда хом ашё ва қадоқлаш материалларини етказиб бериш талабларига мос келишини танлашдан олдин бажарилади;

STANDARTLASHITIRISH VA

DAVLAT Nazorati

MUVOFIQLASHITIRISH
BOSHQARM SI

б) масъулиятлар доираси ҳамда сифатни таъминлаш бўйича масъул томонларга тааллуқли ахборотни узатиш жараёнларини аниқлаш (бошқа ташкилот бажариши учун бериладиган фаолиятни бажарувчи ва ижро этувчи мўртасидаги шартномага киритиш тавсия этилади);

в) бажарувчи фаолиятини ёки етказиб берувчидан келган хом ашё ва қадоклаш материаллари сифатини мониторинг қилиш ва текшириш, шунингдек, айрим такомиллаштиришлар ва уларни жорий этиш заруратини аниқлаш;

г) хом ашё ва қадоклаш материаллари, тасдиқланган етказиш занжиридан фойдаланган ҳолда олинганини кафолатлаш учун хом ашё ва қадоклаш материаллари мониторинги.

18 Ишлаб чиқарувчининг қайта ташкил этилиши Муносабати билан маҳсулотга бўлган ҳуқуқнинг бошқага берилиши натижасидаги ўзгаришларни бошқариш

Ишлаб чиқарувчининг қайта ташкил этилиши оқибатида маҳсулотга бўлган ҳуқуқ бошқага ўтса, бошқарувчи ходимларга ушбу жараённинг мураккаблигини эътиборга олиш ва қуйидагиларни кафолатлаш тавсия этилади:

- а) жараёнда иш юритаётган ҳар бир томон учун мажбуриятлар белгиланганлигини;
- б) керакли маълумотнинг барчаси тақдим этилганини.

19 Жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини доимий равишда яхшилаш

Мазкур Тавсияларнинг 20.1-24.3 бандларида маҳсулот яшаш циклининг турли босқичлари мақсадлари, шунингдек фармацевтик сифат тизимнинг тўртта характерли элементи баён этилган.

20 Маҳсулот ҳаёт цикли босқичлари мақсадлари 20.1 Фармацевтик ишлаб чиқиш

Фармацевтик ишлаб чиқишнинг мақсади, кутилаётган тавсифларга мос ва беморлар, тиббиёт ходимлари ва ички истеъмолчилар талабини қондириш мақсадида маҳсулот ишлаб чиқаришни таъминлаш, ва уни ишлаб чиқариш жараёнини ишлаб чиқишдир. Тадқиқот ишлари ва клиник синов натижалари мазкур бобни тадбиқ этиш соҳасига кирмаса ҳам, фармацевтик ишлаб чиқиш учун бирламчи манба ҳисобланади.

20.2 Технологияни бошқага бериш

Технологияни бошқага беришдан мақсад – маҳсулот реализациясини таъминлаш мақсадида маҳсулот ва жараён ҳақидаги билимларни ишлаб чиқувчидан ишлаб чиқарувчига, шунингдек, ишлаб чиқариш майдончалари ичида ёки майдончалараро бир бирига ёки бошқага узатиш. Бундай билимлар, ишлаб чиқариш жараёни, назорат стратегияси, валидация ва жараён самарадорлиги ҳамда маҳсулот сифатини доимий ошириш усуллари асосини ташкил этади.

STANDARTLASHTIRISH VA
DABLAT NAZORATINI
BOSQOQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

20.3 Саноат ишлаб чиқариш

Саноат ишлаб чиқариш, маҳсулот реализацияси, ишлаб чиқаришни назорат қилиш ва қўллаб-қувватлаш ва жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини доимий оширишга кўмаклашиш кабиларни ўз ичига олади. Фармацевтик сифат тизими исталаётган маҳсулот сифатини доимий ушлаб туриш, мақбул назорат воситаларидан фойдаланиш, яхшилаш имкониятларини аниқлаш ва баҳолаш, шунингдек, билимлар ҳажмини доимий равишда кенгайтириш кабиларни таъминлайди.

20.4 Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш

Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш бўйича чора тадбирлардан мақсад – маҳсулот яшаш циклининг якуний босқичини самарали бошқариш. Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш учун бундай фаолиятни бошқаришнинг олдиндан ўрнатилган бошқариш усуллари – ҳужжатлар ва намуналарни сақлаш, маҳсулотни доимий баҳолаш (масалан, эътирозлар билан ишлаш ва барқарорлик синовлари), белгиланган талабларга кўра ҳисоботларни тайёрлаш кабиларни қўллаш лозим.

20.5 Фармацевтик сифат тизими элементлари

20.5.1 Мазкур бобда баён этилган модель маҳсулот яшаш циклига асосланган сифатга ёндашувни қўллашга кўмаклаши мақсадида фармацевтик сифат тизими элементларини такомиллаштириш учун мўлжалланган. Фармацевтик сифат тизими куйидаги тўртта босқични ўз ичига олади:

- а) жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги тизими;
- б) тўғриловчи ҳамда огоҳлантирувчи хатти-ҳаракатлар тизими (КАПА);
- в) ўзгаришларни бошқариш тизими;
- г) бошқарувчи ходимлар томонидан жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини текшириш.

20.5.2 Кўрсатилган элементларни маҳсулот яшаш цикли босқичлари ва ҳар бир босқичнинг турли мақсадини ҳисобга олган ҳолда қўллаш тавсия этилади. Маҳсулот яшаш циклининг ҳар бир босқичида ишлаб чиқарувчиларга маҳсулот сифатини яхшилаш бўйича инновацион ёндашувларни жорий қилиш учун истиқболларни баҳолаш тавсия этилади.

20.5.3 Мазкур бобда фармацевтик сифат тизими ҳар бир элементининг баёни, ҳар бир элементни маҳсулот яшаш циклининг конкрет босқичига нисбатан қўллаш мисоллари келтирилган жадвал билан яқунланади.

21 Жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги тизими

21.1 Ишлаб чиқарувчиларга жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторингини режалаштириш ва амалга ошириш, шунингдек назорат қилинаётган ҳолатни қўллаб қувватлашни таъминлаш тавсия этилади. Самарали мониторинглаш тизими, исталаётган сифатдаги маҳсулотни ишлаб чиқариш ва доимий яхшилаш учун

DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

соҳаларни аниқлаш учун зарур жараёнлар ва назорат механизмларини, меъёрда доимий амал қилишини қафолатлайди.

21.2 Жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги тизими:

а) назорат стратегиясини ўрнатиш мақсадида, шу жумладан, фармацевтик субстанциялар, хом ашё ва қадоклаш материаллари, иншоотлар ва жихозлардан фойдаланиш шартлари, ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат, тайёр маҳсулот спецификацияларига оид параметрлар ва тавсифларни аниқлаш орқали хатарларни бошқариш тизими, шунингдек, мониторинг ва назоратни ўтказишнинг тегишли усуллари ва муддатларини белгилайди. Назорат стратегияси ўз вақтидаги қайтар ва (ёки) тўғридан-тўғри алоқани ўрнатади ва тегишли тўғриловчи ва огоҳлантирувчи хатти ҳаракатларга кўмаклашади;

б) назорат стратегиясида белгиланган мезонлар ва хусусиятларни ўлчаш ва таҳлил қилиш учун воситаларни таъминлайди (масалан, маълумотларни бошқариш ва статистик инструментлар);

в) назорат қилинадиган ҳолатни доимий таъминлаш учун, назорат стратегиясида белгиланган мезонлар ва характеристикаларни таҳлил қилади;

г) доимий яхшилаш мақсадида чекинишларни камайтириш ва назорат қилишга қаратилган жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати таъсир этувчи камчиликлар манбаларини аниқлайди;

д) ҳам ички, ҳам ташқи манбалардан олинган маҳсулот сифати тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олади, масалан, даъволар, маҳсулотдан воз кечиш, номувофиқликлар, маҳсулотни қайтариб олиш, чекинишлар, аудит, шунингдек, ваколатли органлар текширувлари ва уларнинг натижалари;

е) жараённи тушунишни яхшилаш учун билимлар билан таъминлайди, лойиҳа мезонлари (улар белгиланган бўлса) кўламини кенгайтиради ва жараён валидациясига инновацион ёндашувларни қўллаш учун имкониятларни яратади.

№ 1 Жадвал. Маҳсулот яшаш цикли давомида жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги тизимини қўллаш

Фармацевтик Ишлаб чиқиш	Технологияларни бошқага бериш	Сапоат ишлаб чиқариш	Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш
Дори препаратини ишлаб чиқиш жараёнида, жараён ва маҳсулот ҳақида олинган билимлар ва уларнинг мониторинги натижалари ишлаб чиқариш жараёнида стратегияни белгилаш учун қўллаш мумкин.	Масштабластириш бўйича ишларни ўтказиш вақтидаги мониторинг бирламчи баҳолаш самарадорлигини ва уни ишлаб чиқаришга муваффақиятли жорий этишни таъминлайди. Технологияларни бошқа ерга кўчириш ва масштабластириш	Жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторингининг аниқ белгиланган tizими, назорат қилинаётган ҳолатдаги самарадорликни таъминлайди.	Ишлаб чиқариш тугатишда мониторинг (масалан барқарорлик синовлари) барча синовлар тугатилгунга қадар давом этади. Синовларни муомаладаги дори воситаларда ўтказиш таъсир этилади.

DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

	вақтида олинган билимлар келгусида назорат стратегиясини ишлаб чиқиш учун фойдали бўлиши мумкин.	яхшилашни талаб қиладиган соҳаларни аниқлаш учун қўлланади.	
--	--	---	--

22 Коррекцияловчи ва огоҳлантирувчи харакатлар тизими (КАПА)

Ишлаб чиқарувчига даъволар, маҳсулотдан воз кечиш, номувофикликлар, қайтариб олишлар, чекинишлар, аудит, ваколатли органлар текширувлари ва уларнинг натижалари, шунингдек, жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторингини ўтказишда аниқланган тенденцияларни текшириш натижаларига асосланган, тўғриловчи ва огоҳлантирувчи хатти харакатлар тизимининг ишлашини таъминлаш тавсия этилади. Асосий сабабни аниқлаш учун текшириш давомида структуравий ёндашувдан фойдаланиш тавсия этилади. Хатти харакатлар, текширувни расмийлаштириш ва расман хужжатлаштириш даражаси мазкур Тавсияларнинг II бобига мувофиқ хатарлар даражасига тенг. Тўғриловчи ва огоҳлантирувчи хатти харакатлар методологияси маҳсулот ва жараёни яхшилашга, шунингдек, маҳсулот ва жараёни тушунишни яхшилашга хизмат қилади.

2 Жадвал. Маҳсулот яшаш цикли давомидаги коррекцияловчи ва огоҳлантирувчи харакатлар тизimini қўллаш

Фармацевтик ишланма	Технологияни бошқага бериш	Саноат ишлаб чиқариши	Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш
Маҳсулот ва жараён ўзгарувчанлиги тадқиқ этилади. КАПА методологияси огоҳлантирувчи хатти харакатлар ишлаб чиқариш жараёнини лойихалаштириш ҳам ишлаб чиқишга жорий этилганда фойдали бўлиши мумкин.	КАПА тескари алоқа, тўғридан тўғри алоқа ва унидоимий яхшилаш учун самарали тизими сифатида қўлланиши мумкин	КАПА тизimini қўллаш тавсия этилади, бунда амалга оширилган чора тадбирлар самарадорлигини баҳолаш лозим.	КАПА тизimini маҳсулот ишлаб чиқариш тугатилганидан сўнг ҳам давом эттириш тавсия этилади, бунда муомалада қолган маҳсулотга бўлган таъсир, шунингдек, таъсир ўтказилиши мумкин бўлган бошқа маҳсулотни ҳам эътиборга олиш лозим.

23 Ўзгаришларни бошқариш тизими

23.1 Инновациялар, доимий такомиллашишлар, жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги натижалари, шунингдек, КАПА тизими ўзгаришларга олиб келади. Ушбу ўзгаришларни тўғри баҳолаш, тасдиқлаш ва уларни жорий этиш учун ишлаб чиқарувчи ўзгаришларни бошқаришнинг самарали тизимига эга бўлиши тавсия этилади. Дори воситасига рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасини бериш ёки давлат дори воситалари рўйхатига киритишга қадар ўзгаришларни бошқариш, рўйхатга олиш жараёни яқунлангандан сўнг бўладиган ўзгаришларни бошқаришдан фарқ қилади.

23.2 Ўзгаришларни бошқариш тизими доимий, ўз вақтида ва самарали яхшилашни таъминлайди. Бу ўзгаришлар кутилмаган оқибатларга олиб келмаслигини кафолатлайди.

23.3 Ҳаёт даври босқичларига қараб, маҳсулот ўзгаришлари тизими қуйидагиларни ўз ичига олиши тавсия қилинади:

а) тавсия этиладиган ўзгаришларни баҳолаш учун сифат учун хатарлани бошқариш тизимини қўллаш, бунда хатти ҳаракатлар миқёси ва баҳолаш жараёни хатарлар даражасига мос келиши керак;

б) рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига, шу жумладан, лойиҳавий мезонлар макони (улар белгиланган бўлса) ва (ёки) маҳсулот ва жараёнларни жорий тушунишга оид таклиф этилаётган ўзгаришларни баҳолаш. Белгиланган меъёрларга мувофиқ рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига ўзгаришлар киритиш талаб этилишини аниқлаш учун баҳолашни ўтказиш тавсия этилади. Лойиҳавий мезонлар макони доирасидаги ўзгаришлар белгиланган талаблар нуқтаи назаридан ўзгариш ҳисобланмайди. Аммо фармацевтик сифат тизими нуқтаи назаридан барча ўзгаришлар ўзгаришларни бошқариш тизими ёрдамида баҳоланиши керак;

в) ўзгаришлар техник нуқтаи назаридан асосланганини кафолатлаш учун, тегишли соҳада (масалан, фармацевтик ишлаб чиқиш, ишлаб чиқариш, сифат, тиббиёт, ваколатли органлар билан ўзаро алоқа қилиш) керакли тажриба ва билимларга эга экспертлар гуруҳи томонидан таклиф этилган ўзгаришларни баҳолаш. Таклиф этилаётган ўзгаришлар учун эҳтимолий натижаларни баҳолаш мезонларини белгилаш тавсия қилинади;

г) ўзгаришларни жорий этишдан сўнг, ўзгаришлар мақсадига эришилгани ва бу маҳсулот сифатига таъсир қилмаганлигини тасдиқлаш учун ўзгаришларни баҳолаш.

3 Жадвал. Маҳсулотнинг яшаш цикли давомида ўзгаришларни бошқариш тизимини қўллаш

Фармацевтик ишланма	Технологияни бошқа жойга кўчириш	Саноат ишлаб чиқариши	Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш
Ўзгаришлар фармацевтик ишлаб чиқиш жараёнига хосдир. Барча ўзгаришлар ҳужжатлаштирилади. Ўзгаришларни	Ўзгаришларни бошқариш тизими жараён ёки технологияни бошқа жойга кўчиришда киритилган ўзгаришларни	Саноат ишлаб чиқаришда ўзгаришларни бошқаришнинг давлат кафолати бўлган ҳужжатлаштирилган тизими жорий	Маҳсулот ишлаб чиқариш тугатилганидан сўнгги ҳар қандай ўзгаришлар, тегишли ўзгаришларни

бошқариш жараёни фармацевтик ишлаб чиқиш босқичига мос келади	бошқариш ва хужжатлаштиришни таъминлайди.	қилинган. Сифат бўлими томонидан амалга оширилган назорат, илмий билимлар ва хавф- хатарларни таҳлил қилишга асосланиб баҳолаш имкониятини беради.	бошқариш tizimidan ўтиши керак
--	---	---	--------------------------------------

24 Бошқарувчи ходимлар томонидан жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини текшириш

24.1 Бошқарув ходимлари томонидан текширув уюштириш маҳсулот яшаш цикли давомида жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини таъминлайди. Ташкилот катталиги ва структураси мураккаблигига қараб бошқарув ходимлари томонидан текширув бошқарувнинг турли бўғинларидаги текширув серияларидан иборат бўлиши мумкин. У ўз вақтидаги ва самарали ахборот билан алмашиш, шунингдек, раҳбариятга сифат, уни баҳолаш билан боғлиқ бўлган маълумотларни етказиш механизмларини ўз ичига олади.

24.2 Бошқарув ходимлари томонидан текширув тизими қуйидагиларни ўз ичига олади:

а) ваколатли органлар текширув натижалари, аудиторлик ва бошқа баҳолашлар ваколатли органлар кўрсатмаларининг бажарилиши;

б) маҳсулот сифатини мунтазам равишда кўздан кечириш, улар қуйидагиларни ўз ичига олади:

- даъволарни текшириш ва маҳсулотни қайтариб олиш орқали харидорларнинг талаби бажарилганлик даражаси;

- жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати мониторинги натижалари бўйича хулосалар;

- жараён ва маҳсулот ўзгаришлари самарадорлиги, шу жумладан, тўғриловчи ва огоҳлантирувчи ҳатти-ҳаракатлар натижалари.

в) бошқарув ходимлари томонидан текширув амалга оширилганидан кейинги ҳар қандай чора тадбирлар.

24.3 Бошқарув ходимлари томонидан текширув тизими, тегишли чора тадбирларни, жумладан, қуйидагиларни белгилайди:

а) ишлаб чиқариш жараёни ва маҳсулотни яхшилаш;

б) ресурслар билан таъминлаш, ўқитишни ташкил қилиш ва (ёки) ресурсларни қайта тақсимлаш;

в) билимларни олиш ва тарқатиш.

**O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

4-жадвал. Маҳсулот яшаш даври давомида бошқарув ходимлари томонидан жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатининг текширилиши

Фармацевтик ишлаб чиқиш	Технологияни бошқа жойга кўчириш	Саноат ишлаб чиқариш	Маҳсулот ишлаб чиқаришни тугатиш
Маҳсулот ва технологик жараённи мақбул ишлаб чиқиш ва таъминлаш учун бошқарув ходимлари томонидан текширувлар ўтказиш тавсия этилади.	Ишлаб чиқилган маҳсулотни саноат кўламида ишлаб чиқариш имкониятини таъминлаш учун бошқарув ходимлари томонидан текширувларни амалга ошириш тавсия қилинади.	Бошқарув ходимлари томонидан текширувни юқорида баён этилган структурлашган тизими сифатида ташкил этиш тавсия қилинади, зеро шунда у доимий яхшилаш учун хизмат қилади.	Бошқарув ходимлари томонидан текширув, маҳсулот барқарорлиги, унинг сифатига оид даъволарни текшириш каби жиҳатларни ўз ичига олади.

25 Фармацевтик сифат тизимини доимий яхшилаш

Мазкур Тавсияларнинг 26-28 бандларида фармацевтик сифат тизимини бошқариш ва доимий яхшилаш учун амалга ошириш лозим бўлган тадбирлар баён қилинган.

26 Бошқарув ходимлар томонидан фармацевтик сифат тизимини текшириш

Бошқарув ходимлар фармацевтик сифат тизимини мунтазам текшириш учун тасдиқланган кўрсатмалардан фойдаланиш тавсия қилинади. Бундай текширувлар қуйидагиларни ўз ичига олади:

а) фармацевтик сифат тизими билан боғлиқ мақсадларга эришиш учун чора тадбирлар тизими;

б) фармацевтик сифат тизими доирасида, жараёнлар самарадорлигини текшириш учун қўлланиши мумкин бўлган самарадорлик кўрсаткичларини баҳолаш, масалан, қуйидагиларни:

(1) даъволар, чекинишлар, КАПА ва ўзгаришларни бошқариш жараёнлари;

(2) шартнома бўйича бажариладиган ишлар борасида ўзаро алоқа;

(3) ўз-ўзини инспекция қилиш, шу жумладан, хатарларни бошқариш, тенденцияларни таҳлил қилиш ва аудитлар;

(4) ваколатли органлар томонидан текширувлар ва уларнинг натижалари, шунингдек, харидорлар томонидан текширувлар.

27 Фармацевтик сифат тизимига таъсир этувчи ташқи ва ички омилларни мониторинг қилиш

20.58. Бошқарув ходимлари томонидан текшириладиган омиллар қуйидагиларни ўз ичига олиши мумкин:

- а) янги меъёрий ҳужжатлар, фармацевтик сифат тизимига таъсир қилиши мумкин бўлган, сифат масалаларига бағишланган қўлланма ва нашрлар;
- б) фармацевтик сифат тизимини яхшилашга қодир инновациялар;
- в) иқтисодий вазиятнинг ўзгариши;
- г) қайта ташкил этиш оқибатида маҳсулотга бўлган ҳуқуқнинг бошқага ўтиши.

28 Бошқарув ходимлари томонидан текширув ва мониторинг қилиш натижалари

Бошқарув ходимлари томонидан фармацевтик сифат тизимини текшириш ва ташқи ва ички омилларни мониторинг қилиш натижалари қуйидагиларни ўз ичига олиши керак:

- а) фармацевтик сифат тизими ва унга боғлиқ жараёнларни яхшилаш;
- б) ресурсларни тақсимлаш ёки қайта тақсимлаш ва (ёки) ходимларни ўқитиш;
- в) сифат борасидаги сиёсат ва сифатга оид мақсадларини қайта кўриб чиқиш;
- г) бошқарувчи ходимлар томонидан текширувлар ва амалга оширилган хатти ҳаракатлар натижаларини расман ҳужжатлаштириш, шунингдек, улар ҳақидаги маълумотни ўз вақтида ва самарали алмашиш, натижалар бўйича раҳбариятга ахборот бериш.

29 Атама ва таърифлар

Мазкур бобда қуйидаги асосий тушунчалар қўланилади:

жараён имконияти – жараённинг мана шу маҳсулот талабларига мос келадиган маҳсулот яратиш қобилияти. Жараён имконияти тушунчаси статистик терминлар ёрдамида аниқланиши мумкин;

раҳбарият – бошқарувни амалга оширадиган ва ташкилот фаолияти ёки унинг алоҳида ишлаб чиқариш майдончаси фаолияти учун юқори даражадаги назоратни амалга оширадиган ташкилот ёки унинг алоҳида ишлаб чиқариш майдончаси ресурсларини ишга тушириш учун ваколат ва масъулиятга эга шахс (шахслар);

бошқа ташкилот бажариши учун бериладиган фаолият (аутсорсинг) – буюртмачи билан шартнома асосида бажарувчи томонидан амалга ошириладиган фаолият;

инновация – янги технологиялар ёки методологияларни жорий этиш;

сифат – маҳсулотнинг бевосита хусусиятлари, тизим ёки жараён мажмуининг белгиланган талабларга мос келиш даражаси;

назорат қилинадиган ҳолат – назорат тадбирлари мажмуи доимо жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифати барқарорлигини таъминлайдиган шароит;

тўғриловчи ҳаракат – аниқланган номувофиқлик ёки бошқа номаъқул вазият сабабини бартараф этишга қаратилган ҳаракат. Тўғриловчи ҳаракат такрорий ҳолатни

бартараф этиш учун, огоҳлантирувчи ҳаракат эса ҳолатнинг олдини олиш учун амалга оширилади;

тескари алоқа – натижалар ёки самарадорликдан келиб чиқиб жараён ёки тизимни модификация ёки назорат қилиш;

сифатни режалаштириш – сифатга оид мақсадларни белгилашга қаратилган сифатни бошқариш бўйича фаолият қисми ва сифатга оид мақсадларга эришиш учун керакли технологик жараёнлар ва тегишли ресурсларни аниқлаш;

самарадорлик кўрсаткичлари – сифатга оид мақсадларни миқдорий ифодалаш, ташкилот, жараён ва тизим самарадорлигини ифодалаш учун қўлланиладиган ўлчанадиган қийматлар;

сифат соҳасидаги сиёсат – раҳбарият томонидан белгиланадиган, ишлаб чиқарувчининг сифатга оид умумий мақсадлари ва фаолият йўналишлари;

доимий яхшилаш – ишлаб чиқарувчи томонидан белгиланган талабларга риоя қилиши кафолатларини оширишга қаратилган доимий фаолият;

огоҳлантирувчи ҳаракат – потенциал номувофикликлар ёки бошқа номаъқул вазиятлар сабабини бартараф этишга қаратилган ҳаракат;

лойиҳавий мезонлар макони – турли бирламчи ўзгарувчилар (масалан, хом ашё ва қадоқлаш материаллари хоссалари), шунингдек, сифат таъминоти, исботланган жараён мезонларининг кўп ўлчовли комбинацияси ва ўзаро таъсири;

тўғридан-тўғри алоқа – кутилаётган натижалар ёки самарадорликдан келиб чиқиб назоратни модификация ёки назорат қилиш;

маҳсулотни реализация қилиш – беморлар, тиббиёт ходимлари, харидорлар эҳтиёжига, шунингдек, белгиланган талабларга мос келадиган сифат кўрсаткичларига эга маҳсулот ишлаб чиқаришга эришиш;

сифат бўйича қўлланма – ташкилотда қўлланиладиган сифатни бошқариш тизимини белгилайдиган ҳужжат;

яхшилаш воситаси – мақсадга эришиш воситасини таъминлайдиган услуб ёки жараён;

назорат стратегияси – мазкур маҳсулот ва жараённи тушунишга асосланган ва жараён самарадорлиги ва маҳсулот сифатини таъминлайдиган, сифат бўйича режалаштирилган чора-тадбирлар мажмуи. Ушбу мажмуа фармацевтик субстанциялар, хом ашё ва қадоқлаш материаллари ва дори препарати ингредиентлари, хона ва жихозлардан фойдаланиш шартлари, ишлаб чиқариш жараёнидаги назорат, тайёр маҳсулот спецификациясига тааллуқли мезонлар ва характеристикалар назорати, шунингдек, тегишли йўриқномалар ва мониторинг ва назорат ўтказиш муддатларини ўз ичига олиши мумкин;

билимларни бошқариш – маҳсулот, ишлаб чиқариш жараёни ва компонентлари бўйича маълумот тўплаш, таҳлил қилиш ва уни тарқатиш бўйича фаолият тизими;

ўзгаришларни бошқариш – ўзгаришларни таклиф қилиш, баҳолаш, тасдиқлаш, жорий қилиш ва текшириш бўйича фаолият тизими;

сифат учун хавф-хатарларни бошқариш – маҳсулот яшаш даври давомида дори препаратлар сифати учун хатарларни умумий баҳолаш, назорат қилиш, ахборот узатиш ва хатарларни кўриб чиқиш учун систематик жараён;

фармацевтик сифат тизими, ФСТ – ишлаб чиқарувчининг сифатга тааллуқли фаолиятини бошқариш ва назорат қилиш имконини берадиган бошқарув тизими;

сифатга оид мақсадлар – сифат ва стратегиялар соҳасидаги сиёсатни ўлчанадиган фаолиятга айлантириш воситаси.

**30 Илмий ва хавф-хатарлар таҳлиliga асосланган назорат
ёндашувларини яхшилашнинг потенциал имкониятлари**

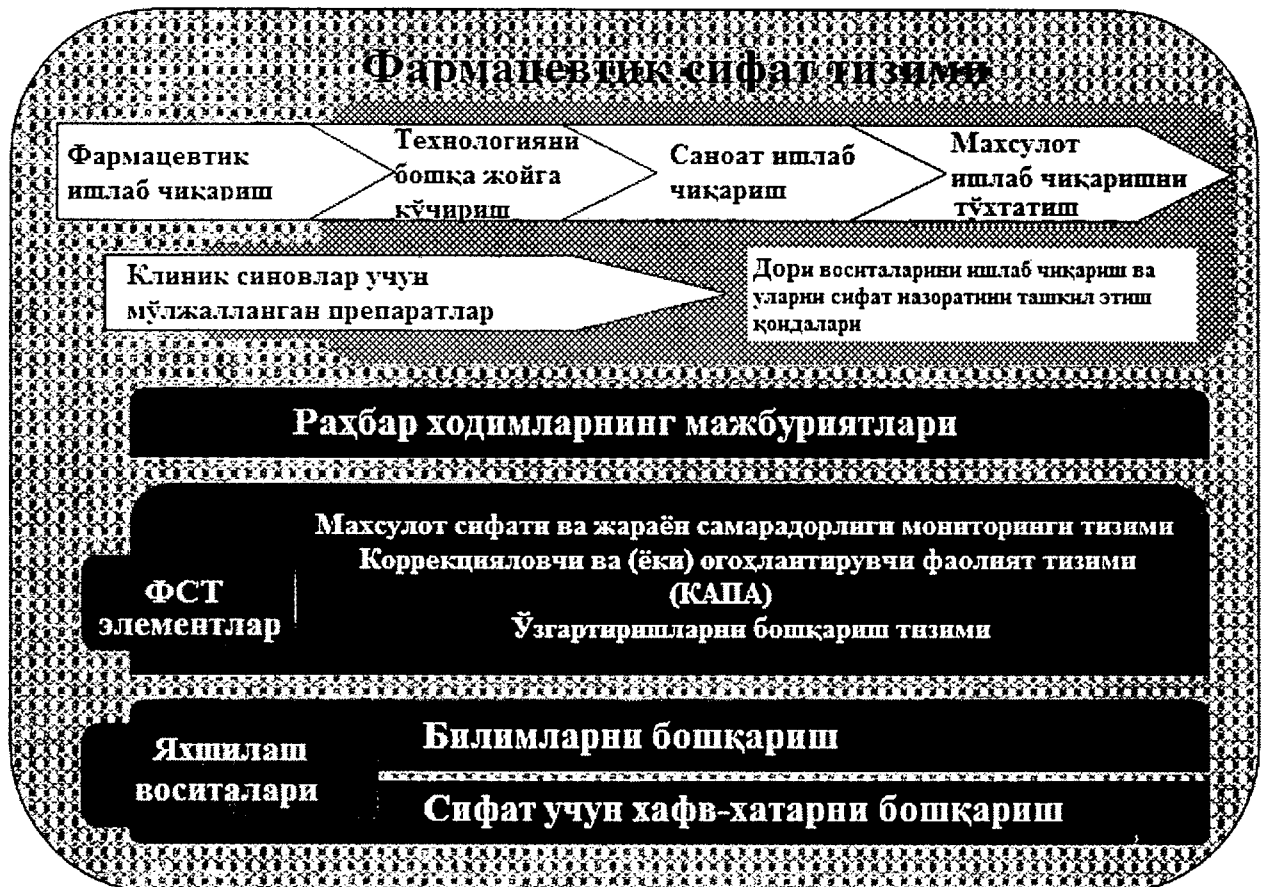
30.1 Ваколатли органлар томонидан қўлланиши мумкин бўлган ёндашувларни яхшилашнинг потенциал имкониятлари:

Иш режаси	Потенциал имконият
1. Дори воситаларни ишлаб чиқариш ва уларнинг сифатини назорат қилиш қоидалари талабларига риоя қилиш	Мос келиш шарт
2. Самарали фармацевтик сифат тизими, шу жумладан, сифат учун хатарларни бошқариш тамойилларини самарали қўллашни намойиш қилиш (масалан, мазкур боб ва мазкур тавсияларнинг 2-боби).	Ваколатли органлар томонидан инспекция ўтказишда хатарлар таҳлиliga асосланган ёндашувлардан фойдаланишни ошириш учун имконият.
3. Маҳсулот ва сифатни тушуниш, шу жумладан, сифат учун хатарларни бошқариш тамойилларини самарали қўллашни намойиш қилиш (масалан, мазкур тавсияларнинг 2-боби ва Гармонизация бўйича “Фармацевтик ишлаб чиқариш” (ICH Q8) халқаро конференцияси қўлланмаси).	Фармацевтик сифатни илмий асосланган баҳолашга кўмаклашиш; инновацион ёндашувларни валидация жараёнига қўллаш имкониятини таъминлаш; чиқаришга рухсат бериш механизмларини реал вақтда жорий қилиш учун имконият.
4. Самарали фармацевтик сифат тизими ва маҳсулот ва жараёни тушуниш, шу жумладан, сифат учун хатарларни бошқариш тамойилларини самарали қўллашни намойиш қилиш қилиш (масалан, мазкур боб ва Гармонизация бўйича “Фармацевтик ишлаб чиқариш” (ICH Q8) халқаро конференцияси қўлланмаси ва мазкур Тавсияларнинг 2-боби).	Ваколатли органлар томонидан инспекция ўтказишда хатарларни таҳлил қилишга асосланган ёндашувлардан фойдаланишни ошириш; фармацевтик сифатни илмий асосланган баҳолашга кўмаклашиш; илмий асосланган ҳамда инновациялар ва доимий яхшилашлардан максимал фойда чиқариш учун дори воситаларини рўйхатдан ўтказишдан кейин киритиладиган хавф-хатарлар таҳлиliga асосланган ўзгаришлар жараёнларини мақбуллаштириш; инновацион ёндашувларни валидация жараёнига қўллаш имкониятини таъминлаш; чиқаришга рухсат бериш механизмларини реал вақтда жорий қилиш учун имконият.

D'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZOMLARI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Мазкур бобга мувофиқ фармацевтик
сифат тизими моделининг чизмаси



1-расм

30.2 Юқоридаги чизмада фармацевтик сифат назорати (ФСН) моделининг асосий хусусиятлари кўрсатилган. Фармацевтик сифат тизими чизманинг юқори қисмида кўрсатилганидек, маҳсулотнинг бутун яшаш даври, шу жумладан, фармацевтик ишлаб чиқиш, технологияларни кўчириш, саноат ишлаб чиқариш ва ишлаб чиқаришни тугатишни қамраб олади. Шунингдек, чизма ишлаб чиқаришни ташкил этиш ва дори воситалар сифатини назорат қилиш қондалари клиник синовлар учун мўлжалланган дори препаратларини ишлаб чиқаришга ҳам тааллуқли.

Кейинги горизонтал блок бошқарув ходимларининг маҳсулот яшаш даврининг барча босқичларига тааллуқли мажбуриятлари (мазкур Тавсияларнинг 20.20-бандида баён қилинган) нинг аҳамиятини тасвирий ифодалайди. Ундан кейинги горизонтал блокда ФСН модели учун таянч ҳисобланадиган фармацевтик сифат тизими элементлари рўйхати келтирилган. Бу элементларни, доимий яхшилаш учун соҳаларни аниқлаш имкониятларини тушунган ҳолда, маҳсулот яшаш даври босқичлари ўртасидаги фарқлар ва ҳар бир босқичнинг ўзига хос мақсадини ҳисобга олган ҳолда қўллаш керак бўлади.

Чизманинг қуйи қисмидаги горизонтал блоклар тўпламида билимларни бошқариш ва яшаш даврининг барча босқичларида қўлланадиган сифат учун хавф-хатарларни бошқаришни яхшилаш воситалари кўрсатилган. Бу яхшилаш воситалари маҳсулотни

D.Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

сотишда сифатни таъминлаш ва доимо назоратда ушлаб туришда, сифатни фармацевтик тизими мақсадларига эришиш ва уни доимий равишда яхшилаб боришга кўмаклашади.

31 СЕРИЯНИ СЕРТИФИКАТЛАШТИРИШ, ХУЖЖАТЛАРНИ РАСМИЙЛАШТИРИШ БЎЙИЧА ТАВСИЯЛАР

31.1 Асосий талаблар

31.1.1 Мазкур бобда дори воситаси серияси сертификати (бундан кейин – серия сертификати) бўлган тавсиялар баён қилинган.

31.1.2 Дори воситасининг ҳар бир серияси, шу жумладан дори воситалари ишлаб чиқариш ва сифатини назорат қилиш талабларига амал қиладиган бошқа давлатларга юборилганда ҳам, дори воситаси ишлаб чиқарувчиси томонидан берилган сифат сертификати билан юбориш тавсия этилади.

31.1.3 Серия сертификатини, дори воситаси рўйхатдан ўтказиш хужжатлар барча талабларига мос келишини кафолатлаш учун, дори воситасини тўлиқ сифат ва миқдор жиҳатдан таҳлил қилгандан сўнг бериш тавсия этилади. Серия сертификати сериянинг спецификацияларга мос келиши ва рўйхатдан ўтказиш хужжатларига мувофиқ ишлаб чиқарилганини тасдиқлайди. Серия сертификатида дори воситасига батафсил спецификациялар, аналитик усулларга ҳаволалар, таҳлилий синовлардан олинган натижалар келтирилади, шунингдек, серияни ишлаб чиқариш, ўраб-жойлаш ва сифат назорати бўйича қайдлар текширилиб, уларнинг дори воситаларни ишлаб чиқаришни ташкил этиш ва сифатини назорат қилиш қоидалари талабларига жавоб бериши ҳақидаги хулоса тасдиқланганлиги ҳақида маълумот бўлиши керак. Серия сертификати серия чиқаришга яроқли эканлигини тасдиқлаш учун масъул шахс томонидан имзоланади.

31.1.4 Дори воситасини реализация қиладиган ташкилотга ишлаб чиқарувчидан серия сертификатини олиш ва сақлаш тавсия қилинади. Сўровномага биноан кўрсатилган сертификат ваколатли органлар вакилларига тақдим этилади. Ишлаб чиқарувчи томонидан берилган сертификат қайта назоратни ўтказмаслик учун алоҳида аҳамият касб этиши мумкин, агар бунга Ўзбекистон Республикаси меъёрий хужжатларида йўл кўйилган бўлса.

31.1.5 Зарурат бўлганда серия сертификати ярим тайёр маҳсулот учун ҳам берилиши мумкин (хусусан, оралик маҳсулот, қадокланмаган ёки қисман қадокланган маҳсулот учун).

31.1.6 Серия сертификати шунингдек клиник синовлар учун мўлжалланган дори препаратлари ва фармацевтик ФФИ-субстанциялар ва учун ҳам берилиши мумкин.

31.2 Дори воситаси серияси сертификатидаги маълумотлар

Серия сертификатини ишлаб чиқарувчи бланкида куйидаги маълумотларни кўрсатган ҳолда расмийлаштириш тавсия этилади:

- 1) маҳсулот номи;
- 2) импортчи мамлакат;
- 3) рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси қайд тизимида ёки клиник тадқиқотларни ўтказиш кўрсатмаси;
- 4) дозаси ва (ёки) фаоллиги;

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

- 5) дори шакли;
- 6) ўраб-жойлаш ўлчами ва тури;
- 7) серия рақами;
- 8) ишлаб чиқариш санаси;
- 9) яроқлилиқ муддатини тугаш санаси;
- 10) сифат назорати ўтказилган барча ишлаб чиқариш майдончалари ва жойлари номлари (агар иложи бўлса), манзили ва лицензия рақамлари;
- 11) барча ишлаб чиқариш майдончалари учун дори воситаларини ишлаб чиқаришни ташкил қилиш ва сифатини назорат қилиш қоидалари талабларига мослиги тўғрисидаги хулоса;
- 12) таҳлил натижалари;
- 13) изоҳлар;
- 14) сертификатлаштириш тўғрисидаги ариза;
- 15) ваколатли шахс фамилияси, исми, шарифи (агар бўлса) ва лавозими;
- 16) ваколатли шахс имзоси;
- 17) имзоланган сана.

31.3 Дори воситаси серияси сертификатини расмийлаштириш бўйича тушунтиришлар

31.3.1 Маҳсулот номи: патентланган номи, савдо номи ёки импортчи мамлакатдаги номи (нима қўлланишга қараб). Клиник синовларга мўлжалланган дори препаратлар учун – клиник тадқиқотларни ўтказишга рухсатнома бериш ҳақидаги аризадаги код рақами.

31.3.2 Импорт қилувчи мамлакат: агар маҳсулот Ўзбекистон Республикаси ҳудудида сотиш учун мўлжалланган бўлса, шу жумладан агарда бундай маҳсулот Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ишлаб чиқарилган бўлса, импорт қилувчи мамлакат Ўзбекистон Республикаси ҳисобланади.

31.3.3 Рўйхатга олиш гувоҳномаси қайд рақами ёки клиник синовларни ўтказишга бўлган кўрсатма: дори воситасининг импорт қилувчи мамлакатдаги рўйхатга олиш гувоҳномаси қайд рақами. Клиник синовларга мўлжалланган дори препаратлар учун – клиник синовларни ўтказишга кўрсатма.

31.3.4 Дозаси ва (ёки) фаоллиги: барча фармацевтик ФФИ-субстанциялар дори шакли бирлигидаги номи ва миқдори. Клиник синовлар учун дори воситалари, шу жумладан плацебога келсак, бундай маълумотни тақдим этиш услуги “яширин” синов кодини очилишига олиб келмаслик керак.

31.3.5 Дори шакли: аниқ дори шаклини кўрсатиш (масалан, таблетка, капсула, суртма).

31.3.6 Ўраб-жойлаш ўлчами ва тури: идиш қадоғи сифими ва унинг тури кўрсатилиши керак (масалан, ампула, флакон, блистер).

31.3.7 Серия рақами (маҳсулотга тааллуқли партия рақами): ишлаб чиқариш ва серияни улгуржи сотиш тарихини кузатиш имконини берадиган ҳарфлар ёки рамзларнинг ноёб комбинациясидан иборат серияни идентификацияловчи рақам.

31.3.8 Ишлаб чиқариш санаси: импорт қилувчи мамлакатда ўрнатилган талабларга мувофиқ кўрсатилади.

31.3.9 Яроклилик муддатини тугаш санаси: маҳсулот талаб қилинадиган шароитларда сақланганда бутун яроклилик муддати давомида амал қилувчи импортёр мамлакатда тасдиқланган спецификацияларга мос келиши кутилаётган вақтни аниқлаш учун идиш ва (ёки) ёрликларда кўрсатилган сана; бу санадан сўнг маҳсулотни қўллаш тавсия этилмайди.

31.3.10 Барча ишлаб чиқариш майдончалари ва сифат назоратини ўтказиш жойлари номлари (агар иложи бўлса), манзиллари ва лицензия рақамлари: Мазкур ишлаб чиқариш билан боғлиқ барча ишлаб чиқариш майдончалари, шу жумладан, тегишли лицензия номи (агар иложи бўлса), манзили ва рақами кўрсатилган ҳолда ўраб-жойлаш ва (ёки) тамғалаш ва серия сифатини назорат қилиш кўрсатилади. Номи (агар иложи бўлса) ва манзиллар дори воситаларни ишлаб чиқариш лицензиясига мос келиши керак.

31.3.11 Хамма ишлаб чиқариш майдончалари учун, ишлаб чиқарувчининг ишлаб чиқаришини ва сифат назоратини ташкил қилиш қоидаларига мос келиши бўйича хулосалар: хулосалар рақами кўрсатилади.

31.3.12 Таҳлил натижалари: тасдиқланган спецификациялар, олинган натижалар, қўлланилган йўриқномаларга ҳаволалар келтирилади. (Маҳсулот сифатини тасдиқловчи амал қилиш муддати кўрсатилган алоҳида хужжат бўлса, унда у ҳам илова қилинади).

31.3.13 Шархлар: серия мувофиқлигини тасдиқловчи (масалан махсус сақлаш шароитлари ёки ташиш усуллари) импорт қилувчи ва (ёки) инспектор учун фойдали бўлиши мумкин бўлган қўшимча маълумотлар.

31.3.14 Сертификатлаштириш учун ариза: ариза ишлаб чиқариш, ўраб жойлаш ва (ёки) тамғалаш ва сифат назоратини ўз ичига олади. Қуйидаги матнни қўллаш тавсия этилади. “Ушбу билан шуни тасдиқлайманки, юқорида келтирилган маълумот хақиқий ва аниқ. Бу серияни юқорида кўрсатилган ишлаб чиқариш майдончасида ишлаб чиқаришни ва сифат назоратини ташкил қилиш қоидаларига риоя қилинган ҳолда ишлаб чиқарилган. Шунингдек импорт қилувчи давлат қайд этиш хужжатларидаги МХларга ёки клиник синовлар учун мўлжалланган дори воситалари спецификациялари талабларига жавоб беради. Ишлаб чиқариш, ўраб жойлаш ва таҳлил бўйича ёзувлар “Ишлаб чиқаришни ва сифат назоратини ташкил қилиш қоидаларига” тўғри келиши аниқланган ва текширилган.

31.3.15 Ваколатли шахснинг фамилияси, исми, шарифи ва лавозими: ишлаб чиқариш майдончасининг номи, манзили ҳам кўрсатилади.

31.3.16 Ваколатли шахс имзоси: ваколатли шахс шахсан ўзи имзо чекади.

31.3.17 Имзолаш санаси: сертификат имзоланган сана кун, ой ва йил кўрсатилган ҳолда белгиланади.

31.3.18 Дори воситаси серияси сертификати расмийлаштирилганда “серия” ва “партия”, шунингдек “сифат назорати” ва “текшириш” иборалари тенг маънода қўлланилади.

O'Z STANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHITIRISH VA
 DAVLAT MUDOFIZASI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHO BOSHQARTIRISH

БИБЛИОГРАФИК МАЪЛУМОТЛАР

ОКС 01.020

Таянч сўзлар: яхши ишлаб чиқариш амалиёти, қулланиш соҳаси, атамалар ва таърифлар, тамойиллар, хона, асбоб-ускуна, ҳужжатлар, намуналар танлаб олиш, баённомалар, спецификациялар, ходим.

**ЎЗЎСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
СТАНДАРТИЛАШТИРИШ ВА
ДАВЛАТ НИЗОМЛАРИНИ
МУВОФИQLАШТИРИШ
БОШҚА АМ. С.:**

БИБЛИОГРАФИЯ

Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики: В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибиляев и др. - М., 2007. - 48 с.

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

III/5272/94 Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation - control of starting materials for the production of blood derivatives

Council of Europe Recommendation of 29 June 1998 On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC)

Council of Europe Press. - Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

European Pharmacopoeia. 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. - 3308 p.

Human Plasma for Fractionation. - European Pharmacopoeia 6.0. - P. 2073-2075.

CPMP/ICH/381/95 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing; stability testing of new drug substances and products

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHITIRISH VA
DAVLAT N. ZORATINI
MUVOFIQLASHITIRISH
BOSHQARMASI

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances.

CPMP/QWP/2819/00 (EMA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/2820/00 (EMA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

EMA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products (3AQ4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology (3AB1a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of monoclonal antibodies (3AB4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95, 3AB8a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev. 3, 3AB12a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

ICH Q2A Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology ICH Q2B Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology

ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin

ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8 Pharmaceutical development

ICH Q9 Quality Risk Management

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N. ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 1: Recommendations. - Second edition. - WHO, 1993. - X + 188 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Biological Standardization. Forty-third Report. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series № 840)

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. - Second edition. - WHO, 1996. - XVI + 973 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 3: Surveillance and Control of Community Water Supplies. - Second edition. - WHO, 1997. - XII + 238 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 1: Recommendations. - WHO, 1998. - VIII + 36 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. - Second edition. - WHO, 1998. - VIII + 283 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum: Microbiological Agents in Drinking-water. - WHO, 2001. - 141 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series № 908). - Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. - P. 99-112

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO. RM. SA

АХБОРОТ МАЪЛУМОТЛАР

Фармацевтика тармоғини ривожлантириш
агентлиги директорининг биринчи ўринбосари



Н.Н.Бердиев

Фармацевтика тармоғини ривожлантириш
агентлиги директорининг ўринбосари



Темиров

«Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий
техника экспертизаси ва стандартлаштириш
Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси директори



Ш.Х.Абдуганиев

Фармацевтика тармоғини ривожлантириш
Агентлиги илмий тадқиқотларни ташкил
этиш, янги дори воситаларини ишлаб чиқиш
ва ўзлаштириш, сифат тизими ва инновацион
технологияларни жорий этиш бўлими бошлиғи

А.Ф.Дусматов

Дори воситалари сифатини назорат қилиш ва
стандартлаштириш лабораторияси мудири

Г.Э.Болтабаева

Фармацевтика соҳасига халқаро
стандартларни жорий этишни
мувофиқлаштириш бўлими бошлиғи

А.Б.Ибрагимов

Фарминспекция бош мутахассиси

Н.О.Саркисянц

Фармацевтика фанлари номзоди, доцент

Д.Т.Саипова

**ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
СТАНДАРТЛАШТИРИШ ВА
ДАВЛАТ ИСТИҚОТИ
МУВОФИҚЛАШТИРИШ
БОШҚАРМОНЛИГИ**

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИНИНГ ДАВЛАТ СТАНДАРТИ

ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ - GMP

Расмий нашр

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

Издание официальное

Министерство здравоохранения

Республики Узбекистан

Агентство «Узстандарт»

Ташкент 2018

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

Издание официальное

**Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан
Агентство «Узстандарт»**

Ташкент 2018

ПРЕДИСЛОВИЕ

1. РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения» МЗ РУз
2. ЗАРЕГИСТРИРОВАН и ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Узбекского агентства стандартизации, метрологии и сертификации (агентство «Узстандарт») за № 05-984 от «05» 10 2018 года
3. Настоящий стандарт составлен в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения, EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
4. ВЗАМЕН O'z DSt 2766:2013

Информация о введении в действие (прекращение действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории Узбекистана публикуется в указателе, издаваемом Агентством «Узстандарт». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе, издаваемом Агентством «Узстандарт».

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Исключительное право официального опубликования настоящего Государственного стандарта на территории Республики Узбекистана принадлежит Агентству Узстандарт.

СОДЕРЖАНИЕ

Общее положение.....	1
Термины и определения понятий.....	2
Нормативные ссылки.....	19
Обозначения и сокращения.....	20
5 Основные требования надлежащей производственной практики лекарственных средств.....	22
5.1 Управление качеством.....	22
5.1.1 Принцип.....	22
5.1.2 Обеспечение качества.....	22
5.1.3 Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP).....	23
5.1.4 Контроль качества.....	24
5.1.5 Обзор качества продукции.....	25
5.1.6 Управление риском для качества.....	26
5.2 Персонал.....	26
5.2.1 Принцип.....	26
5.2.2 Общие требования.....	26
5.2.3 Руководящий персонал.....	27
5.2.4 Обучение.....	28
5.2.5 Гигиенические требования к персоналу.....	29
5.3 Помещения и оборудование.....	30
5.3.1 Принцип.....	30
5.3.2 Помещения.....	30
5.3.2.1 Общие требования.....	30
5.3.2.2 Производственная зона.....	30
5.3.2.3 Складские зоны.....	31
5.3.2.4 Зоны контроля качества.....	32
5.3.2.5 Вспомогательные зоны.....	32
5.3.3 Оборудование.....	33
5.4 Документация.....	33
5.4.1 Принцип.....	33
5.4.2 Общие требования.....	34
5.4.3 Требуемая документация.....	35
5.4.3.1 Спецификации.....	35
5.4.3.2 Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы.....	35
5.4.3.3 Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.....	35
5.4.3.4 Спецификации на готовую продукцию.....	35
5.4.4 Производственная рецептура и технологические инструкции.....	36
5.4.5 Инструкции по упаковке.....	36
5.4.6 Протоколы производства серий.....	37
5.4.7 Протоколы упаковки серий.....	37
5.4.8 Методики и протоколы.....	38
5.4.8.1 Получение.....	38

~~U'ZSTANDART AGENTLIGI~~
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.4.8.2 Отбор проб.....	39
5.4.8.3 Проведение испытаний.....	39
5.4.8.4 Прочее.....	39
5.5 Технологический процесс.....	40
5.5.1 Принцип.....	40
5.5.2 Общие требования.....	40
5.5.3 Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса.....	41
5.5.4 Валидация.....	42
5.5.5 Исходное сырье.....	42
5.5.6 Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция.....	43
5.5.7 Упаковочные материалы.....	43
5.5.8 Операции по упаковке.....	44
5.5.9 Готовая продукция.....	45
5.5.10 Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы.....	45
5.6 Контроль качества.....	46
5.6.1 Принцип.....	46
5.6.2 Общие требования.....	46
5.6.3 Надлежащая лабораторная практика контроля качества.....	47
5.6.4 Документация.....	47
5.6.5 Отбор проб.....	47
5.6.6 Проведение испытаний.....	48
5.6.7 Программа дальнейшего испытания стабильности.....	49
5.7 Производство и анализ по контракту.....	51
5.7.1 Принцип.....	51
5.7.2 Общие требования.....	51
5.7.3 Заказчик.....	51
5.7.4 Исполнитель.....	52
5.7.5 Контракт.....	52
5.8 Рекламации и отзыв продукции.....	53
5.8.1 Принцип.....	53
5.8.2 Рекламации.....	53
5.8.3 Отзывы.....	54
5.9 Самоинспекция.....	55
5.9.1 Принцип.....	55
Приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств.....	56
Приложение 2. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.....	74
Приложение 3. Производство радиоактивных лекарственных средств (радиофармацевтических препаратов).....	103
Приложение 4. Производство медицинских изделий.....	110

Приложение 5. Производство лекарственных средств растительного происхождения.....	117
Приложение 6. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов.....	122
Приложение 7. Производство жидкостей, кремов и мазей.....	124
Приложение 8. Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций.....	126
Приложение 9. Компьютеризированные системы.....	128
Приложение 10. Применение ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств.....	131
Приложение 11. Производство лекарственных средств для исследований.....	137
Приложение 12. Производство лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы.....	153
Приложение 13. Квалификация и валидация.....	162
Приложение 14. Сертификация Уполномоченным лицом и выпуск серии.....	168
Приложение 15. Выпуск по параметрам.....	180
Приложение 16. Досье производственного участка.....	183
Приложение 17. Контрольные и архивные образцы.....	197
Приложение 18. Управление рисками для качества (рекомендательное).....	202
Приложение 19. Требования к производству лекарственных веществ – (АФИ - субстанций).....	222
Приложение 20. Фармацевтическая система качества (рекомендательное).....	233
Библиографические данные.....	255
Библиография.....	256
Информационные данные.....	259

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ - GMP

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICE - GMP

Дата введения с 08.10. 2018 г.

1 ОБЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ

Настоящий Государственный стандарт (далее по тексту стандарт) устанавливает принципы и правила (требования) надлежащей производственной практики лекарственных средств, включая действующие вещества, используемые в составе лекарственных препаратов.

Настоящий стандарт применим к производству лекарственных средств, производимых в РУз для продажи на внутреннем рынке и с целью экспорта, а также к лекарственным средствам, импортируемым в РУз.

Настоящий стандарт распространяется на производство лекарственных средств, включая их полное и неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки. Кроме того, оно распространяется на все серийные производства лекарственных средств, а также на производство лекарственных средств для клинических испытаний.

Настоящий стандарт и приложения не распространяются на изготовление, фасовку, переупаковку или перемаркировку, если эти процессы осуществляются исключительно для розничной реализации фармацевтами в аптеках или лицами, имеющими официальное разрешение осуществлять такие процедуры в РУз.

Настоящий стандарт не распространяется на вопросы охраны труда и промышленной безопасности, а также экологической безопасности, которые определяются другими нормативными документами и действующим законодательством РУз.

Настоящий стандарт применяют для построения систем обеспечения качества и организации надлежащего производства лекарственных средств; для проектирования, строительства, реконструкции и технического переоснащения предприятий фармацевтического профиля; для аудита и инспектирования предприятий-производителей готовых лекарственных средств и действующих веществ.

Настоящий стандарт рекомендуется применять предприятиям-производителям готовых лекарственных средств и действующих веществ в РУз, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, соответствующим предприятиям-

6483
05 10

18

производителям, продукция которых импортируется в РУз, а также их аудиторам и инспекторам.

Настоящий стандарт пригоден для организации производства лекарственных средств, а также для использования в целях аудита, инспектирования и сертификации производственных участков на соответствие GMP.

2 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

Автоцистерна (tanker): Контейнер, установленный на транспортном средстве для транспортирования, сжиженного или криогенного газа.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ); лекарственное вещество; действующее вещество (active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance): Любое вещество (или смесь веществ), которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при использовании в производстве лекарственного средства становится его активным ингредиентом. Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием; их применяют для лечения, диагностики или профилактики заболевания, для изменения состояния, структур или физиологических функций организма, для ухода, обработки и облегчения симптомов.

Анализ риска (risk analysis): Определение уровня риска, связанного с идентифицированными опасностями.

Баланс (reconciliation): Соотношение между количеством продукции или материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, обязательно принимая во внимание обычное отклонение.

Баллон (cylinder): Контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением.

Транспортабельный контейнер под давлением вместимостью не более 150 л (по воде). В данном документе применение термина «баллон» в соответствующем контексте может означать группу баллонов (или связку баллонов).

Банк клеток (cell bank):

- Система банка клеток (cell bank system):

Это система, посредством которой производят последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, происходящих из одного и того же главного банка клеток (характеризуется идентичностью клеточной линии и полным отсутствием контаминации). Для приготовления рабочего банка клеток используется некоторое число контейнеров из главного банка клеток. Систему банка клеток валидируют в отношении количества пассажей или числа удвоений популяции после введения заданного количества пассажей во время обычного технологического процесса.

• **Главный банк клеток (master cell bank):**

Полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая вместе таким образом, чтобы обеспечить единообразие, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Обычно главный банк клеток хранят при температуре минус 70 °С или ниже.

• **Рабочий банк клеток (working cell bank):**

Культура клеток, происходящая из главного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур, используемых в технологическом процессе. Обычно рабочий банк клеток хранится при температуре минус 70 °С или ниже.

Биологические агенты (biological agents): Микроорганизмы, включая полученные способами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как патогенные, так и непатогенные.

Биореактор (bioreactor): Закрытая система, такая, как ферментер, в которую вводят биологические агенты наряду с другим сырьем таким образом, что это приводит к их размножению или к продуцированию ими других веществ путем взаимодействия с другим сырьем. Биореакторы обычно снабжены регулирующими и контролирующими приборами, а также приспособлениями для соединения, добавления и удаления веществ.

Валидация (validation): Действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также термин «квалификация»).

Валидация очистки (cleaning validation): Документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.

Валидация процесса (process validation): Документированное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами и приводит к получению лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества.

Вентиль (valve): Устройство для открывания и закрывания контейнеров.

Вентиль удерживания минимального давления (minimum pressure retention valve)

Вентиль, оборудованный системой, препятствующей обратному потоку, который поддерживает определенное давление (около 3-5 бар выше атмосферного) для предотвращения контаминации в ходе использования.

Возврат (return): Отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства независимо от того, имеется ли у него дефект качества.

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Воздушный шлюз (airlock): Ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения как людей, так и вещей.

Вред (harm): Ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утери качества продукции или пригодности.

Вспомогательные вещества и материалы (process aids): Вещества и материалы, за исключением растворителей, которые являются вспомогательными при производстве промежуточной продукции или АФИ и сами по себе не участвуют в химической или биологической реакции (например, фильтрующие материалы, активированный уголь и т.п.).

Вторичная изоляция (secondary containment): Система изоляции, предотвращающая проникновение биологического агента во внешнюю окружающую среду или в другие рабочие зоны. Это достигается использованием помещений, специально оборудованных средствами обработки воздуха, наличием воздушных шлюзов и/или стерилизаторов для передачи материалов наружу наряду с методиками по безопасному ведению процесса. Во многих случаях это может повышать эффективность первичной изоляции.

Вторичная упаковка (outer packaging): Упаковка, в которую помещен препарат в первичной упаковке.

Выпуск по параметрам (parametric release): Система выпуска, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям GMP, относящимся к выпуску по параметрам.

Выход ожидаемый (yield, expected): Количество вещества или процент от теоретического выхода, ожидаемые на любой соответствующей стадии технологического процесса, основанные на данных, полученных ранее в лаборатории, при опытном или промышленном производстве.

Выход теоретический (yield, theoretical): Количество, которое определено на основании количества используемого вещества и могло бы быть произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса.

Газ (gas): Вещество или смесь веществ, которые полностью газообразны при давлении 1,013 bar (101,325 кПа) и температуре 15 °C или имеют давление паров свыше 3 bar (300 кПа) при температуре 50 °C (ISO 10286).

Готовая продукция; готовый препарат (finished product): Лекарственный препарат, который прошел все стадии изготовления и находится в окончательную упаковку.

Группа баллонов (cylinder bundle): Комплект баллонов, скрепленных друг с другом рамой и соединенных трубопроводом, транспортируемый и используемый в качестве единого целого.

Досье производственного участка (site master file): документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований GMP при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только эту часть операций (например, упаковку, анализ и т.д.).

Досье спецификаций на препарат (product specification file): документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований GMP при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только эту часть операций (например, упаковку, анализ и т.д.).

Жизненный цикл препарата (product lifecycle): Все фазы жизни препарата от начальной разработки, пребывания на рынке и до прекращения существования препарата.

Заказ (order): Распоряжение относительно изготовления, упаковки и/или отгрузки определенного количества единиц лекарственного(ых) средства (средств) для исследований.

Заказчик клинического испытания или спонсор (sponsor): юридическое или физическое лицо, которое является инициатором начала клинического испытания лекарственного средства и отвечает за его организацию, контроль и/или финансирование.

Зона (area): Условно ограниченная каким(и) – либо параметром(ами) или условием(ями) часть производственного помещения.

Идентификация риска (risk identification): Систематическое использование информации по вопросу риска или описанию проблемы для определения потенциальных источников вреда (опасности).

Изолированная зона (contained area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны.

Изоляция (containment): Действия по заключению биологического агента или другой сущности в пределах определенного пространства.

Инфицированный (infected): Зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции.

Информирование о риске (risk communication): Распределение информации о риске и управлению риском между лицом, ответственным за принятие решения, и другими участниками.

Испытание гидростатическим давлением (hydrostatic pressure test): Испытание, проводимое по соображениям безопасности в соответствии с национальными или международными требованиями для того, чтобы удостовериться, что баллоны или резервуары могут удерживать высокое давление.

Исследователь (investigator): Лицо, ответственное за проведение клинического испытания в медицинском учреждении. Если испытание проводит коллектив сотрудников медицинского учреждения, исследователем (ответственным исследователем) является руководитель коллектива.

Исследуемое лекарственное средство (investigational product): лекарственное вещество в лекарственной форме или плацебо, проходящие испытания или используемые в качестве эталона в клиническом испытании. Исследуемым может быть зарегистрированное лекарственное средство, которое применяют или производят (изготавливают или упаковывают) иначе, чем это указано в регистрационном досье, или применяют по новому показанию, или используют для расширения сведений о его применении по утвержденному показанию.

Исходное сырье (starting material): Любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

Исходное сырье для производства АФИ (API starting material): Сырье, промежуточная продукция или АФИ, которые используются для производства АФИ и входят в структуру АФИ в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье может быть товаром - веществом, закупленным у одного или нескольких поставщиков по контракту или торговому соглашению, или может производиться самим предприятием. Исходное сырье, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру.

Калибровка (calibration): Ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонных образцов.

Карантин (quarantine): Статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о выдаче разрешения на их выпуск или отказе в нем.

Качество (quality): Степень, до которой характеристики, свойственные продукции, системе или процессу, соответствуют требованиям (см. документ ICH Q6A касательно

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHITIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

определения термина «качество» специально для действующих веществ и лекарственных средств).

Квалификация (qualification): Действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация».

Квалификация монтажа (IQ) (installation qualification - IQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, соответствуют утвержденному проекту и рекомендациям производителя.

Квалификация проекта (DQ) (design qualification - DQ): Документированное подтверждение пригодности предлагаемого проекта технических средств, систем и оборудования для их предполагаемого использования.

Квалификация функционирования (OQ) (operational qualification - OQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом на всем протяжении заданных рабочих диапазонов.

Квалификация эксплуатационных качеств (PQ) (performance qualification - PQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование при совместном использовании могут функционировать эффективно и с воспроизводимыми результатами на основе утвержденного метода ведения процесса и спецификации на продукцию.

Клеточная культура (cell culture): Клетки, выделенные из многоклеточных организмов и растущие in vitro.

Клиническое испытание (clinical trial): Какое-либо исследование на людях - субъектах испытания, предназначенное для выявления или проверки фармакологических и/или фармакодинамических свойств исследуемого(ых) препарата(ов), его (их) влияния на клинические проявления заболевания и/или для выявления побочных реакций, и/или для изучения его (их) абсорбции, распределения, метаболизма и выведения, и проводимое с целью подтверждения его (их) безопасности и/или эффективности.

Код рандомизации (randomization code): Перечень, в котором указано лечение, назначенное каждому субъекту процесса рандомизации.

Компоненты крови (blood components): Компоненты крови для терапии (эритроциты, лейкоциты, плазма, тромбоциты), которые могут быть получены с помощью центрифугирования, фильтрации и замораживания с использованием традиционной методологии банков крови.

Компьютеризированная система (computerized system): Система, включающая ввод данных, электронную обработку и выдачу информации, используемая либо для протоколирования, либо для автоматического управления.

Компьютерная система (computer system): Группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спланированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций.

Контейнер (container): Криогенный сосуд, резервуар, автоцистерна, баллон, группа баллонов или любая другая упаковка, непосредственно контактирующая с медицинским газом.

Контролируемая зона (controlled area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы контролировать внесение возможного загрязнения (может использоваться система подачи воздуха, приблизительно соответствующая классу D) и последствия случайного распространения живых организмов. Уровень осуществляемого контроля должен зависеть от природы организма используемого в процессе. Как минимум, зона должна эксплуатироваться при отрицательном давлении по отношению к близлежащей внешней окружающей среде и позволять эффективно устранять незначительные количества находящихся в воздухе источников контаминации.

Контроль в процессе производства; производственный контроль (in-process control): Проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды или оборудования также может рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

Контроль изменений (change control): Официальная система, согласно которой квалифицированные представители соответствующих профессий изучают предлагаемые или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на статус валидации технических средств, систем, оборудования или процессов. Цель такого контроля - определить необходимость мероприятия, которое бы гарантировало и документально удостоверило, что система поддерживается в статусе валидированной системы.

Контроль качества (quality control): это та часть надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что исходное сырье и материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Контроль процесса (process control): См. определение термина «контроль в процессе производства».

Контроль риска (risk control): Действия по осуществлению решений по управлению риском (ISO Guide 73).

Криогенный газ (cryogenic gas): Газ, переходящий в жидкое состояние при давлении 1,013 бар и температуре ниже -150 °C.

Криогенный сосуд (cryogenic vessel):

1. Контейнер, предназначенный для хранения сжиженного газа при очень низкой температуре.
2. Стационарный или передвижной контейнер с теплоизоляцией, предназначенный для хранения сжиженных или криогенных газов. Газ извлекается в газообразной или жидкой форме.

Критерии приемлемости (acceptance criteria): Числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний.

Кровь (blood): Цельная кровь, отобранная у одного донора и предназначенная либо для переливания крови, либо для дальнейшего производства.

Лекарственное растение (medicinal plant): Целое растение (или его часть), используемое в медицинских целях.

Лекарственное средство для исследований (investigational medicinal product): Лекарственное вещество в лекарственной форме или плацебо, являющиеся предметом изучения или используемые для контроля в рамках клинического испытания, в том числе зарегистрированное лекарственное средство, если способ его применения или изготовления (лекарственная форма или фасовка) отличаются от утвержденного, в случае его применения по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

Лекарственное средство растительного происхождения (herbal medicinal product):

1. Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов вещества исключительно растительного происхождения либо препараты, изготовленные из растений.
2. Любое лекарственное средство, содержащее в качестве действующих веществ исключительно одну или несколько растительных субстанций или один или несколько растительных препаратов, или одну или несколько таких растительных субстанций в комбинации с одним или несколькими такими растительными препаратами.

Лекарственные вещества (субстанции): биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, разрешенные к применению. (См. определение термина «Активный фармацевтический ингредиент».)

Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (medicinal product derived from human blood or plasma): Лекарственные препараты на основе компонентов крови, изготовленные промышленным способом на государственных или частных предприятиях; такие препараты включают, в частности, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины человеческого происхождения.

Лекарственные препараты: дозированные, упакованные лекарственные средства, готовые к применению.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Лекарственные средства: средства, полученные на основе лекарственных веществ (субстанций) и вспомогательных веществ, лекарственные вещества (субстанции), лекарственные препараты, разрешенные к применению в медицинской практике для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, а также для изменения состояния и функций организма человека;

Лицо(а), ответственное(ые) за принятие решения (decision maker(s)): Лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления риском для качества.

Максимальная теоретическая остаточная примесь (maximum theoretical residual impurity): Газообразная примесь, появляющаяся в результате возможного загрязнения в прошлом и остающаяся после предварительной обработки баллонов перед фасовкой в них газа. Расчет содержания максимальной теоретической остаточной примеси проводится только для сжатых газов и предполагает, что такие газы имеют свойства идеального газа.

Маркеры (markers):

1. Компоненты лекарственного растительного сырья, химический состав которых определен, и которые используют в целях контроля. Маркеры обычно применяют, если не найдены или четко не определены компоненты с известной терапевтической активностью; они могут быть использованы для вычисления количества растительного сырья или препарата на его основе в готовом лекарственном средстве. При испытании исходного сырья маркеры в растительном сырье или препарате на его основе следует определять количественно.

2. Это компоненты или группы компонентов растительной субстанции, растительного препарата или лекарственного средства растительного происхождения с установленной химической структурой, которые представляют интерес в целях контроля, независимо от того, обладают ли они терапевтической или фармакологической активностью. Маркеры служат для расчета количества растительной(ых) субстанции(ий) или растительного(ых) препарата(ов) в лекарственном средстве растительного происхождения в том случае, когда маркеры количественно определяют в растительной субстанции или растительном препарате.

Существуют две категории маркеров:

- активные маркеры - это компоненты или группы компонентов, которые, как правило, вносят вклад в терапевтическое действие;
- аналитические маркеры - это компоненты или группы компонентов, которые используют в аналитических целях.

Материалы (materials): Общее понятие, распространяющееся, главным образом, на исходное сырье (starting materials) и упаковочные материалы (packaging materials), а также на некоторые другие материалы: реактивы, растворители, вспомогательные материалы (например, фильтры) и т.д.

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMSI

Медицинский газ (medicinal gas): Любой газ (или смесь газов), предназначенный для введения больным с терапевтической, диагностической или профилактической целью, оказывающий фармакологическое действие и классифицируемый как лекарственное средство.

Методики; стандартные рабочие методики (СРМ или SOP) (procedures; standard operational procedures - SOP): Описание обязательных для выполнения операций и мер предосторожности, а также всех необходимых мероприятий, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства.

Моделирующий препарат (simulated product): Материал, который по физическим и, если это практически выполнимо, химическим свойствам (например, вязкость, размер частиц, рН и т.д.) сходен с валидируемым препаратом. Во многих случаях этим характеристикам может соответствовать серия препарата плацебо.

Наихудший случай (worst case): Условие или ряд условий, в числе которых верхний и нижний пределы рабочих параметров процесса, а также обстоятельства в рамках стандартных рабочих методик, которые обуславливают наибольшую вероятность сбоя в процессе или дефекта продукции по сравнению с оптимальными условиями. Такие условия необязательно приводят к сбою в процессе или к дефекту продукции.

Нерасфасованная продукция «in bulk» (bulk product): любое не расфасованное лекарственное средство или изделие медицинского назначения, предназначенное для производства лекарственных средств или изделий медицинского назначения, прошедшее все стадии технологического процесса за пределами Республики Узбекистан, кроме стадий фасовки, потребительской упаковки и маркировки.

Нерасфасованный газ (bulk gas): Любой газ, предназначенный для медицинского применения, прошедший все стадии обработки за исключением стадии окончательной фасовки.

Номер партии (lot number): См. определение термина «номер серии».

Номер серии; номер партии (batch number/lot number): Уникальная комбинация цифр, букв и/или символов, которые идентифицируют серию (или партию) и на основании которых можно определить историю ее производства и распределения (дистрибуции).

Обзор риска (risk review): Обзор или мониторинг результатов процесса управления риском с учетом (при необходимости) новых знаний и опыта относительно риска.

Обратный клапан (non-return valve): Клапан, который обеспечивает поток только в одном направлении.

Общая оценка риска (risk assessment): Систематический процесс формирования информации для обеспечения принятия решения в отношении риска в рамках процесса управления риском. Он состоит из идентификации опасности, а также анализа и оценки рисков, связанных с влиянием этой опасности.

Опасность (hazard): Потенциальный источник вреда (ISO/IEC Guide 51).

Отгрузка / транспортирование (shipping): Действия по упаковке для отгрузки и по отправке лекарственных средств для клинических испытаний в соответствии с предписанием.

Отдел (отделы) качества (quality unit(s)): Организационная единица, которая независима от производства и выполняет обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации.

Откачивать (evacuate): Удалять оставшийся газ из контейнера, создавая в нем вакуум.

Отклонение (deviation): Отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

Оценка риска (risk evaluation): Сравнение предполагаемого риска с данными критериями риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска.

Партия; серия (lot; batch): См. определение термина «серия».

Первичная изоляция (primary containment): Система изоляции, которая предотвращает проникновение биологического агента в близлежащую рабочую окружающую среду. Это достигается использованием закрытых контейнеров или боксов для безопасного ведения биологических работ наряду с методиками по безопасному ведению процесса.

Первичная упаковка (immediate packaging): Контейнер либо другая форма упаковочного материала, непосредственно контактирующая с лекарственным препаратом или исследуемым лекарственным средством.

Перекрестная контаминация (cross contamination): Загрязнение сырья или продукции другим сырьем или другой продукцией.

Переработка (reprocessing): Переработка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло стать приемлемым, посредством одной или нескольких дополнительных операций.

Перспективная валидация (prospective validation): Валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

Плацебо: лекарственная форма, предназначенная для клинических испытаний, имитирующая лекарственное средство по форме, цвету, запаху и т.п., содержащая вспомогательные вещества, но не содержащая активного ингредиента.

Подписано/подпись (signed/signature): Подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Эта подпись может быть в виде инициалов, полного рукописного варианта имени и фамилии, рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHITIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Подпись/подписано (signature/signed): См. определение термина «подписано».

Посевная культура (seed lot):

- *Система посевной культуры (seed lot system)*

Это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей.

Для обычного производства рабочую посевную культуру готовят из главной посевной культуры. Для того чтобы быть удовлетворительной в отношении безопасности и эффективности, готовая продукция, полученная из рабочей посевной культуры, не должна подвергаться большему количеству пассажей из главной посевной культуры, чем вакцина, прошедшая клиническое изучение. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры протоколируют.

- *Главная посевная культура (master seed lot)*

Культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости за одну операцию таким образом, чтобы обеспечить единообразие, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. Жидкая главная посевная культура обычно хранится при температуре минус 70 °С или ниже. Лиофилизированную главную посевную культуру хранят при известной температуре, обеспечивающей стабильность.

- *Рабочая посевная культура (working seed lot)*

Культура микроорганизмов, происходящая из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру распределяют в емкости и хранят, как описано выше для главных посевных культур.

Предел, требующий принятия мер (action limit): Установленные критерии, при превышении которых необходимо немедленное принятие дополнительных мер и корректирующих действий.

Предупреждающий предел (alert limit): Установленные критерии, заранее предупреждающие о возможном отклонении от нормальных условий, которые не обязательно являются основанием для решительного корректирующего действия, но требуют дополнительного расследования.

Препарат сравнения (comparator product): Исследуемый препарат или зарегистрированное лекарственное средство (то есть, активный контроль), или плацебо, используемые для сравнения в рамках клинического испытания.

Принятие риска (risk acceptance): Решение принять риск.

Производитель (manufacturer): Владелец лицензии на производство лекарственных средств, включая владельцев лицензий на неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки.

B'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Производитель по контракту (contract manufacturer): Производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя.

Производитель/импортер исследуемого лекарственного средства (manufacturer/importer of investigational medicinal product): Любой владелец лицензии на производство/импорт согласно действующему законодательству.

Производство (manufacture): Производство лекарственных средств – серийное получение лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, включающее производство по полному технологическому циклу или по отдельным его стадиям: синтез (биосинтез), экстракцию, очистку, обработку, фасовку, упаковку и маркировку лекарственных средств.

Производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения по полному технологическому циклу - это производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения из лекарственных веществ (субстанций) и комплектующих, произведенных самим предприятием;

Производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения по неполному технологическому циклу - это производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения из лекарственных веществ (субстанций) и комплектующих, не произведенных самим предприятием;

Промежуточная продукция (intermediate product): Частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие производственные этапы прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

Пространство проектных параметров (design space): Многофакторная комбинация и взаимодействие входящих переменных (например, характеристик вещества), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества. Работа в рамках пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за пространство проектных параметров рассматривается как изменение и, как правило, является началом регуляторного процесса пострегистрационного утверждения изменений. Пространство проектных параметров предлагает заявитель; оно является объектом оценки и утверждения со стороны регуляторных органов.

Протокол валидации (validation protocol): Документально оформленный план, указывающий, как следует проводить валидацию, и определяющий критерии приемлемости. Например, в протоколе валидации производственного процесса должны быть указаны технологическое оборудование, критические параметры процесса и его рабочие режимы, характеристики продукции, отбор проб, данные испытаний, которые необходимо собрать, количество валидационных циклов и приемлемые результаты испытаний.

Процессно-аналитическая технология (process analytical technology - PAT): Система планирования, анализа и контроля производства посредством периодических

STANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA-

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

измерений (то есть, во время обработки) критических показателей качества и функциональных характеристик сырья, обрабатываемых материалов и процессов с целью обеспечения качества готового препарата.

Прочистка (purge): Процедура для опорожнения и очищения баллона посредством сброса давления и откачки или посредством сброса давления, частичного нагнетания под давлением газа, которым будут заполнять баллон, и последующего сброса давления.

Радиоактивное лекарственное средство; радиофармацевтический препарат (radiopharmaceutical): Любое лекарственное средство, которое в готовом для применения виде содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), введенных в него в медицинских целях.

Рандомизация (randomization): Процесс случайного распределения испытуемых по опытным и контрольным группам, позволяющим свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость.

Растительные препараты (herbal preparations): Препараты, полученные путем такой обработки растительных субстанций (растительного сырья), как экстрагирование, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация. К ним относятся измельченные растительные субстанции или растительные субстанции в виде порошка, настойки, экстракты, эфирные масла, выжатые соки и обработанные эксудаты.

Примечание: Термин и определение относятся к приложению 7. Термин «herbal preparation» считается эквивалентным термину Европейской Фармакопеи «herbal drug preparation».

Растительные субстанции; растительное сырье (herbal substances): Все в основном целые, фрагментированные или резаные растения, части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанном состоянии, как правило, высушенном виде, но иногда свежие. Определенные эксудаты, которые не были подвергнуты специальной обработке, также рассматривают как растительные субстанции. Растительные субстанции точно определены указанием используемой части растения и его ботанического названия в соответствии с бинарной системой (род, вид, разновидность и автор).

Примечание: Термин и определение относятся к приложению 7. Термин «herbal substance» считается эквивалентным термину Европейской Фармакопеи «herbal drug».

Ревалидация; повторная валидация (re-validation): Повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения процесса/оборудования, внесенные

в соответствии с процедурами контроля изменений, не оказали неблагоприятного влияния на характеристики процесса и качество препарата.

Регенерация или восстановление (recovery): Введение всех или части предыдущих серий требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

UZSTANBART AGENTLIGI
STANBARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Резервуар (tank): Стационарный контейнер для хранения сжиженного газа или криогенного газа.

Ретроспективная валидация (retrospective validation): Валидация процесса в случае препарата, который уже размещен на рынке, на основании собранных данных о производстве, испытаниях и контроле серий.

Риск (risk): Комбинация вероятности вреда и тяжести этого вреда.

Сброс давления (blowing down): Снижение давления до атмосферного.

Серия или партия (batch or lot): определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов. При этой обработке можно рассчитывать на однородность продукции в установленных пределах. С точки зрения контроля готовой продукции серия включает в себя совокупность единиц дозированной формы лекарственных средств (лекарственной формы), произведенных из одного объема исходного материала и прошедших единую последовательность производственных операций или единый цикл стерилизации, а при непрерывном производстве – все единицы, произведенные в заданный интервал времени. Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серию на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. При непрерывном производстве понятие серии должно относиться к определенной части продукции, характеризуемой однородностью. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

Сжатый газ (compressed gas): Газ, который при фасовке под давлением является полностью газообразным при температуре $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ISO 10286).

Сжиженный газ (liquified gas): Газ, который при фасовке под давлением является частично жидким (газ над жидкостью) при температуре $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Система (system): Регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

Система гарантирования стерильности (sterility assurance system): Общая совокупность мероприятий, предпринимаемых для обеспечения стерильности продукции. Для лекарственных средств, подвергаемых конечной стерилизации, такими мероприятиями являются:

- а) соответствующая разработка лекарственного средства,
- б) знание микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных материалов (например, газов и смазок), а также, по возможности, их контроль,
- в) контроль контаминации в процессе производства и предотвращения проникновения микроорганизмов в препарат и их размножения посредством очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с

продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ в чистых помещениях, контроля за ограничением времени ведения процесса и в соответствующих случаях стадий фильтрации,

г) предупреждение перепутывания между потоками стерильной и нестерильной продукции,

д) сохранение целостности лекарственного средства,

е) процесс стерилизации,

ж) система качества в целом, включающая систему обеспечения стерильности, например, контроль изменений, обучение, письменные методики, контроль при выпуске, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ несоответствий, предупреждение ошибок, допускаемых человеком, валидация, калибровка и т.д.

Система качества (quality system): Совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества.

Сопутствующая валидация (concurrent validation): Валидация, проводимая в ходе серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

Спецификация (specification): Перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые пределы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. «Соответствие спецификации» означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, будет соответствовать приведенным критериям приемлемости.

Спонсор (sponsor): Физическое лицо, компания, учреждение или организация, несущие ответственность за начало клинического испытания, его организацию, контроль и/или финансирование.

Способность к выявлению (detectability): Возможность выявить или установить наличие, присутствие или факт опасности.

Стандартный образец, первичный (reference standard, primary): АФИ, которая является подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний; она должна обладать высокой степенью чистоты. Этот стандарт может быть: 1) получен из официально признанного источника или 2) приготовлен посредством независимого синтеза, или 3) получен из используемого в производстве существующего вещества с высокой степенью чистоты, или 4) приготовлен посредством последующего очищения имеющегося вещества, используемого в производстве.

Стандартный образец, вторичный (reference standard, secondary): Вещество с установленными качеством и чистотой, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, и используемое в качестве стандартного образца для рутинных лабораторных анализов.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Степень гарантирования стерильности; степень надежности стерилизации (sterility assurance level - SAL): Вероятность того, что серия препарата является стерильной. (SAL выражается как 10^{-n}).

Стерильность (sterility): отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в соответствующих нормативных документах.

Тенденция (trend): Статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых).

Технологический процесс; изготовление (production): Все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

Требования (requirements): Определенные или подразумеваемые потребности или ожидания пациентов или защитников их интересов (например, медицинских работников, работников регуляторных и законодательных органов). В данном документе «требования» означают не только установленные законом, законодательные или регуляторные требования, но также потребности и ожидания.

Трубопровод (manifold):

1. Оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного наполнения одного или более газовых контейнеров от одного источника.

2. Оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного опорожнения одного или более контейнеров для газа и фасовки в них газа.

Тяжесть (severity): Мера возможных последствий опасности.

Упаковка (packaging): Все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

Примечание: Дозирование стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку при этом продукция дозируется в первичные упаковки, но окончательно не упаковывается.

Упаковочный материал (packaging material): Любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, кроме любой транспортной тары для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным в зависимости от того, предназначены они для непосредственного контакта с лекарственным препаратом или нет.

Уполномоченное лицо (Qualified Person/Authorised Person): лицо, назначенное Высшим Руководством предприятия, имеющее необходимую научную и техническую подготовку, а также отвечать необходимым квалификационным требованиям (иметь соответствующее высшее образование и практику опыта работы).

Управление риском (risk management): Систематическое осуществление политики управления качеством, применение методик и правил с целью общей оценки, контроля, обзора риска и соответствующего информирования.

Управление риском для качества (quality risk management): Систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении жизненного цикла препарата.

Установка для разделения воздуха (air separation plant): Установка для разделения атмосферного воздуха на газы (кислород, азот и аргон) с помощью процессов очищения, компрессии, охлаждения, сжижения и дистилляции.

Участник (stakeholder): Какое-либо лицо, группа или учреждение, которые могут влиять на риск, на которых может влиять риск, или которые считают себя под влиянием риска. Лица, ответственные за принятие решения, также могут быть участниками. В данном документе первостепенными участниками являются пациент, медицинский работник, регуляторный уполномоченный орган и промышленность.

Фасовка питательных сред (mediafill): Метод оценки процесса, проводимого в асептических условиях, с использованием питательной среды для роста микроорганизмов. (Фасовка питательных сред является синонимом понятий: фасовка моделирующего препарата (simulated products fills), испытания с бульоном (broth trials), фасовка бульона (brothfills) ит.д.).

Чистая зона (clean area): Зона, в которой контролируется окружающая среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

Примечание: Различные классы для контроля окружающей среды установлены в приложении 1 «Производство стерильных лекарственных средств».

Чистая/изолированная зона (clean/contained area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что одновременно может быть использована как чистая зона и изолированная зона.

Экзотический организм (exotic organism): Биологический агент в том случае, если вызываемое им заболевание не существует в данной стране или географической зоне, либо это заболевание является объектом профилактических мер или программы ликвидации, осуществляемой в данной стране или географической зоне.

3 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем руководстве приведены ссылки на следующие нормативные документы:

ISO 7966:1993 Acceptance Control Charts

ISO 8258:1993 Shewhart Control Charts

ISO 7871:1997 Cumulative Sum Charts

ISO 10286:2007 Gas Cylinder - Terminology IEC 61025 Fault Tree Analysis (FTA)

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

O'Z STANDART AGENTLIGI

STANDEARTLAR SIFATLASH VA

BEKOR QILINISH VA

REGISTRATSIYA

MUVOZIRLASHTIRISH

BOSHQARMASI

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability - Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

IEC 61882 Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ГОСТ 27.310

ГОСТ Р ИСО 14971-2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (ISO 14971:2000, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-1-2000 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Классификация чистоты воздуха (ISO 14644-1:99, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды.

Примечание - При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов на территории Узбекистана по соответствующему указателю стандартов, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует пользоваться замененным (измененным) стандартом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

4 ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БЦЖ - вакцина из бацилл Кальметта-Герена

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕС – Европейский Союз или Европейское Сообщество

КОЕ – колониеобразующие единицы (микроорганизмов)

РНК – рибонуклеиновая кислота

DQ - design qualification (квалификация проекта)

СРМР или - Committee for Medicinal Products for Human Use (Комитет по СМРР - лекарственным средствам для человека)

СМРР - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комитет по лекарственным средствам для применения в ветеринарии)

ЕС/ЕЕА - European Community / European Economic Area (Европейское Сообщество / Европейская экономическая зона)

ЕМЕА - European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарствам)

ГАСР - good agricultural and collection practice (надлежащая практика выращивания и сбора)

GMP - Good manufacturing practice (надлежащая производственная практика)

HEPA-фильтр - высокоэффективный специальный воздушный фильтр (high-efficiency particulate air filter)

НМРС - Committee on Herbal Medicinal Products (Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения)

UZBEKISTAN DAVLATI
STANDARTLASH TIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASH TIRISH
BOSHQARMASI

HVAC - heating, ventilation and air conditioning (нагревание, вентиляция и кондиционирование воздуха)

ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)

IQ - installation qualification (квалификация монтажа)

ISO - International Standardization Organization (Международная организация по стандартизации)

MRA - Mutual Recognition Agreement (соглашение о взаимном признании)

OQ - operational qualification (квалификация функционирования)

PAT - Process Analytical Technologies (процессно-аналитическая технология)

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям)

PQ - performance qualification (квалификация эксплуатационных качеств)

QA - Quality Assurance (обеспечение качества)

QC - Quality Control (контроль качества)

QP - Qualified Person (Уполномоченное лицо)

WHO - World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZMATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSQARMASI

5 ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

5.1.1 Принцип

Производители лекарственных средств имеющий лицензию на их производство должны производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств. Обеспечение качества является главной задачей руководства и требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов. Для этого должна быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая система обеспечения качества, включающая надлежащую производственную практику, контроль качества и управление риском для качества. Эта система должна быть полностью документирована, а ее эффективность - проконтролирована. Все части системы обеспечения качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством соответствующих помещений, оборудования и технических средств. Владелец лицензии на производство и Уполномоченное(ые) лицо(а) дополнительно несут юридическую ответственность.

Основные идеи обеспечения качества, надлежащей производственной практики, контроля качества и управления риском для качества взаимосвязаны. Они описаны в данном стандарте, чтобы подчеркнуть их связь и существенное значение для изготовления и контроля лекарственных средств.

5.1.2 Обеспечение качества

Обеспечение качества - всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Обеспечение качества, основывается на выполнении требований настоящего стандарта GMP и других нормативных документов.

Система обеспечения качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

- а) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований надлежащих правил GMP;
- б) на все производственные и контрольные операции разработана документация соответствующая требованиям настоящего стандарта GMP;
- в) четко определены ответственность и обязанности всех работников;
- г) предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих установленным требованиям;
- д) проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой производственный контроль и валидация;

е) готовая продукция правильно произведена и проверена в соответствии с установленными методиками;

ж) реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями, установленными при Государственной регистрации лекарственных средств;

з) осуществлены достаточные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении;

и) имеется методика проведения самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

5.1.3 Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)

Надлежащая производственная практика является частью системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье или спецификации на эту продукцию.

Надлежащая производственная практика связана как с изготовлением (технологическим процессом), так и с контролем качества.

Основные требования GMP:

а) все производственные процессы должны быть четко определены; их следует систематически пересматривать с учетом накопленного опыта; необходимо, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями;

б) критические стадии производственного процесса и существенные изменения технологического процесса должны пройти валидацию;

в) должны быть в наличии все средства для GMP, включая:

- обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию;
- соответствующие помещения и площади;
- необходимое оборудование и правильное его обслуживание;
- соответствующие сырье, материалы, средства упаковки и маркировки;
- утвержденные методические рекомендации и инструкции;
- процессы соответствующего хранения и транспортирования;

г) инструкции и методические рекомендации должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно, они должны быть конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;

д) персонал должен быть обучен правильному выполнению методик и инструкций;

е) во время производства следует составлять протоколы рукописным способом и/или с использованием записывающего прибора, которые документально подтверждают, что действительно проведены все стадии, требуемые установленными методиками и инструкциями, а также что количество и качество продукции соответствуют запланированным нормам. Любые значительные отклонения должны быть полностью запротоколированы и исследованы;

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- ж) протоколы, на серию продукции включая дистрибуцию, должны давать возможность проследить производство каждой серии и сохраняться в понятной и доступной форме;
- з) при дистрибуции (оптовой продаже) продукции сведен к минимуму риск снижения ее качества;
- и) следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;
- к) рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

5.1.4 Контроль качества

Контроль качества - это та часть надлежащей производственной практики, которая включает в себя отбор проб, оформление спецификаций и проведение испытаний, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск. Эти процессы гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

К контролю качества предъявляют следующие основные требования:

- а) наличие необходимых помещений и оборудования, средств измерений, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, для контроля окружающей среды в целях выполнения настоящего стандарта;
- б) отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества;
- в) методы испытаний должны пройти валидацию;
- г) должны быть составлены протоколы (рукописным способом и/или на электронном носителе), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все критические отклонения полностью запротоколированы и исследованы;
- д) в состав готовой продукции должны входить активные ингредиенты и вспомогательные вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу; она должна иметь требуемую чистоту, правильно упакованы и маркированы;
- е) оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик. Протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций;
- ж) ни одна серия готовой продукции не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как Уполномоченное лицо удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье и лицензии на производство;

з) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и препаратов, которое позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости); препарат следует хранить в окончательной упаковке, кроме исключительно больших упаковок.

5.1.5 Обзор качества продукции

Необходимо проводить регулярные периодические обзоры качества всех зарегистрированных лекарственных средств, в том числе препаратов, изготавливаемых на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходное сырье, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции и чтобы установить возможность усовершенствования продукции и процесса. Такие обзоры, как правило, следует осуществлять и документировать ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры; они должны включать, как минимум:

а) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве; особое внимание следует уделять исходному сырью и упаковочным материалам от новых поставщиков;

б) обзор критических точек контроля в процессе производства и контроля готовой продукции;

в) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

г) обзор всех значительных отклонений или несоответствий, связанных с этим расследований, эффективности и результативности, принятых корректирующих и предупреждающих мер;

д) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

е) обзор поданных/утвержденных/отклоненных изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на препараты только для экспорта, поданные в другие страны;

ж) обзор результатов программы контроля стабильности и каких-либо отрицательных тенденций;

з) обзор всех связанных с качеством возвратов, рекламаций и отзывов, а также проведенных на тот момент расследований;

и) обзор правильности предшествующих корректирующих мер в отношении производства или оборудования;

к) обзор пострегистрационных обязательств в случае получения новых регистрационных свидетельств или внесения изменений в регистрационные досье;

л) квалификационный статус соответствующего оборудования или технических средств, например, системы HVAC (нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха), систем снабжения водой, сжатыми газами и т.д.;

м) обзор каких-либо контрактных соглашений, чтобы убедиться в том, что они обновлены.

Как производитель, так и владелец регистрационного свидетельства (если это не одно и то же лицо) должны оценивать результаты такого обзора и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих мероприятий или проведения ревалидации. Следует документировать причины для таких корректирующих действий.

DELEGATED AGENT
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLET NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Предпринимаемые корректирующие и предупреждающие действия должны быть проведены эффективно и в установленный срок. Следует разработать инструкции по контролю выполнения этих действий и оценке их результатов. Эффективность этих инструкций должна быть проверена в процессе самоинспекции.

При научном обосновании обзоры качества можно группировать по виду продукции, например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные препараты и т. д.

Если владелец регистрационного свидетельства не является производителем, должно быть техническое соглашение между сторонами, в котором установлены их соответствующие обязанности в отношении обзора качества. Уполномоченное лицо, которое несет ответственность за окончательную сертификацию серии, вместе с владельцем регистрационного свидетельства должно гарантировать, что обзор качества проводится своевременно и тщательно.

5.1.6 Управление риском для качества

5.1.6.1 Управление риском для качества является системным процессом для общей оценки, контроля, передачи информации, а также обзора рисков для качества лекарственных средств. Его можно использовать как перспективно, так и ретроспективно.

5.1.6.2 Управление риском для качества должно гарантировать, что:

- оценка риска для качества основывается на научных знаниях, опыте в отношении процесса и, в конечном счете, связана с защитой пациента;
- уровень усилий, формализма и документирования процесса управления риском для качества соответствует уровню риска.

Примеры процессов и применения управления риском для качества можно также найти в Приложении 20.

5.2 ПЕРСОНАЛ

5.2.1 Принцип

Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство лекарственных средств зависят от людей. Поэтому необходимо достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована. Весь персонал должен знать принципы надлежащей производственной практики, которые касаются его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

5.2.2 Общие требования

5.2.2.1 Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом работы. Круг обязанностей любого сотрудника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества.

5.2.2.2 У производителя должна быть организационная система, служащая на ответственных постах должны выполнять определенные обязанности, описанные

в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

5.2.3 Руководящий персонал

5.2.3.1 К руководящему персоналу относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, к руководящему персоналу относят Уполномоченное(ые) лицо(а), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Руководящий персонал, как правило, должен работать полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в пунктах 5.2.3.3, 5.2.3.4 и 5.2.3.5.

5.2.3.2 Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности:

а) Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, произведена и испытана/проверена в соответствии с действующим законодательством РУз и требованиями регистрационного досье;

б) Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия АФИ и in-bulk продукции, обязательно прошла в РУз полный качественный и количественный анализ, по крайней мере, всех активных ингредиентов, а также все другие испытания и проверки, необходимые для гарантирования качества в соответствии с требованиями регистрационного досье;

в) Уполномоченное лицо должно зафиксировать в реестре или эквивалентном документе, предусмотренном для этой цели, как были проведены операции, а также удостоверить перед выдачей любого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и/или испытана/проверена в соответствии с установленными требованиями. Этот документ необходимо хранить после окончания выполнения всех операций в течение не менее 5 лет и, при необходимости, предоставлять в распоряжение сотрудников компетентного уполномоченного органа.

Владелец лицензии на производство должен постоянно пользоваться услугами Уполномоченного(ых) лица (лиц). Его (их) обязанности могут быть переданы только другому Уполномоченному(ым) лицу(ам). Уполномоченные лица должны отвечать необходимым квалификационным требованиям.

5.2.3.3 Обязанности руководителя производственного отдела обычно заключаются в следующем:

а) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;

б) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;

в) обеспечивать оценку и подписание производственных документов уполномоченным на это персоналом перед их передачей в отдел контроля качества;

г) контролировать состояние производственных помещений и оборудования;

AGENTLIGI
TASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
KUSHQARMASI

- д) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- е) обеспечивать проведение необходимого первичного и периодически последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

5.2.3.4 В обязанности руководителя отдела контроля качества обычно входит:

- а) одобрять или отклонять (отбраковывать), если он считает это необходимым, исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;
- б) оценивать протоколы серий;
- в) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;
- г) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики по контролю качества;
- д) утверждать кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор;
- е) контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;
- ж) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- з) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

Другие обязанности персонала отдела контроля качества обобщены в разделе 6.

5.2.3.5 Руководители производственного отдела и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству. Эти обязанности могут заключаться в следующем:

- согласование письменных методик и других документов, включая исправления;
- надзор и контроль за окружающей средой на производстве;
- надзор за соблюдением гигиены труда на предприятии;
- валидация процессов;
- обучение;
- утверждение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;
- утверждение производителей, выполняющих работы по контракту, и надзор за ними;
- определение условий хранения материалов и продукции, а также надзор за их соблюдением;
- хранение протоколов;
- надзор за соблюдением требований надлежащей производственной практики;
- инспектирование, исследование и взятие проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

5.2.4 Обучение

5.2.4.1 Производитель должен обеспечить обучение персонала, служебные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, проводящих уборку), а также персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.

5.2.4.2 Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Следует также проводить периодически

оценивая его практическую эффективность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения следует сохранять.

5.2.4.3 Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсibiliзирующие вещества, должен пройти специальное обучение.

5.2.4.4 Предпочтительно, чтобы посетители или не прошедшие обучения сотрудники не допускались в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то они должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор.

5.2.4.5 При обучении должны быть подробно обсуждены как концепция обеспечения качества, так и все меры, улучшающие ее понимание и осуществление.

5.2.5 Гигиенические требования к персоналу

5.2.5.1 Должны быть составлены детальные программы по гигиене труда, адаптированные к различным нуждам внутри предприятия. Они должны содержать методики, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и одежды персонала. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, должен понимать и точно соблюдать эти методики. Руководящий персонал должен содействовать развитию программ по гигиене труда, которые следует широко обсуждать при обучении.

5.2.5.2 Каждый поступающий на работу должен пройти медицинский осмотр. Производитель несет ответственность за наличие инструкций, в соответствии с которыми обеспечивается его информирование о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После первого медицинского осмотра последующие проводятся периодически, а также в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала.

5.2.5.3 Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.

5.2.5.4 Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям.

5.2.5.5 Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, табачные изделия или личные лекарственные средства в производственных зонах и зонах хранения. Должны быть запрещены все нарушающие гигиенические требования действия внутри производственных зон или в любой другой зоне, если они могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

5.2.5.6 Следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией, а также любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

5.2.5.7 Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

5.2.5.8 Любые специфические требования к производству особых групп продукции, например, стерильных препаратов, отражены в приложениях.

5.3 ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

5.3.1 Принцип

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

5.3.2 Помещения

5.3.2.1 Общие требования

5.3.2.1.1 Окружающая среда помещений, учитывая все меры по защите производства, должна представлять минимальный риск в плане контаминации материалов или продукции.

5.3.2.1.2 Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

5.3.2.1.3 Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные средства во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

5.3.2.1.4 Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

5.3.2.1.5 Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

5.3.2.2 Производственная зона

5.3.2.2.1 Для изготовления определенных лекарственных средств, таких как сильно сенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.) для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителей вследствие перекрестной контаминации. Изготовление некоторой другой продукции, такой как определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарства и продукция немедицинского назначения, не следует осуществлять с помощью одних и тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении кампаний, с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

5.3.2.2.2 Предпочтительно, чтобы планировка помещений была проведена в соответствии с логической последовательностью операций производственного процесса и требуемыми уровнями чистоты.

5.3.2.2.3 Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в процессе производства, позволяющее упорядоченно и в логичной последовательности разместить оборудование и материалы.

5.3.2.2.4 Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, а также легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

5.3.2.2.5 Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон.

5.3.2.2.6 Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

5.3.2.2.7 Производственные зоны следует эффективно вентилировать; в них должны быть средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию), соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и внешней окружающей среде.

5.3.2.2.8 Взвешивание исходного сырья обычно следует осуществлять в отдельной, предназначенной для этого помещении.

5.3.2.2.9 В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

5.3.2.2.10 Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

5.3.2.2.11 Производственные зоны должны быть хорошо освещены особенно там, где проводится визуальный контроль.

5.3.2.2.12 Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

5.3.2.3 Складские зоны

5.3.2.3.1 Складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, не расфасованной и готовой продукции, а также препаратов, находящихся в карантине, разрешенных для выпуска, отбракованных, возвращенных или отозванных.

5.3.2.3.2 Складские зоны должны быть приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения (GSP). В частности, они должны быть чистыми

и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

5.3.2.3.3 В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающей продукцией перед складированием при необходимости можно было очищать.

5.3.2.3.4 Если карантин обеспечивается только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному на это персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать равноценную безопасность.

5.3.2.3.5 Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

5.3.2.3.6 Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов или продукции должны быть предусмотрены отдельные физически изолированные зоны.

5.3.2.3.7 Сильнодействующие материалы или сильнодействующую продукцию следует хранить в безопасных и защищенных зонах.

5.3.2.3.8 Поскольку печатные упаковочные материалы считаются критическими для качества лекарственного средства, следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

5.3.2.4 Зоны контроля качества

5.3.2.4.1 Как правило, лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических препаратов, а также радиоизотопов, которые должны быть также отделены и друг от друга.

5.3.2.4.2 Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторными. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

5.3.2.4.3 Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электрических помех, вибрации, влажности и т.д., могут использоваться отдельные помещения.

5.3.2.4.4 В лабораториях, где обращаются со специфическими АФИ, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо установить специальные требования.

5.3.2.5 Вспомогательные зоны

5.3.2.5.1 Помещения отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

5.3.2.5.2 Средства для смены одежды, а также для умывания и туалета должны быть легкодоступны и соизмеримы с числом пользователей. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

5.3.2.5.3 Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то их следует содержать в предусмотренных для этого помещениях или местах.

5.3.2.5.4 Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы обработки воздуха.

5.3.3 Оборудование

5.3.3.1 Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

5.3.3.2 Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

5.3.3.3 Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку следует проводить в соответствии с подробными письменными методиками; оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии.

5.3.3.4 Оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, следует выбирать и использовать так, чтобы оно не стало источником контаминации.

5.3.3.5 Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации.

5.3.3.6 Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло влиять на качество продукции и создавать, таким образом, какую-либо опасность.

5.3.3.7 Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующими диапазоном и точностью.

5.3.3.8 Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы через определенные промежутки времени следует калибровать и проверять соответствующими методами. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

5.3.3.9 Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого; при необходимости должно быть обозначено направление потока.

5.3.3.10 Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и при необходимости другой воды (воды очищенной, воды для инъекций) следует подвергать санитарной обработке в соответствии с письменными методиками, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации и меры, которые необходимо предпринимать.

5.3.3.11 Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, ясно промаркировано как таковое.

5.4 ДОКУМЕНТАЦИЯ

5.4.1 Принцип

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии, необходимую для спецификации,

производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не содержали ошибок и были в наличии в письменном виде. Первостепенную важность имеет четкость документов.

5.4.2 Общие требования

5.4.2.1 Спецификации подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые во время производства продукция или материалы. Они служат основой для оценки качества.

Производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке содержат сведения обо всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.

Инструкции (стандартные операционные процедуры - СОП) дают указания для выполнения определенных операций, например: очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.

Протоколы документально подтверждают историю (прослеживаемость) каждой серии продукции, включая ее дистрибуцию, а также все другие относящиеся к делу обстоятельства, касающиеся качества готовой продукции.

5.4.2.2 Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

5.4.2.3 Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами.

5.4.2.4 Содержание документов должно быть однозначным; должны быть ясно изложены их название, тип и назначение. Расположение документов должно быть упорядоченным, чтобы легко можно было провести их контроль. Копии документов должны быть ясными и разборчивыми. Копирование рабочих документов с оригинала не должно приводить ни к каким ошибкам, вносимым в процессе копирования.

5.4.2.5 Документы следует регулярно пересматривать и поддерживать в соответствии с современными требованиями. Если документ был пересмотрен, то должны быть проведены мероприятия, предотвращающие ошибочное применение утративших силу документов.

5.4.2.6 Необходимо, чтобы документация не была рукописной; однако если в документы (например, бланки) предусмотрено внесение данных, то это может быть сделано рукописным способом ясно и четко так, чтобы записи нельзя было стереть. Для таких записей должно быть достаточно места.

5.4.2.7 Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подтверждено подписью и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости должна быть запротоколирована причина изменения.

5.4.2.8 Протоколы следует составлять и комплектовать во время каждого предпринимаемого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств. Их следует хранить, по крайней мере, один год после истечения срока годности готовой продукции.

5.4.2.9 Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом требуется иметь подробные методики в отношении используемой системы, а также проверить. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные на это лица могут вводить данные в компьютер или изменять их; изменение

и удаление информации следует протоколировать; доступ к информации должен быть защищен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копий на любом виде носителя, распечатки на бумаге или другим способом. Очень важно, чтобы во время хранения информация была легкодоступна.

5.4.3 Требуемая документация

5.4.3.1 Спецификации

Необходимо иметь в наличии соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости - спецификации на промежуточную и не расфасованную продукцию.

5.4.3.2 Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

Спецификации на исходное сырье и первичные и/или печатные упаковочные материалы должны содержать, если это применимо:

а) описание сырья или материалов, включающее:

- наименование и/или внутренний код;
- ссылку на фармакопейную статью или другую НД;
- названия утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя продукции;
- образец печатных материалов;

б) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

в) требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;

г) условия хранения и меры предосторожности;

д) срок годности или максимальный период хранения до повторного контроля.

5.4.3.3 Спецификации на промежуточную и не расфасованную продукцию

Должны быть в наличии спецификации на промежуточную и не расфасованную продукцию, если ее закупают либо сбывают, или если данные о промежуточной продукции используют для оценки готовой продукции. Эти спецификации соответственно должны быть подобны либо спецификациям на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

5.4.3.4 Спецификации на готовую продукцию

Спецификации на готовую продукцию должны содержать:

а) наименование лекарственных средств и код, где это применимо;

б) состав или ссылку на него;

в) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке и маркировке;

г) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

д) качественное и количественное определение с указанием допустимых пределов показателей;

е) условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;

ж) срок годности.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHDARMASI

5.4.4 Производственная рецептура и технологические инструкции

На каждый производимый препарат и каждый объем серии необходимо иметь производственную рецептуру и технологические инструкции, которые должны быть официально утверждены. Допускается объединять производственную рецептуру и технологические инструкции в один документ.

5.4.4.1 Производственная рецептура должна содержать:

- а) наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;
- б) описание лекарственной формы, дозировка препарата и размера серии;
- в) перечень всех исходных материалов, которые будут использоваться, с указанием количества каждого; также должно быть указано любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;
- г) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

5.4.4.2 Технологические инструкции должны содержать:

- а) данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;
- б) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее необходимого оборудования (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- в) технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие (например: проверку сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);
- г) инструкции по любому контролю в процессе производства с указанием предельных значений;
- д) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- е) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

5.4.5 Инструкции по упаковке

Для каждого препарата, размера и типа упаковки следует иметь официально утвержденные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или содержать ссылки на них:

- а) наименование препарата;
- б) описание его лекарственной формы и дозировки, где это необходимо;
- в) количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;
- г) полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- д) при необходимости, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности продукции;
- е) подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в чистоте и стерильности перед началом работы;

D'ZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

ж) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

з) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

5.4.6 Протоколы производства серий

На каждую изготовленную серию следует сохранять протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях утвержденных документов: производственной рецептуры и технологических инструкций. Способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер изготовленной серии.

Перед началом любого технологического процесса необходимо проверить и запротоколировать, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

В ходе технологического процесса во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс, и содержать следующую информацию:

- а) наименование продукции;
- б) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий (операций);
- в) фамилию лица, ответственного за каждую стадию технологического процесса;
- г) фамилию оператора различных важных этапов технологического процесса и при необходимости лица, проверившего каждую из этих операций (например, взвешивание);
- д) номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество каждого исходного сырья (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);
- е) сведения о любой относящейся к делу технологической операции или происшествии, а также о важнейшем использованном оборудовании;
- ж) протоколы контроля в процессе производства и фамилию лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;
- з) выход продукции на различных стадиях производства;
- и) подробные сведения об особых проблемах; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и технологических инструкций.

5.4.7 Протоколы упаковки серий

На каждую произведенную серию или часть серии следует сохранять протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке, а способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Необходимо, чтобы в протоколе были указаны номер серии и количество нерасфасованной продукции, которое должно быть упаковано, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которое будет получено.

Ўزбекистон Республикаси
 ДАВЛАТ НАЗОРАТИ
 МУВОФИQLASHTIRISH VA
 BOSHQARMASI

Перед началом любой операции по упаковке необходимо проверить и запротоколировать, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

Во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за операции по упаковке, и содержать следующую информацию:

- а) наименование продукции;
- б) дату (даты) и время операций по упаковке;
- в) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;
- г) фамилии операторов различных важных этапов;
- д) протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты производственного контроля;
- е) подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
- ж) при возможности, образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие нумерацию серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;
- з) подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и инструкций по упаковке;
- и) количества и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество полученной продукции для того, чтобы составить соответствующий баланс.

5.4.8 Методики и протоколы

5.4.8.1 Получение

5.4.8.1.1 На получение каждой поставки каждого исходного сырья, а также первичного и печатного упаковочного материала должны быть письменные методики и протоколы.

5.4.8.1.2 Протоколы получения должны содержать:

- а) наименование материала на накладной и на таре;
- б) внутривзаводское наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования по пункту (а));
- в) дату получения;
- г) наименование поставщика и, если это возможно, производителя;
- д) номер серии производителя или справочный номер;
- е) общее количество и число полученных единиц упаковок;
- ж) номер серии, присвоенный после получения;
- и) любые примечания, относящиеся к делу (например, по состоянию тары).

Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.4.8.1.3 Следует иметь письменные методики по внутриваровой маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

5.4.8.2 Отбор проб

Следует иметь письменные методики для отбора проб, содержащие сведения о лице(ах), уполномоченных брать пробы, об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества (см. пункт 5.6.5.3).

5.4.8.3 Проведение испытаний

Следует иметь письменные методики для испытания материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие методы и используемое оборудование. Проведенные испытания должны быть запротоколированы (см. пункт 5.6.6.3).

5.4.8.4 Прочее

5.4.8.4.1 Должны быть в наличии письменные методики, устанавливающие порядок разрешения и отклонения материалов и продукции, в частности, выдачи Уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции для продажи в соответствии с требованиями, изложенными в пункте 5.2.3.2.

5.4.8.4.2 Следует вести и сохранять протоколы дистрибуции каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии, если в этом возникнет необходимость (см. раздел 4.8).

5.4.8.4.3 Необходимо иметь письменные методики и относящиеся к ним протоколы предпринятых действий или сделанных заключений по:

- валидации;
- монтажу и калибровке оборудования;
- техническому обслуживанию, очистке и санитарной обработке;
- вопросам персонала, включая обучение, переобучение и гигиенические требования;
- контролю окружающей среды;
- борьбе с паразитами, вредными насекомыми и животными;
- рекламациям;
- отзывам;
- возвратам.

5.4.8.4.4 Для особо важных единиц производственного и контрольного оборудования должны быть в наличии ясные методики по эксплуатации.

5.4.8.4.5 Для наиболее важного или критического оборудования следует вести журналы, протоколируя в них при необходимости все работы по валидации, калибровке, техническому обслуживанию, очистке и ремонту с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы.

5.4.8.4.6 В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование наиболее важного или критического оборудования и зоны, где обрабатывалась продукция.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

5.5.1 Принцип

Операции технологического процесса должны осуществляться по четко установленным методикам. Они должны отвечать принципам надлежащей производственной практики в целях получения продукции требуемого качества и быть в соответствии с лицензией на производство и регистрационным досье, которые к ним относятся.

5.5.2 Общие требования

5.5.2.1 Технологический процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.

5.5.2.2 Любые действия, проводимые с материалами и продукцией, такие как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, обработка, упаковка и дистрибуция, следует осуществлять в соответствии с письменными методиками или инструкциями и при необходимости протоколировать.

5.5.2.3 Все поступающие материалы необходимо проверять, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Контейнеры (тара) при необходимости должны быть очищены и маркированы с указанием требуемой информации.

5.5.2.4 Повреждения контейнеров (тары) и любые другие причины, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество материала, должны быть исследованы, запротоколированы, а информация о них доложена в отдел контроля качества.

5.5.2.5 Поступающие материалы и готовую продукцию немедленно после получения или обработки вплоть до выдачи разрешения на использование или распределение (дистрибуцию) следует содержать в карантине с помощью отдельного хранения или соответствующих административных мероприятий.

5.5.2.6 Если закупается промежуточная и не расфасованная продукция, то с ней при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

5.5.2.7 Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, установленных производителем, и в определенном порядке для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса.

5.5.2.8 Необходимо проводить проверки выходов и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет отклонений, превышающих допустимые пределы.

5.5.2.9 Работы с различной продукцией не следует осуществлять одновременно или последовательно в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

5.5.2.10 На каждой стадии обработки продукцию и материалы необходимо защищать от микробной и другой контаминации.

5.5.2.11 При работе с сухими веществами и продукцией необходимо предпринять особые меры предосторожности в целях предотвращения образования и распространения пыли. Это особенно важно при обращении с сильнодействующими или сенсibiliзирующими веществами.

5.5.2.12 В течение всего времени обработки все используемые материалы, контейнеры для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и при необходимости помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием

UZSTANDART AGENTLIG
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO ARMASI

обрабатываемой продукции или вещества, а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

5.5.2.13 Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть ясными, однозначными, а их форма должна соответствовать принятой на предприятии. Часто полезно в дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например: в карантине, принято, отбраковано, чистое и др.) использовать различные цвета.

5.5.2.14 Должны быть проведены проверки, гарантирующие надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.5.2.15 Насколько это возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение от них, то оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением при необходимости отдела контроля качества.

5.5.2.16 Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

5.5.2.17 Как правило, следует избегать изготовления продукции немедицинского назначения в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства лекарственных средств.

5.5.3 Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса

5.5.3.1 Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки материалов и продукции, вследствие наличия остатков в оборудовании, а также при ношении технологической одежды. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего материала и загрязняемой продукции. К наиболее опасным загрязняющим материалам относятся сильно сенсibiliзирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитостатики и другие сильнодействующие вещества. Наиболее опасной является контаминация препаратов, предназначенных для инъекций, а также препаратов, принимаемых в больших дозах и/или длительное время.

5.5.3.2 Перекрестную контаминацию следует предотвращать с помощью соответствующих технических или организационных мероприятий, например:

а) изготовление в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и для некоторых других биологических препаратов) или разделение циклов производства во времени с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;

б) обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

в) сведение к минимуму риска контаминации, возникающего вследствие рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

г) хранение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

DAVL T NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

д) применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

е) использование в производстве «закрытых систем»;

ж) контроль наличия остатков предыдущего продукта или моющих средств и маркировка оборудования с указанием статуса чистоты.

5.5.3.3 Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность следует периодически проверять в соответствии с установленными методиками.

5.5.4 Валидация

5.5.4.1 Мероприятия по валидации должны способствовать надлежащей производственной практике; их следует проводить в соответствии с установленными методиками. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.

5.5.4.2 При введении нового промышленного регламента или нового метода производства, необходимо доказать их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных веществ и оборудования позволяет постоянно получать продукцию требуемого качества.

5.5.4.3 Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, которое может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

5.5.4.4 Для постоянного подтверждения достижения требуемых результатов следует проводить критическую ревалидацию технологических процессов и методик.

5.5.5 Исходное сырье

5.5.5.1 Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

5.5.5.2 Исходное сырье следует закупать только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, если это возможно, непосредственно у производителя. Рекомендуются, чтобы спецификации, установленные производителем на исходное сырье, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты производства и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, а также рекламаций и методик отклонения были обсуждены между производителем и поставщиком.

5.5.5.3 В каждой поставке контейнеры следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также на соответствие между сведениями, указанными в накладной и на этикетках поставщика.

5.5.5.4 Если одна поставка сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

5.5.5.5 Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (см. п. 5.5.2.13). Этикетки должны содержать, по крайней мере, следующую информацию:

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- наименование продукции и при необходимости внутривзаводской код;
- номер серии, присвоенный при получении;
- статус содержимого, где применимо (например: в карантине, на испытании, разрешено, отбраковано);

- срок годности или дату, после которой требуется повторный контроль, где применимо.

Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю вышеуказанную информацию в маркировке не обязательно.

5.5.5.6 С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована подлинность содержимого каждой тары с исходным сырьем. Тара из которой были отобраны пробы, должна быть промаркирована.

5.5.5.7 Следует использовать только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества и срок годности которого еще не истек.

5.5.5.8 Исходное сырье должны выдавать только назначенные лица в соответствии с документально оформленной методикой (СОП), чтобы гарантировать, что нужное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

5.5.5.9 Необходимо осуществлять независимую проверку каждого выданного вещества, а также его массы или объема; эта проверка должна быть запротоколирована.

5.5.5.10 Вещества, выданные для каждой серии, должны храниться рядом и быть отчетливо маркированы как таковые. Возможно использование для изготовления одной серии лекарственных средств АФИ разных серий от одного производителя.

5.5.6 Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

5.5.6.1 Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

5.5.6.2 Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в соответствующих условиях.

5.5.6.3 Критические процессы должны пройти валидацию (см. пункты 5.5.4.1-5.5.4.4).

5.5.6.4 Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль производственной среды.

5.5.6.5 Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

5.5.7 Упаковочные материалы

5.5.7.1 Закупке и контролю первичного и печатного упаковочного материала, а также обращению с ним следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

5.5.7.2 Особое внимание следует уделять печатным материалам. Их следует хранить в достаточно безопасных условиях, исключая доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре для предотвращения перепутывания. Упаковочные материалы следует выдавать для использования только уполномоченному на это персоналу в соответствии с утвержденной и документированной методикой.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
POSHQARMASI

5.5.7.3 Каждой поставке или серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный знак.

5.5.7.4 Просроченный или непригодный к употреблению первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать.

5.5.8 Операции по упаковке

5.5.8.1 При составлении планов операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены. Различную продукцию не следует упаковывать в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

5.5.8.2 Перед началом операций по упаковке должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее препаратов, материалов или документов, если они не требуются для запланированной операции. Очистку линии следует осуществлять согласно соответствующему контрольному перечню в соответствии с утвержденными процедурами.

5.5.8.3 Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

5.5.8.4 Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отделение упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

5.5.8.5 Упаковки, подготовленные для фасовки, должны быть чистыми. Следует уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и кусочки металла.

5.5.8.6 Как правило, этикетирование следует осуществлять как можно более быстро после фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие меры, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочного этикетирования.

5.5.8.7 Правильность выполнения любой операции штампования (например, номеров серий, дат истечения срока годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание штампованию вручную, которое необходимо регулярно перепроверять.

5.5.8.8 Особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также когда штампование осуществляется вне упаковочной линии. Обычно этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток в плане предотвращения перепутывания.

5.5.8.9 Следует проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

5.5.8.10 Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света и стиранию.

5.5.8.11 Контроль продукции на линии во время упаковки должен включать, по крайней мере, проверку следующего:

- а) общего внешнего вида упаковок;
- б) комплектности упаковок;

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- в) использованы ли соответствующие виды продукции и упаковочных материалов;
- г) правильности любого штампования;
- д) правильности функционирования контрольных устройств на линии.

Образцы, отобранные с упаковочной линии, не следует возвращать обратно.

5.5.8.12 Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной проверки и проведения расследования, а также по разрешению уполномоченного на это персонала. Следует сохранить подробный протокол этой операции.

5.5.8.13 При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления баланса между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, следует провести расследование и установить причину этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

5.5.8.14 После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии следует уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать. Возвращение на склад материалов, на которых не проставлен код (номер серии), следует проводить в соответствии с документированной методикой.

5.5.9 Готовая продукция

5.5.9.1 Готовую продукцию до выдачи окончательного разрешения на ее выпуск следует содержать в карантине в условиях, установленных производителем.

5.5.9.2 Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выдачей разрешения на выпуск продукции для продажи, описана в разделе 5.6 («Контроль качества»).

5.5.9.3 После выдачи разрешения на выпуск готовую продукцию следует хранить как пригодный для использования запас в условиях, установленных производителем.

5.5.10 Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы

5.5.10.1 Отбракованные материалы и продукцию следует четко маркировать как таковые и хранить отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их необходимо либо возвращать поставщикам, либо по возможности перерабатывать, либо уничтожать. Любое из предпринятых действий должно быть разрешено и запротоколировано уполномоченным на это персоналом.

5.5.10.2 Переработка отбракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленной и санкционированной методикой после оценки существующего риска. Протокол переработки следует сохранять.

5.5.10.3 Введение всей серии или части предыдущих серий требуемого качества в серию такой же продукции на определенной стадии производства должно быть заранее санкционировано. Такое введение следует осуществлять в соответствии с установленной методикой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по такому введению следует протоколировать.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVL. T. N. ZORATINI
MUYOFIQLASHTIRISH
BOSHQ. RMAS

5.5.10.4 Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

5.5.10.5 Продукция, возвращенная из продажи и вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение основательной химической переработки для регенерации активного ингредиента. Любое предпринятое действие следует соответствующим образом протоколировать.

5.6 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

5.6.1 Принцип

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, он также распространяется на процедуры организации, документирования и выдачи разрешений, которые гарантируют, проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие, что исходные и упаковочные материалы не разрешены для использования, а продукция - для продажи или поставки прежде, чем их качество было признано удовлетворительным.

Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества считается его независимость от производственного отдела (см. также раздел 4.1).

5.6.2 Общие требования

5.6.2.1 Каждый лицензиат, получивший лицензию на производство должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий. Необходимо иметь в наличии достаточные ресурсы, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

5.6.2.2 Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в разделе 4.2. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения всех методик по контролю качества, хранение контрольных образцов материалов и препаратов, обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и препаратами, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции следует осуществлять в соответствии с документированными методиками и при необходимости их результаты протоколируются.

5.6.2.3 Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к ней факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной готовой упаковки.

5.6.2.4 Персонал отдела контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

5.6.3 Надлежащая лабораторная практика контроля качества

5.6.3.1 Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в разделе 5.3.

5.6.3.2 Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий в соответствии с принципами, подробно изложенными в разделе 5.7 («Производство и анализ по контракту»), может допускаться по особым причинам, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

5.6.4 Документация

5.6.4.1 Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в разделе 5.4. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества, и в распоряжении отдела контроля качества должна находиться документация следующих категорий:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики проведения испытаний и протоколы (включая аналитические рабочие листки и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или сертификаты;
- данные контроля производственной среды (воздух, вода и др. факторы среды), если они требуются;
- при необходимости протоколы валидации методов испытания;
- методики и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

5.6.4.2 Любую документацию по контролю качества, относящуюся к протоколу серии, следует хранить один год после истечения срока годности серии и, по крайней мере, пять лет после утверждения Уполномоченным лицом в установленном порядке.

5.6.4.3 Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов, результатов контроля среды и др.) рекомендуется составлять протоколы способом, позволяющим оценить тенденцию.

5.6.4.4 В дополнение к информации, являющейся частью протокола серии, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и/или протоколы.

5.6.5 Отбор проб

5.6.5.1 Взятие пробы следует осуществлять в соответствии с утвержденными документированными методиками, которые определяют:

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVDFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- а) способ отбора пробы;
- б) используемое оборудование;
- в) количество пробы, которое должно быть отобрано;
- г) инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- д) тип и состояние тары, используемой для пробы;
- е) идентификацию тары с отобранными пробами;
- ж) любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- з) условия хранения;
- и) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

5.6.5.2 Переданные для испытаний контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии материала или препарата, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

5.6.5.3 Тара для проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы, а также обозначение тарных мест, из которых были отобраны образцы.

5.6.5.4 Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в Приложении 17.

5.6.6 Проведение испытаний

5.6.6.1 Аналитические методы должны пройти валидацию. Все операции по проведению испытаний, описанных в соответствующей документации регистрационного досье, следует проводить в соответствии с утвержденными методами.

5.6.6.2 Полученные результаты следует протоколировать и проверять, чтобы убедиться в их соответствии друг другу. Все вычисления необходимо тщательно проверять.

5.6.6.3 Выполненные испытания следует протоколировать; протоколы должны содержать, по крайней мере, следующие данные:

- а) наименование материала или препарата и при необходимости лекарственной формы;
- б) номер серии и при необходимости название производителя и/или поставщика;
- в) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;
- г) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов;
- д) даты проведения испытаний;
- е) фамилии лиц, выполнивших испытания;
- ж) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;
- з) четкое заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица.

5.6.6.4 Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а его результаты - протоколировать.

UZBEKISTAN AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.6.6.5 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить в соответствии с документированными инструкциями.

5.6.6.6 Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и подписью лица, приготовившего их. На этикетках должны быть указаны сроки годности нестабильных реактивов и питательных сред, а также особые условия хранения. Кроме того, для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний коэффициент поправки.

5.6.6.7 При необходимости, на емкости следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов может быть необходимо проведение их испытания на идентичность и/или иного испытания.

5.6.6.8 Животных, используемых для проведения испытаний компонентов, материалов или препаратов, следует при необходимости содержать в карантине, перед работой с ними. Животных требуется содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы; необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

5.6.7 Программа текущего испытания стабильности

5.6.7.1 После размещения на рынке стабильность лекарственного средства следует контролировать согласно соответствующей программе, действующей на постоянной основе, которая позволит выявить любую проблему со стабильностью препарата данного состава в торговой упаковке (например, изменения уровней примесей или профиля растворения).

5.6.7.2 Цель программы дальнейшего изучения стабильности состоит в том, чтобы контролировать продукцию в течение всего срока ее годности и определить, что препарат при хранении в указанных в маркировке условиях остается (и можно предполагать, что останется) соответствующим спецификациям.

5.6.7.3 Эта программа, главным образом, касается лекарственного средства в упаковке, предназначенной для продажи, однако также следует уделять внимание включению в программу испытания стабильности нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и/или перед передачей с производственного участка на участок упаковки, необходимо оценить и изучить влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Кроме того, следует уделять внимание промежуточной продукции, которая хранится или используется длительное время. Исследование стабильности лекарственного средства, подготовленного к применению, осуществляют на этапе разработки препарата; таким образом, нет необходимости контролировать ее с помощью программы дальнейшего испытания стабильности. Однако если это является необходимым, стабильность подготовленного к применению лекарственного средства также следует контролировать.

5.6.7.4 Программа текущего испытания стабильности должна быть изложена в документированном протоколе в соответствии с общими правилами, приведенными

O'ZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHITIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

в разделе 5.4, а результаты официально представлены в виде отчета. Оборудование, используемое для программы текущего изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно пройти квалификацию и обслуживаться в соответствии с общими правилами, изложенными в разделе 5.3 и Приложении 13.

5.6.7.5 Протокол для программы текущего испытания стабильности должен охватывать период до окончания срока годности и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими):

- номер серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, если это применимо;
- соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методы испытаний;
- описание системы контейнер/укупорочный элемент;
- частоту испытаний (точки контроля во времени);
- описание условий хранения (следует использовать стандартизированные ICH условия для длительного испытания стабильности 1, соответствующие условиям, указанным в маркировке препарата);
- другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

5.6.7.6 Протокол для программы текущего испытания стабильности может иметь отличия от протокола первоначального длительного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования в протоколе (например, отличия в частоте испытаний или изменения при актуализации рекомендаций ICH).

5.6.7.7 Количество серий и частота испытаний должны обеспечить необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу испытания стабильности ежегодно следует включать, как минимум, одну серию произведенного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии). В случае лекарственных средств, для дальнейшего испытания стабильности которых необходимо проведение испытаний с использованием животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования в протоколе могут быть использованы планы с применением брэккетинга и построения матриц.

5.6.7.8 В некоторых случаях в программу текущего испытания стабильности следует включать дополнительные серии. Например, дальнейшее испытание стабильности следует осуществлять после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Для включения в программу должны быть приняты во внимание любые операции по повторной обработке, переработке или регенерации.

5.6.7.9 Результаты дальнейшего испытания стабильности должны быть в распоряжении ключевого персонала и особенно Уполномоченного(ых) лица (лиц). Если дальнейшее изучение стабильности осуществляется на другом участке вне участка производства нерасфасованной продукции или готовой продукции, должно быть письменное соглашение между сторонами - участниками. Результаты дальнейшего испытания стабильности должны

предоставляться на производственный участок для проверки со стороны компетентного уполномоченного органа.

5.6.7.10 Несоответствие спецификациям или значительные нетипичные тенденции следует исследовать. О любом критичном подтвержденном результате, который находится за пределами спецификации, или о значительной отрицательной тенденции следует информировать соответствующие компетентные уполномоченные органы. При этом в соответствии с требованиями раздела 5.8 данного стандарта, а также консультируясь с соответствующими компетентными уполномоченными органами следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

5.6.7.11 Следует вести в письменном виде резюме всех полученных данных, в том числе любых промежуточных выводов по программе. Такое резюме следует подвергать периодическому обзору.

5.7 ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ПО КОНТРАКТУ

5.7.1 Принцип

Производство и анализ по контракту следует правильно описывать, согласовывать и контролировать во избежание недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции или выполняемых работ. Требуется наличие письменного контракта между заказчиком и исполнителем, в котором четко определены обязанности каждой стороны. В контракте должно быть четко установлено, каким образом Уполномоченное лицо, выдающее разрешение на выпуск каждой серии продукции для продажи, выполняет свои обязанности.

Примечание: Требования, приведенные в данном разделе, устанавливают ответственность производителей перед компетентными уполномоченными органами РУз в плане регистрации лекарственных средств и выдачи лицензии на производство. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая регулируется другими соответствующими нормативными актами РУз.

5.7.2 Общие требования

5.7.2.1 Должен быть заключен письменный контракт, охватывающий производство и/или анализ по контракту и все, связанные с ним технические мероприятия.

5.7.2.2 Все мероприятия при производстве и анализе по контракту, включая любые предложенные изменения технических или иных мероприятий, должны находиться в соответствии с регистрационным досье на соответствующую продукцию.

5.7.3 Заказчик

5.7.3.1 Заказчик несет ответственность за оценку способности исполнителя успешно выполнять необходимую работу и за внесение в контракт положений, гарантирующих соблюдение принципов и правил надлежащей производственной практики, интерпретированных в настоящем стандарте.

5.7.3.2 Заказчик должен обеспечить исполнителя всей необходимой информацией, чтобы последний мог правильно выполнить заказанные работы в соответствии с регистрационным досье и другими узаконенными требованиями. Заказчик должен

гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

5.7.3.3 Заказчик обязан гарантировать, что вся произведенная продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют своим спецификациям, или что продукция была разрешена для выпуска Уполномоченным лицом.

5.7.4 Исполнитель

5.7.4.1 Исполнитель должен иметь соответствующие помещения и оборудование, необходимые знания и опыт, а также компетентный персонал для удовлетворительного выполнения работ, порученных заказчиком. Производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся владельцем лицензии на производство.

5.7.4.2 Исполнитель должен гарантировать, что вся поставленная ему продукция или материалы пригодны для предусмотренной цели.

5.7.4.3 Исполнитель не должен передавать третьей стороне никакие работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и санкционирования договоренностей заказчиком. Соглашения между исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация о производстве и испытаниях предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

5.7.4.4 Исполнитель должен воздерживаться от любой деятельности, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции, произведенной и/или проанализированной для заказчика.

5.7.5 Контракт

5.7.5.1 Между заказчиком и исполнителем должен быть составлен контракт, в котором следует определить их взаимные обязательства в отношении производства и контроля продукции. Технические аспекты контракта должны составлять компетентные лица, имеющие соответствующие знания фармацевтической технологии, аналитической химии и надлежащей производственной практики. Все договоренности по производству и анализу должны соответствовать регистрационному досье и быть согласованы обеими сторонами.

5.7.5.2 В контракте должно быть определено, каким образом Уполномоченное лицо, выдающее разрешение на выпуск серии для продажи, гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

5.7.5.3 В контракте должно быть четко описано, кто является ответственным за закупку сырья и материалов, за проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за ведение технологического процесса и контроль качества, включая контроль в процессе производства, и кто несет ответственность за отбор проб и анализ. В случае проведения анализа по контракту в договоре необходимо определить, обязан или не обязан исполнитель отбирать пробы в помещениях производителя.

5.7.5.4 Протоколы производства, анализов и дистрибуции, а также контрольные образцы должны храниться у заказчика или быть для него доступны. Все протоколы, относящиеся к оценке качества продукции, в случае рекламаций или предполагаемого несоответствия требованиям должны быть доступны заказчику и указаны в его методиках отзыва дефектной продукции.

5.7.5.5 В контракте должно быть предусмотрено право заказчика на аудит передаваемой на аутсорсинг деятельности (технические средства, технологический процесс и процесс контроля качества), которая выполняется исполнителем или взаимно согласованной стороной.

5.7.5.6 В случае контроля качества по контракту исполнитель подлежит инспектированию со стороны компетентного уполномоченного органа.

5.8 РЕКЛАМАЦИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ

5.8.1 Принцип

Все рекламации и другая информация относительно потенциально дефектной продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками. Обязательно должна быть создана система, которая при необходимости позволяет быстро и эффективно отозвать из торговой сети продукцию с известными или предполагаемыми дефектами, а именно если:

а) при выявлении многократных обращений с жалобами от потребителей, что лекарственный препарат оказался вредным при обычных условиях его применения;

б) в случае наблюдения любой серьезной побочной реакции на лекарственных препарат, не предусмотренной результатами исследования по применению;

в) качественный и количественный состав не соответствует указанному в регистрационном досье;

г) контроль лекарственного средства и/или ингредиентов, а также контроль промежуточных стадий производственного процесса не был проведен или не были выполнены некоторые другие требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи лицензии на производство.

Компетентные уполномоченные органы могут ограничить запрет на распространение лекарственного средства или его изъятие из продажи только теми сериями, которые являются предметом рассмотрения.

5.8.2 Рекламации

5.8.2.1 Следует назначить лицо, ответственное за работу с рекламациями и за выбор принимаемых мер; в подчинении у этого лица должно быть достаточное количество вспомогательного персонала. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любой рекламации, исследовании или отзыве.

5.8.2.2 Должны быть в наличии документированные методики, определяющие действия, которые требуется предпринять в тех случаях, когда получена рекламация, касающаяся возможно дефектной продукции, включая необходимость принятия решения об отзыве.

5.8.2.3 Любая рекламация, касающаяся дефекта продукции, должна быть запрототолирована со всеми подробностями и тщательно исследована. Лицо, ответственное за контроль качества, как правило, должно принимать участие в изучении такого рода проблем.

5.8.2.4 Если дефект продукции обнаружен или предположен в какой-то одной серии, то должно быть принято решение о проверке других серий, чтобы установить, присущ ли им

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

такой же дефект. Особое внимание следует уделить исследованию тех серий, которые могут содержать продукцию, полученную при переработке дефектной серии.

5.8.2.5 Все решения и меры, принятые по рекламации, необходимо запротоколировать и включить в соответствующие протоколы серии.

5.8.2.6 Записи о рекламациях следует регулярно просматривать для выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, отзыва реализованной продукции.

5.8.2.7 Особое внимание следует уделять определению того, была ли рекламация следствием фальсификации.

5.8.2.8 Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы, если производитель планирует действия, являющиеся следствием возможного нарушения правил надлежащей производственной практики, порчи продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции.

5.8.3 Отзывы

5.8.3.1 Требуется назначить лицо, ответственное за осуществление и координацию отзывов, в подчинении у которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки с необходимой срочностью всех аспектов отзывов. Это ответственное лицо, как правило, должно быть независимо от организации сбыта и маркетинга. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть проинформировано о любом действии по отзыву.

5.8.3.2 В целях организации всей деятельности по отзывам должны быть разработаны документированные методики, регулярно проверяемые и при необходимости актуализируемые.

5.8.3.3 Необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время.

5.8.3.4 Если продукцию намерены отозвать в связи с имеющимся или предполагаемым дефектом, то необходимо сразу проинформировать все компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена эта продукция.

5.8.3.5 Протоколы дистрибуции должны быть легкодоступны лицу(ам), ответственному(ым) за отзывы, и содержать достаточную информацию об оптовых торговцах и непосредственно заказчиках, получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и/или факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции), включая тех, которые связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств.

5.8.3.6 Отозванную продукцию следует идентифицировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о том, как с ней поступить.

5.8.3.7 Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (баланс) между поставленным и возвращенным количеством продукции.

5.8.3.8 Периодически следует оценивать эффективность мероприятий по отзывам.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.9 САМОИНСПЕКЦИЯ

5.9.1 Принцип

В целях контроля соответствия принципам и выполнения правил надлежащей производственной практики, а также предложения необходимых предупреждающих и корректирующих действий следует проводить самоинспекцию.

5.9.1.1 Вопросы, касающиеся персонала, помещения, оборудование, документацию, технологического процесса, контроля качества, дистрибуцию лекарственных средств, мероприятия по работе с рекламациями и по отзывам, а также деятельности по проведению самоинспекций должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

5.9.1.2 Самоинспекцию должно(ы) проводить независимо и обстоятельно назначенное(ые) компетентное(ые) лицо (лица) из числа сотрудников компании. При необходимости может быть проведен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

5.9.1.3 Проведение всех самоинспекций следует протоколировать. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций и при необходимости предложения предупреждающих и корректирующих действий. Также должны быть составлены официальные отчеты о действиях, предпринятых вследствие инспекций.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 1
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1 Принцип

К производству стерильной продукции предъявляют особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особо важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо тщательным образом придерживаться способов изготовления и методик, которые четко установлены и прошли валидацию. Никакая конечная стадия процесса или испытания готовой продукции не могут рассматриваться как единственный фактор, удостоверяющий стерильность или другие стороны качества.

Примечание. В данном стандарте не изложены подробные методы для определения чистоты воздуха, поверхностей и т. д. в отношении количества микроорганизмов и частиц. Справочную информацию можно получить из других документов, таких как стандарты EN/ISO и/или действующих нормативных документов РУз.

2 Общие требования

2.1 Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2.2 Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: во-первых, когда продукцию подвергают конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), и, во-вторых, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

2.3 Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируют в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции, или обрабатываемых материалов.

Для соответствия требованиям в условиях «эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние - это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Эксплуатируемое» состояние - это условие, при котором система чистого помещения и оборудования функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала.

«Эксплуатируемое» состояние и «оснащенное» состояние должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Для производства стерильных лекарственных средств выделяют четыре класса.

Класс А: Локальная зона для операций, которые представляют высокий риск для качества продукции, например: зоны дозирования, укупорки емкостей, открытия ампул и флаконов, смешивания в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с (руководящий норматив), что применимо к открытому рабочему месту в чистом помещении. Поддерживание ламинарности должно быть доказанным и валидированным. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

Класс В: Окружающая среда для зоны класса А в случае изготовления и наполнения в асептических условиях.

Классы С и D: Чистые зоны для осуществления менее критичных стадий производства стерильной продукции.

3 Классификация чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует классифицировать в соответствии со стандартом EN ISO 14644-1 и/или действующих нормативных документов. Установление класса следует четко размежевать с мониторингом окружающей среды при проведении процесса.

Максимально допустимое количество частиц в воздухе для каждого класса приведено в Таблице 1.

Таблица 1

Класс	Максимально допустимое количество частиц в 1 м ³ воздуха при размере частиц равном или больше указанного			
	Оснащенное состояние		Эксплуатируемое состояние	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
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	не	не

Для установления класса в зонах класса А минимальный объем пробы воздуха из одного места отбора должен составлять 1 м³. Класс А по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 4.8 в отношении установления пределов для частиц размером > 5,0 мкм. Класс В (в оснащем состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 5 в отношении частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащем и эксплуатируемом состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 7 и ISO 8 соответственно. Класс D (в оснащем состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 8. Для установления класса в стандарте EN ISO 14644-1 и стандарте ГОСТ Р ИСО 14 644-1 изложена методология, в которой установлены как минимальное количество мест для отбора проб, так и размер пробы с учетом пределов для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

STANDART O'ZBEKISTON VA
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BUSHQARMASI

Для установления класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткой трубкой для отбора пробы из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером $> 5,0$ мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокинетические насадки для отбора проб.

Класс в эксплуатируемом состоянии может быть доказан во время обычной работы, моделирующей рабочие операции, или в ходе фасовки питательных сред, как того требует моделирование «наихудшего случая». В стандарте EN ISO 14644-2 и в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-2N представлена информация относительно испытаний для доказательства постоянного соответствия установленному классу чистоты.

4 Мониторинг чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует подвергать рутинному контролю во время работы, а точки отбора проб для текущего контроля выбирать на основе анализа риска и результатов, полученных при валидации (аттестаций) чистых помещений и/или чистых зон.

Для зон класса А контроль частиц следует проводить все время на протяжении критичного процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы) или радиологический риск. В таких случаях мониторинг во время рутинных операций по настройке оборудования следует осуществлять до появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. Зоны класса А следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога. Признано, что не всегда является возможным продемонстрировать низкие уровни частиц размером $> 5,0$ мкм в месте фасовки при ведении технологического процесса из-за образования частиц или капель из самой продукции.

Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы контроля частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. Зоны класса В следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы изменения уровня контаминации и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога.

Системы контроля воздуха в отношении частиц должны состоять из независимых счетчиков частиц; из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц; или объединять эти два подхода. Выбранные системы должны быть подходящими, учитывая размер частиц. Если применяются дистанционные системы отбора проб, следует уделить внимание длине трубки и радиусам любых загибов трубки, учитывая потери частиц в этой трубке. При выборе системы контроля следует также учитывать любой риск со стороны материалов, которые используются во время производственных операций, например, живых организмов или радионуклидов в фармацевтических препаратах.

UZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTRASHIQA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

Размер проб, которые отбирают с целью контроля при использовании автоматизированных систем, как правило, является функцией уровня отбора проб используемой системы. Нет необходимости, чтобы объем проб был таким же, как при официальном установлении класса чистых помещений или оборудования с чистым воздухом.

В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером > 5.0 мкм имеет особенное значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером > 5.0 мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и тому подобное. Однако, непрерывное или регулярное определение низких уровней является индикатором возможного случая контаминации и должно быть расследовано. Такие случаи могут свидетельствовать о начальном несоответствии системы HVAC, повреждении оборудования для наполнения или могут также указывать на несоблюдение правил во время установки машины и рутинной работы.

Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в Таблице 1 должно достигаться после короткого периода уборки на протяжении 15-20 минут после завершения операций при отсутствии персонала.

Контроль зон класса С и D при проведении операций следует осуществлять в соответствии с принципами управления риском для качества. Требования к предупредительному пределу и пределу, требующему принятия мер, будут зависеть от характера выполняемых операций, однако должен быть достигнут рекомендованный «период очистки».

Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные стандарты чистоты.

Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в Таблице 2 (см. также пункты 10.7-11.4 данного приложения).

Таблица 2

Класс	Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации (см. пункты 10.7-10.9 данного приложения)
A	Фасовка продукции, когда риск почти исключен
C	Приготовление растворов, когда риск почти исключен. Фасовка продукции
D	Приготовление растворов и подготовка компонентов для последующей фасовки

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. пункты 10.10-11.4 данного приложения)
A	Приготовление и фасовка в асептических условиях
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами первичной упаковки после мойки

4.1 Необходимо проверять зоны в «Функционирующем» состоянии для контроля различных классов чистоты по частицам.

4.2 При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вреда защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены при проведении обзора документации протокола серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После критических операций необходимо проводить контроль поверхностей и персонала.

Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

Рекомендованные пределы при микробиологическом контроле чистых зон во время эксплуатации приведены в Таблице 3

Таблица 3

Рекомендованные пределы микробиологической контаминации (а)				
Класс	Проба воздуха, КОЕ/м ³	Седиментация на пластину (d = 90 мм), КОЕ/4 часа (b)	Контактная пластина (d = 55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

Примечание:

(a) Приведены средние значения.

(b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

4.3 По результатам контроля частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: предупредительный предел и предел, требующий принятия мер. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если эти пределы превышены.

5 Изолирующая технология

5.1 Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробиологической контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из окружающей среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут

варьировать от устройств с одинарными или двойными дверями к полностью герметизированным системам, включая стерилизацию.

Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для манипуляций с высоким риском, хотя признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства следует контролировать; производство в асептических условиях требует, по крайней мере, класс чистоты D.

5.2 Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

5.3 Необходимо постоянно проводить контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки/рукав.

6 Технология выдувания/дозирования/герметизации

Устройства для выдувания/дозирования/герметизации - это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе на протяжении одного беспрерывного процесса из гранулята термопласта формируют контейнеры (первичные упаковки), которые наполняют и герметизируют. Оборудование для технологии выдувания/дозирования/герметизации, используемое для производства в асептических условиях, с эффективным потоком воздуха класса А может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса С при условии использования одежды для классов А/В. Окружающая среда в оснащем состоянии должна удовлетворять нормам как по количеству частиц, так и по количеству жизнеспособных микроорганизмов, а в эксплуатируемом состоянии - только по количеству жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувания/дозирования/герметизации, используемое в производстве продукции, подвергаемой конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), должно быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса D.

Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особое внимание, по крайней мере, следующему:

- конструкции и квалификации оборудования,
- валидации воспроизводимости процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»,
- пространству чистого помещения, которое является окружающей средой для размещенного там оборудования,
- обучению оператора и его одежде,
- вмешательству в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом дозирования.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSKARTMASI

7 Продукция, подвергаемая конечной стерилизации

Подготовку компонентов и изготовление большинства продукции необходимо осуществлять, по крайней мере, в окружающей среде класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация составляет особенный риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях, приготовление следует осуществлять в окружающей среде класса C.

Дозирование продукции перед окончательной стерилизацией следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса C.

Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда операция дозирования осуществляется медленно, или контейнеры (первичные упаковки) имеют широкое горло или неминуемо находятся открытыми более несколько секунд перед герметизацией, наполнение следует осуществлять в зоне класса A с окружающей средой, по крайней мере, класса C. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса C.

8 Приготовление в асептических условиях

Работу с компонентами (первичной упаковки) после мойки следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса A с окружающей средой класса B.

Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей среде класса C; если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и изготовление продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса A с окружающей средой класса B.

Проводить обработку и фасовку продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса A с окружающей средой класса B.

Передачу (транспортировку) не окончательно закупоренных контейнеров (первичных упаковок) с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне класса A, находящейся в окружающей среде класса B, или в герметических передаточных боксах в окружающей среде класса B.

Изготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо проводить в рабочей зоне класса A, находящейся в окружающей среде класса B, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

9 Персонал

9.1 Требуется, чтобы в чистых зонах присутствовало лишь минимальное количество необходимого персонала; это особенно важно при обработке в асептических условиях. Инспекцию и контроль, насколько возможно, следует осуществлять в чистых зонах.

U-ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9.2 Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), который работает в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

9.3 Персонал, принимающий участие в обработке материалов из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем производственном процессе, не должен входить в зоны производства стерильной продукции, если он не придерживается строгих и четко установленных методик в отношении входа.

9.4 Необходимы строгие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных лекарственных препаратов, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья сотрудников. Действия, необходимые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

9.5 Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными так, чтобы сводить к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

9.6 В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

9.7 Необходимо, чтобы одежда и ее качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

Описание необходимой одежды для каждого класса приведено ниже.

Класс D: волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Класс C: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

Класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края штанов должны быть вставлены в бахилы, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

9.8 Повседневную одежду запрещается вносить в помещения для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый рабочий в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную

обработку) защитной одеждой для каждой смены или, по крайней мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

9.9 Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, которое впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы следует выполнять в соответствии с письменными методиками. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

10 Помещения

10.1 В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими и блестящими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять моющие и при необходимости дезинфицирующие средства.

10.2 Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть, как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки; по этой же причине нежелательно использовать раздвижные двери.

10.3 Подвесные потолки должны быть герметизированы с целью предотвращения контаминации из пространства над ними.

10.4 Трубы, каналы и другие коммунальные сооружения должны быть установлены таким образом, чтобы не образовывались углубления и незакрытые отверстия, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

10.5 Запрещено располагать раковины и сливы в зонах класса A/B, где производство должно осуществляться в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или стоком должны быть воздушные пространства. Стоки в полу в чистых помещениях с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или водяными затворами для предотвращения обратного потока.

10.6 Помещения для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Последняя часть помещения для переодевания в оснащенный состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные помещения для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мойки рук должны быть только в начале помещения для переодевания.

10.7 Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и/или звукового предупреждения.

10.8 Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление относительно окружающих зон с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па. Особое внимание следует

уделять защите зоны наибольшего риска для качества продукции, то есть окружающей среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых материалов, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов, бактериальных материалов или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация технических средств и обработки воздуха, выходящего из чистой зоны.

10.9 Необходимо продемонстрировать, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации, например, что с воздушным потоком в зону наибольшего риска для качества продукции не поступают частицы, источниками которых является человек, проводимая операция или машина.

10.10 В состоянии готовности должна быть система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы разницы давления. Разницу в давлении следует регулярно протоколировать или документировать иным способом.

11 Оборудование

11.1 Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента непрерывно стерилизуется (например, в тоннеле для стерилизации).

11.2 Насколько это возможно, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены таким образом, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонтные работы можно было проводить вне чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

11.3 Если обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны, и необходимые нормы чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

11.4 Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное снабжение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70°C.

11.5 Все оборудование (такое, как стерилизаторы), системы обработки и фильтрации воздуха, отдушины и газовые фильтры, системы обработки, образования, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; на их повторное введение в действие должно быть выдано разрешение.

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

12 Санитария

12.1 Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо старательно очищать в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития стойких штаммов требуется осуществлять регулярный контроль.

12.2 Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков (за исключением тех растворов, которые стерилизуют). Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

12.3 Для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

13 Обработка

13.1 На всех производственных стадиях, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

13.2 Препараты микробиологического происхождения не следует производить или фасовать в зонах, используемых для обработки других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или вытяжки из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

13.3 Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирующий процесс испытания с использованием питательной среды (фасовка питательных сред). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации. Моделирующий процесс испытания должен наиболее полно имитировать рутинный производственный процесс в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производства. Также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время нормального технологического процесса, а также в условиях «наихудшего случая».

Моделирующий процесс испытания при первичной валидации должны включать три последовательных удовлетворительных моделирующих испытания для каждой смены; потом их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого значительного изменения в системе HVAC, в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены и процесса. Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред, должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Следует стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, однако можно применять такие нормы:

- Если наполняли менее 5 000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы.
- Если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц:

Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторной фасовки питательных сред;

б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

• Если наполняли свыше 10 000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования;

б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

При любом количестве единиц периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. Расследование значительных неудач должно включать исследование потенциального влияния на обеспечение стерильности серий, произведенных после последней успешной фасовки питательных сред.

13.4 Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не создавала риска для технологических процессов.

13.5 Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также при необходимости на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых осуществленных действий следует протоколировать.

13.6 В чистых зонах, особенно когда проводится обработка в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

13.7 Микробиологическая контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования в отношении микробиологической чистоты, если необходимость этого была установлена в процессе мониторинга.

13.8 В чистых зонах наличие контейнеров и материалов, которым свойственно образование волокон, необходимо сводить к минимуму.

13.9 Там, где возможно, следует принимать меры, чтобы сводить к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

13.10 По окончании процесса очистки компонентов (первичных упаковок), контейнеров (емкостей) и оборудования с ними следует обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

13.11 Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также время между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующие условиям хранения.

13.12 Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и утвержденных способов хранения.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

13.13 Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой конечной стерилизации. Если для препаратов, подвергаемых конечной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие предусмотренные в графике интервалы. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед фасовкой.

13.14 Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Необходимо, чтобы негорючие газы проходили через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

13.15 Эффективность любой новой процедуры должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

14 Стерилизация

14.1 Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в действующем издании Европейской фармакопеи, либо другой соответствующей нормативной документации или, когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и лицензии на производство.

14.2 Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить протоколы с результатами.

14.3 Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

14.4 Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы загрузки и провести их валидацию.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHITIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHITIRISH
BOSHQARMASI

14.5 Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Необходимо, чтобы биологические индикаторы хранили и использовали в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировали методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию из самих индикаторов.

14.6 Должны быть четкие способы дифференциации не простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичных упаковок) должны быть четко маркированы с указанием названия материала, номера его серии и обозначения, простерилизован ли он или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, действительно ли серия стерильна.

14.7 Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять протоколы. Они должны быть утверждены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

15 Термическая стерилизация

15.1 Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время/температура с соответствующей длиной шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую точность и четкость. Место расположения температурных зондов, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного зонда, расположенного в том же месте.

15.2 Можно также использовать химические или биологические индикаторы, но они не могут заменять физические измерения.

15.3 Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы вся загрузка во всем объеме достигла необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

15.4 После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни один негерметический контейнер не будет разрешен для использования.

16 Влажный жар

16.1 Для контроля процесса стерилизации влажным жаром необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролируемых приборов и от записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Система управления и нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. На протяжении периода стерилизации показания независимого температурного зонда следует постоянно проверять по сравнению с показаниями

самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, также может быть необходимо регистрировать температуру в этом месте на протяжении всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

16.2 Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных контейнерах (первичных упаковках), должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при необходимой температуре на протяжении необходимого времени.

16.3 Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

17 Сухой жар

Применяемый процесс стерилизации сухим жаром должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то, как часть валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

18 Стерилизация облучением

18.1 Стерилизация облучением используется, главным образом, для стерилизации чувствительных к нагреванию материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

18.2 Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей целесообразно использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать на протяжении короткого отрезка времени по окончании облучения.

18.3 Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

18.4 Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладок.

18.5 Процедуры обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть

STANDARD AGENTLIGI
STANDARDLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

чувствительный к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

18.6 Общая доза излучения должна быть дана на протяжении определенного короткого промежутка времени.

19 Стерилизация оксидом этилена

19.1 Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала

19.2 Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; необходимо принять меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микробов в материал, такой как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

19.3 Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время следует привести в соответствие с противоположным требованием - свести к минимуму время перед стерилизацией.

19.4 Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть протокола серии.

19.5 Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот (эти) протокол(ы) должен(ны) составлять часть протокола серии.

19.6 Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до установленного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

20 Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке

20.1 Если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке, то одна фильтрация не может рассматриваться как достаточный способ. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, следует отдавать предпочтение стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (первичные упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена

STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

20.2 В результате того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой может быть целесообразная вторая фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

20.3 Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

20.4 Целость стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как испытание на возникновение точечных пузырьков, диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол серии. Целость критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров необходимо подтверждать после использования. Целость других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

20.5 Один и тот же фильтр не следует использовать на протяжении более чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

20.6 Фильтр не должен влиять на продукцию путем удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

21 Окончание процесса производства стерильной продукции

21.1 Частично закупоренные флаконы с лиофилизированной продукцией следует обрабатывать в условиях класса А на протяжении всего времени пока не будет полностью вставлена пробка. Контейнеры (первичные упаковки) должны быть закупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. Контейнеры, закрытые запайкой, например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100 % случаев необходимо испытывать на целость. Образцы других первичных упаковок следует проверять на целость согласно соответствующим методикам.

21.2 Система закупорки контейнера в случае флаконов, заполняемых в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышка не будет обжата на закупоренном пробкой флаконе. То есть, обжим крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после закупорки пробкой. Поскольку оборудование, используемое для обжима крышек на флаконах, может быть источником большого количества невидимых частиц, его следует располагать как отдельную позицию, которая оборудована адекватной системой вытяжной вентиляции. Обжим крышек на флаконах можно осуществлять в асептических условиях с применением простерилизованных крышек или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. Если принят последний подход, флаконы должны быть защищены путем пребывания в условиях класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышки флаконов без пробки, или

в которых пробки смещены, следует удалить до обжима крышек. Если при обжиме крышек необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для предотвращения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации. Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжима крышек может быть целесообразным использование ограничивающих доступ барьеров и изоляторов. Контейнеры (первичные упаковки), закупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного промежутка времени.

21.3 Заполненные контейнеры (первичные упаковки) с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать поштучно на посторонние включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то его следует осуществлять при соответствующих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, осуществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения при необходимости в очках; при выполнении такого вида контроля следует предоставлять частые перерывы. Если используются другие методы контроля, то процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования необходимо периодически проверять. Результаты необходимо протоколировать.

22 Контроль качества

22.1 Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Необходимо, чтобы это испытание прошло валидацию для каждой соответствующей продукции.

22.2 В тех случаях, когда выдача разрешения на выпуск санкционируется по параметрам производственного процесса, особое внимание должно быть уделено его валидации и полному контролю.

22.3 Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, но особенно необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, дозирование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходила фасовка в начале и в конце изготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продукции, подвергнутой термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 2
(обязательное)

**ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

1 Область применения

1.1 Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов (далее - "биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты") является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Фармацевтические субстанции и лекарственные препараты могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Настоящее Приложение служит руководством для всего спектра биологических фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

1.2 Требования, установленные настоящим Приложением, распространяются на антибиотики на биологических стадиях их производства. Правила производства лекарственных препаратов, полученных из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены Приложением 12 к настоящему стандарту, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов Приложением 5 к настоящему стандарту.

1.3 Настоящее Приложение разделено на две основные части:

а) Общее руководство - содержит дополнительные правила производства биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная от контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

б) Специальное руководство по отдельным типам продукции - содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

1.4 Область применения настоящего Приложения включает два аспекта:

а) стадия производства:

- биологически активная субстанция;
- производство биологических лекарственных средств;

б) вид продукции: настоящее Приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

1.5 Эти два аспекта представлены в Таблице 1. Уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических фармацевтических субстанций, однако принципы настоящих Правил должны соблюдаться всегда.

1.6 Если нормативными актами Республики Узбекистан установлены специальные требования:

а) для тканей и клеток, используемых для производства лекарственных средств, которые становятся биологическими фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов;

б) в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, полученных из крови или

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLAR VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

компоненты крови используются в качестве исходного сырья в части установления требований к отбору доноров, к качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранении и транспортировке человеческой крови и ее компонентов;

в) для производства и контроля генетически модифицированных организмов, в отношении которых должна быть обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами, в целях установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности, - такие требования должны соблюдаться.

Таблица 1. Область применения настоящего Приложения

Тип и источник материалов	Пример продукции	Применение настоящих Правил к стадиям производства (выделено серым фоном)			
		Сбор растений, органов, тканей или жидкостей <1>	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
1. Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные препараты, иммунные сыворотки	Сбор растений, органов, тканей или жидкостей <1>	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2. Вирусы или бактерии/ ферментация/ культуры клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного <2> и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	Культура клеток и (или) ферментация	Инактивация при необходимости, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
3. Биотехнология /ферментация/ культуры клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	Культура клеток и (или) ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4. Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные препараты	Главный и рабочий трансгенный банк	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
5. Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор растений <3>	Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
6. Человеческого происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей	Смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
7. Человеческого и (или) животного происхождения	Лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток <6>	Производство векторов <4>, очистка клеток и обработка Очистка и обработка производственных	Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего	Приготовление, наполнение

			векторов <5> и клеток	банков клеток или клеточного запаса	
	Лекарственные препараты терапии соматическими клетками	Донация, поставка и испытания исходных тканей/клеток <6>	Создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
	Лекарственные препараты тканевой инженерии	Донация, поставка и испытания исходных тканей/клеток <6>	Первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение

Усиление требований

Термины приведены в настоящем Приложении.

<1> Пункт 12.1 настоящего Приложения.

<2> Пункты 9.1 – 9.9 настоящего Приложения.

<3> Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях.

<4> Когда это вирусные векторы, применяется строка 2 таблицы.

<5> Требования к человеческим тканям и клеткам, используемым при производстве лекарственных средств, содержатся в нормативных актах Республики Узбекистан.

2 Принцип

2.1 Производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

2.2 В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использованием химических и физических методов, способных демонстрировать высокую степень надежности, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Указанные биологические процессы могут демонстрировать свойственную им изменчивость, что приводит к существенному диапазону побочных продуктов различной природы. Поэтому принципы управления рисками для качества особенно важны для данного класса материалов и должны соблюдаться при разработке методов контроля на всех стадиях производства для минимизации вариабельности и уменьшения возможности контаминации и перекрестной контаминации.

2.3 Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. Многие лекарственные препараты имеют ограниченную устойчивость к широкому спектру методов очистки, особенно к методам,

предназначенным для инактивации или устранения посторонних вирусных контаминантов. Для сведения к минимуму возможности такой контаминации производитель должен уделять основное внимание планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

2.4 Спецификации на продукцию (в частности, спецификации в общих фармакопейных статьях, фармакопейных статьях, регистрационное досье) должны определять, могут ли (и если могут, то до какой степени и до какой стадии) вещества и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или же они должны быть стерильными. Производство также должно соответствовать другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования (например, количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

2.5 Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы (например, путем фильтрации), производство должно проводиться в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например, для удаления или инактивации вирусов, необходимо руководствоваться соответствующими утвержденными процедурами. Применение соответствующего контроля и мониторинга за состоянием производственной среды, и, где это является возможным, системы уборки и стерилизации "на месте" вместе с использованием закрытых систем может значительно уменьшить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации.

2.6 Контроль включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс, и особое значение имеет контроль в процессе производства.

2.7 Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные препараты, должны соответствовать требованиям законодательства Республики Узбекистан в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток. Забор материалов и проведение испытаний должны проводиться в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования.

2.8 Биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты должны соответствовать требованиям нормативных актов Республики Узбекистан в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и для применения в ветеринарии.

3 Персонал

3.1 Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый

D'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDART KASHTIRISH

AVLTOY CHISLOVOTI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

очисткой, обслуживанием или контролем качества), должен проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и охраны окружающей среды.

3.2 Для обеспечения безопасности продукции должно приниматься во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе осуществляющие контроль), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также должны проходить регулярные медицинские осмотры.

3.3 Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, должны препятствовать работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники должны проходить медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены. Медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

3.4 С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, должны быть приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

4 Помещения и оборудование

4.1 Степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды должны быть дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

4.2 Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и устранение, хотя контаминация может проявиться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные действия, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, должны проводиться

в соответствии с принципами управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных препаратов). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества должны учитывать принципы, изложенные в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему стандарту.

4.3 Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, должна осуществляться в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то также необходимо использовать только специально предназначенные для этого производственные помещения.

4.4 Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если перечисленные ниже или эквивалентные факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции) являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

а) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инаktivации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

б) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий) на стадии разработки стратегии контроля должны учитываться такие факторы, как состояние здоровья доноров с целью снижения риска полной потери продукции;

в) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

г) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор должны быть отвалидированы (в том числе для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха);

д) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, необходимо проводить в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

е) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства. В частности, следует

предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

ж) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

4.5 Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (в частности, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных выше факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небιологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, контроля времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

4.6 Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не должны противоречить мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

4.7 Системы воздухоподготовки должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции должно быть принято на основании принципов управления рисками для качества.

4.8 Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами) используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления должны быть четко определены и должны находиться под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

4.9 Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации во время проведения работ.

4.10 Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что должно быть подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

4.11 При наличии возможности рекомендуется использовать системы "очистки на месте" и "обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентилялей на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

4.12 Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, срок их службы должен быть определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

4.13 Конструкция дренажных систем должна позволять проводить эффективную

нейтрализацию и деkontаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Должно быть обеспечено выполнение требований законодательства Республики Узбекистан с целью минимизации риска контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

4.14 Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее и (или) критическое исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

5 Животные

5.1 Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Можно выделить две большие группы источников:

а) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

б) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

5.2 Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

5.3 В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных, другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) должны контролироваться и регистрироваться согласно постоянно действующей программе мониторинга. Для организации таких программ необходимо получать консультацию соответствующего специалиста. В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, должны быть проведены и зарегистрированы соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. Должна быть разработана процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой материал животного происхождения в качестве исходного материала или исходного сырья. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, там где применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем взятии материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы должен учитываться период выведения лекарственных средств, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья,

что должно быть оформлено документально.

5.4 Особое внимание необходимо уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

5.5 Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

5.6 Особое внимание должно быть уделено выполнению требований нормативных актов Республики Узбекистан, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении вивариев, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

5.7 Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

5.8 Для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, должна существовать система их идентификации.

6 Документация

6.1 Для исходного сырья и исходных материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике, происхождении, цепи поставок, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

6.2 Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. В отношении аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора, продукция должна рассматриваться как одна серия.

6.3 Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются человеческие клетки или ткани доноров, должна быть обеспечена полная прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения лекарственного препарата в месте его применения. Одновременно с этим должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата,

должны храниться в течение тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для использования в особых случаях, как например клетки от специально подобранного донора. Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. При производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должна быть обеспечена прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

7 Производство

7.1 Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его варибельность и повышая воспроизводимость. Повторная оценка должна проводиться в процессе обзоров качества продукции.

7.2 Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

8 Исходное сырье и исходные материалы

8.1 Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства должна проводиться идентификация всех исходных материалов.

8.2 При оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание необходимо уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами. Также должно быть уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции

O'ZSTAN DAST AGENTLIGI
 STANBOBTIQLASHTIRISH DA
 PAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 ROSHQARMASI

асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом).

8.3 Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов должно основываться на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему стандарту. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки, например, на стадии получения фармацевтической субстанции, тогда стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

8.4 При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, такая стерилизация, при наличии возможности, должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, используемые для инактивации биологических материалов (в частности, радиация и фильтрация).

8.5 Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей и клеток. Рекомендуется по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости их использование должно быть обосновано, а их применение в технологическом процессе должно быть прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

8.6 Для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

а) их приобретение, донация и проведение испытаний должно осуществляться в соответствии с нормативными актами РУз. Организации, поставляющие исходное сырье, должны иметь разрешение уполномоченного органа исполнительной власти в соответствии с законодательством РУз. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

б) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных актов РУз;

в) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях по взятию и (или) проверке тканей, в том числе для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток. В таких случаях РУз должно быть назначено лицо, которое отвечает за указанные этапы работы;

г) ответственное лицо в организации по взятию и (или) проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей и клеток, поставляемых

организацией по взятию и (или) проверке тканей, должны быть предоставлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по взятию и (или) проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками. Такая доставка возможна с разрешения ответственного лица в организации по взятию и (или) проверке тканей;

д) транспортировка человеческих тканей и клеток к производственной площадке должна осуществляться в соответствии с соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортировки;

е) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с организации по взятию и (или) проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

ж) должно быть заключено соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями по взятию и (или) проверке тканей, спонсорами, лицами, на имя которых выданы регистрационные удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и уполномоченных лиц).

8.7 В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

а) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которыми трансфицируют пакующие клетки, и главный банк клеток, используемый для линии пакующих клеток;

б) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

в) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

г) принципы настоящего стандарта применяются, начиная от системы банка клеток, используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

8.8 При производственных процессах, в которых клетки человека и животных используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортировки и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства Республики Узбекистан.

9 Система посевной культуры и банка клеток

9.1 Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или конкретного количества генераций, производство

биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система может быть неприменимой ко всем типам высокотехнологичных лекарственных препаратов.

9.2 Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

9.3 Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в надлежащих условиях. Производственная среда должна находиться под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одной и той же зоне или одного и того же персонала. Должна быть доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы настоящего стандарта. Данная документация должна включать информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка, если применимо.

9.4 После формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению банков к использованию. Должны быть проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей должно позволять проводить оценку тенденций.

9.5 Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования должны быть приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

9.6 Лекарственные препараты на основе клеток обычно производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации должен учитывать изменения клеточного запаса.

9.7 Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их

необходимо содержать при соответствующей температуре. Необходимо вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия должны быть оформлены документально.

9.8 Рекомендуется разделять запасы на части и хранить отдельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

9.9 Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

10 Принципы работы

10.1 При управлении изменениями с установленной периодичностью должны рассматриваться эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

10.2 Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, должны быть определены, валидированы, документированы и поддерживаться в соответствии с установленными требованиями.

10.3 Стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, при наличии возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие исходное сырье и исходные материалы должны вноситься через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхностей.

10.4 Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны при наличии возможности стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам при наличии возможности рекомендуется использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

10.5 Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

10.6 Если это необходимо, должен осуществляться постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментаций) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного

культивирования необходимо соблюдать специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода.

10.7 Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации такие процессы следует проводить в изолированных зонах.

10.8 При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, должны быть приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов должны быть предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

10.9 Если материалы, используемые для производства и контроля, включая бумажные документы, явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они должны быть соответственно дезинфицированы, или информация должна передаваться другими способами.

10.10 При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

10.11 Для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс должен гарантировать полную инактивацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента должны учитываться все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

10.12 При применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества должны соблюдаться при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

10.13 Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов изложены в Приложении 12 к настоящему стандарту.

10.14 Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и проливов, в случае если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке должны существовать процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

10.15 Работа с контейнерами (например, с ампулами, флаконами), содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками

должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

10.16 Необходимо уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись "только для аутологичного применения". Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной упаковке.

10.17 В случае использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам должна быть подтверждена.

10.18 Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это должно учитываться в процедурах отзыва.

11 Контроль качества

11.1 Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

11.2 В случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

11.3 Если это допускается регистрационным досье, для определенных типов клеток (например, аутологичных клеток, используемых в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов), которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

11.4 Для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность должны проводиться на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (если применимо).

11.5 Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок до 14 дней, для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса. Он должен учитывать контроль и характерные свойства исходных материалов.

Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Должна проводиться непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

а) оценка ответственным(-ыми) лицом(-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые должны охватывать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску уполномоченным лицом;

б) оценка уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

11.6 Должна быть предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи должны расследоваться в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, должны регистрироваться документально.

12 Специальное руководство по отдельным типам продукции

12.1 Лекарственные препараты животного происхождения

12.1.1 Настоящее руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать требования нормативных документов, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

12.1.2 Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны быть приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро.

12.1.3 Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными актами РУз, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание сведения от уполномоченного органа, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными актами РУз и (или) других стран, из которых сырье импортируется в РУз.

12.1.4 Мероприятия по контролю исходного сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности.

12.1.5 Должны быть предусмотрены мероприятия по контролю исходных материалов или исходного сырья, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество указанных материалов или сырья, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или исходного сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Данные мероприятия должны проводиться в отношении перемещения указанных материалов или сырья от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Необходимо осуществлять детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

12.1.6 Должны проводиться постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель должен иметь полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

12.1.7 Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Необходимо вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

12.1.8 При ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов должны соблюдаться требования нормативных актов Республики Узбекистан, касающиеся поставки и испытаний клеток животных.

12.2 Лекарственные препараты аллергенов

12.2.1 Исходные материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

12.2.2 Для гарантии соответствия поставки исходных материалов должно существовать их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения должны быть получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), а которые используются для

экстракции аллергенов, должна существовать соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

12.2.3 Стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

12.2.4 Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, алергоидов, конъюгатов), должны быть описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе должны быть идентифицированы и проконтролированы.

12.2.5 Смеси экстрактов аллергенов должны быть приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт должен быть определен как отдельная фармацевтическая субстанция.

12.3 Лекарственные препараты иммунных сывороток животных

12.3.1 Производитель должен уделять особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование и (или) ведение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с документально оформленными процедурами.

12.3.2 Процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

12.3.3 Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и F(ab')₂) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

12.4 Вакцины

12.4.1 При использовании эмбрионов птиц должно быть обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

12.4.2 Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

12.4.3 В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

12.4.4 Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта должна соответствовать технологическим инструкциям.

12.4.5 В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы), должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено

U-ZSTANDART AGENTLIG
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных органов исполнительной власти. Данная документация должна быть в наличии и доступна для проверки.

12.5 Рекомбинантные продукты

12.5.1 Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

12.5.2 Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

12.6 Лекарственные препараты моноклональных антител

12.6.1 Моноклональные антитела могут быть произведены из мышинных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

12.6.2 Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

12.6.3 Производственные условия для приготовления субфрагментов антител (например, Fab, F(ab')₂, scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

12.7 Лекарственные препараты трансгенных животных

12.7.1 Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

12.7.2 Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться взятие и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

12.7.3 Условия содержания и ухода за животными должны обеспечивать наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Должны быть разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

12.7.4 Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, используемых для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

12.7.5 Условия, при которых производится взятие материалов, должны соответствовать нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

12.8 Лекарственные препараты трансгенных растений

12.8.1 Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

12.8.2 Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры, предшествующие или следующие за мероприятиями, указанными в Общем руководстве (пункты 12.7.3 – 11.6 настоящего Приложения). Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

12.8.3 Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, должно контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания.

12.8.4 Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Должны быть приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

12.8.5 Должны быть четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Необходимо установить пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Должно быть подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

12.8.6 Должны быть зафиксированы условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных актов Республики Узбекистан, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

12.9 Лекарственные препараты генной терапии

12.9.1 Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются пунктами 12.9.1 – 12.9.13 настоящего Приложения. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые положения, изложенные в пунктах 12.10.1 – 12.10.8 настоящего Приложения.

12.9.2 Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены или от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны быть предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов, надежность контрольных и испытательных мероприятий должна быть основана на принципах управления рисками для качества и должна соответствовать регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий должны также основываться на принципах управления рисками для качества. В случае необходимости должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

12.9.3 На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или не вирусный) и тип клеток, что должно быть учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе данной стратегии должны быть разработаны технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения

и оборудование, разработаны процедуры уборки и деkontаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

12.9.4 Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля соответственно установленному классу биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям нормативных актов Республики Узбекистан.

12.9.5 Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды), должны организовываться на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Должно учитываться перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами, содержащими генетически не модифицированные организмы.

12.9.6 При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деkontаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. Программа мониторинга состояния производственной среды, если это возможно, должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

12.9.7 При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации должны приниматься меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

12.9.8 Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План должен включать описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по проведению деkontаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Должно быть оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

12.9.9 Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, где это применимо, следует использовать закрытые системы. Должен быть предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

12.9.10 Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке должно контролироваться согласно принципам управления рисками для качества. Должна быть показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

12.9.11 Для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также

запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата должно быть в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

12.9.12 Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна соответствовать требованиям законодательства.

12.9.13 К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

а) такой процесс должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

б) необходимо принять меры (включая требования, указанные в пункте 4.6 настоящего Приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

в) требования прослеживаемости должны быть соблюдены. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

г) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небиологические средства доставки гена, должны быть исследованы и документально подтверждены.

12.10 Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии

12.10.1 Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут применяться пунктами 12.9.1 – 12.9.13 настоящего Приложения.

12.10.2 Для производства данных лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные к применению лекарственные средства или медицинские изделия) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

12.10.3 В случае если изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно быть заключено соглашение, содержащее достаточную информацию о медицинском изделии, для того, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного препарата. Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) соглашение производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно также предусматривать обмен информацией об отклонениях,

имевших место при производстве медицинского изделия.

12.10.4 Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны быть предусмотрены особые мероприятия. Должна быть обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

12.10.5 Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

12.10.6 Должное внимание необходимо уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации, например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания. Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения должны сводить к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться документально оформленные процедуры.

12.10.7 Должны быть проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Должна также учитываться необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

12.10.8 В случае необходимости должна проводиться программа мониторинга стабильности, включающая наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

13 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных настоящими Правилами, используются также следующие основные специфические понятия:

Адъювант: химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

Аллергены: вещества антигенной или гаптенной природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию;

Аллергоиды: химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина E (IgE);

Антигены: вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки ткани), способные вызвать специфические иммунные реакции;

Антитела моноклональные: гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК;

Антитела поликлональные: антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и (или) выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена;

Антитело: белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых терминов, используемых в производстве

выделяют два главных типа антител: моноклональные антитела и поликлональные антитела;

Банк клеток: совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Содержимое каждого контейнера представляет собой кратный единый пул клеток;

Биологическая фармацевтическая субстанция: фармацевтическая субстанция, произведенная с использованием биологического источника или экстрагированная из биологического источника, которая должна быть охарактеризована с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов ее производства;

Биологический лекарственный препарат: лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция которого является биологической фармацевтической субстанцией;

Бионагрузка: уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

Вектор: агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы;

Вирусный вектор: вектор, произведенный путем модификации вируса с помощью методов молекулярной биологии для удерживания некоторых, но не всех, материнских генов вируса. При удалении генов, ответственных за способность вируса к репликации, созданный вектор является неспособным к репликации;

Вне живого организма: процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

Внутри живого организма: процедуры, проводимые внутри живых организмов; вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств, кроме фармацевтических субстанций и упаковочного материала;

Гаптен: молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с "молекулой-носителем";

Ген: последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

Генетически модифицированный организм (ГМО): любой организм, за исключением организма человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что достичь такого изменения в результате естественного скрещивания и (или) естественной рекомбинации невозможно;

Гибридома: иммортализованная ("бессмертная") линия клеток, производящая желаемые (моноклональные) антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками;

Главный банк клеток: аликвота одного пула клеток, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенный в множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

Главный вирусный посевной материал: аликвота одного пула вирусов, который был получен из конкретного клона вирусов при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

Главный трансгенный банк: аликвота одного пула клеток трансгенных растений или животных, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

Закрыва́тая система: система, в которой фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не имеют непосредственного контакта с производственной средой;

Зона: определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

Зооноз: инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые могут передаваться человеку;

Использование в условиях изоляции: любая деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом и при которой используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и охраны окружающей среды;

Исходные материалы: все материалы, из которых лекарственное средство или фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется, за исключением упаковочных материалов. Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

Клеточный запас: первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, разделенные на аликвоты и используемые в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

Ответственное лицо: специально назначенное лицо в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что биологический материал (в том числе клетки и (или) ткани человека) получен, проверен, использован в процессе производства лекарственного средства, включая контроль качества готового продукта, а также хранился и был отпущен в соответствии с законодательством Республики Узбекистан;

предоставление уполномоченным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов всех требований законодательства Республики Узбекистан.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:
иметь высшее медицинское, фармацевтическое или биологическое образование;
иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях

соответствующего профиля.

Указанные выше обязанности ответственного лица могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должна сразу уведомить уполномоченный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

Перенос генов: процесс переноса гена в клетки, включая систему экспрессии, содержащуюся в системе доставки, которая называется вектором. Вектор может быть, как вирусного, так и невирусного происхождения. После переноса генов генетически модифицированные клетки также могут называться "трансформированные клетки";

Питающие клетки: клетки, используемые в комбинированной культуре для поддержания плюрипотентности (способности дифференцироваться в множество специализированных типов клеток) стволовых клеток. Для культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток типичные питающие слои состоят из эмбриональных фибробластов мыши (ЭФМ) или эмбриональных фибробластов человека (ЭФЧ), в которых специальными методами предотвращено деление;

Плазмида: часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточных хромосом. Плазмида может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса и встраивания ее ДНК в геном другой клетки;

Поддерживающая система (scaffold): средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул;

Помещение для производства нескольких лекарственных препаратов: помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждой отдельной группы субстанций или лекарственных препаратов;

Преднамеренный выброс: преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

Производство по принципу кампаний: последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата в течение определенного периода времени, после

STANDARTLASHITIRISH VA
AGENTLIGI

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

которого проводятся строгие контрольные мероприятия перед переключением на производство другого лекарственного препарата. Лекарственные препараты не производятся одновременно, но для их производства может быть использовано одно и то же оборудование;

Процедура ретроспективного анализа: документально оформленная процедура, обеспечивающая отслеживание биологических фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов несоответствующего качества вследствие использования забракованных животных или человеческих материалов из-за присутствия в этих материалах контаминирующего(щих) агента(ов) или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов;

Рабочий банк клеток: гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

Рабочий вирусный посевной материал: гомогенный пул вирусов, полученных из главного вирусного посевного материала и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий вирусный посевной материал хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

Рабочий трансгенный банк: гомогенный пул клеток трансгенных растений или животных, полученных из главного трансгенного банка и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий трансгенный банк хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

Свободные от специфических патогенов: животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), используемые для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стада или стаи), свободных от определенных патогенов. Такие стада или стаи определяются как группы животных, которые живут в общей среде и имеют ухаживающий за ними персонал, который не пребывает в контакте с животными, несвободными от специфических патогенов;

Соматические клетки: все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животного) соматическими живыми клетками, манипуляции с которыми или изменение которых проводились в условиях вне живого организма с последующим введением в организм человека для достижения терапевтического, диагностического или профилактического действия;

Трансгенный: организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

Уровень биологической безопасности: условия изоляции, требующиеся для безопасной работы с микроорганизмами разных уровней патогенности, начиная от 4-й группы патогенности (наименьший риск, маловероятно приводящий к заболеванию человека) и до 1-й группы патогенности (наивысший риск, вызывающий тяжелые легко распространяемые заболевания);

Чистая культура (аксеничная культура): культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
BAVLAT N' ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 3
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ)

1 Принцип

Производство радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в соответствии с настоящими Правилами. Данное Приложение устанавливает требования, специфические для производства радиофармацевтических препаратов.

Примечания:

1.1 Данное Приложение не распространяется на приготовление радиофармацевтических препаратов в специализированных аптеках (в лечебных учреждениях или действующих самостоятельно) с использованием радионуклидных генераторов и наборов реагентов в соответствии с лицензией (регистрационными документами).

1.2 В соответствии с требованиями радиационной безопасности ответственность за применение радиации в медицинских целях лежит на лечебных учреждениях (врачах). При применении радиофармацевтических препаратов в диагностических и терапевтических целях должна быть обеспечена возможность участия специалиста по медицинской физике и выполнены другие требования.

1.3 Данное Приложение распространяется также на радиофармацевтические препараты, используемые в клинических испытаниях.

1.4 Транспортирование радиофармацевтических препаратов выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного Агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями нормативных актов РУз.

1.5 Могут использоваться методы, отличающиеся от приведенных в данном Приложении, но позволяющие выполнить требования по обеспечению качества продукции. При применении этих методов следует показать, что они обеспечивают уровень качества, эквивалентный, по крайней мере, требованиям данного Приложения.

2 Введение

2.1 Производство радиофармацевтических препаратов и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень риска зависит от типа излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание следует уделить предотвращению перекрестного загрязнения, наличию остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

2.2 Из-за того, что радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать некоторые радиофармацевтические препараты до завершения контроля качества. В этом случае в специальной инструкции должен быть четко и подробно определен порядок выпуска препаратов, включая ответственность персонала и требования к непрерывной оценке эффективности системы обеспечения качества.

2.3 Областью применения данного Приложения является деятельность промышленных предприятий, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества:

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

- радиофармацевтических препаратов;
- радиофармацевтических препаратов для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии);
- радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических препаратов;
- радионуклидных генераторов.

Таблица 1

Вид производства	Правила не распространяются <*>	Следует выполнять требования настоящих Правил . (по мере приближения стадии производства к готовому продукту и соответствующие приложения)			
		Химический синтез	Стадии очистки	Переработка, формирование, упаковка (наполнение, фасование)	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радиофармацевтические препараты Радиофармацевтические препараты для ПЭТ Радиоактивные предшественники	Продукция реакторов и циклотронов <1>				
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов <2>	Технологический процесс			

Примечание:

<*> Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства активных фармацевтических субстанций.

<1> Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

<2> Продукция, полученная в результате радиохимического выделения материнского радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

2.4 Производитель готового радиофармацевтического препарата должен иметь описание технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции, готового лекарственного средства.

2.5 Производство радиофармацевтических препаратов должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

2.6 Производство радиофармацевтических препаратов, предназначенных для парентерального введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких препаратов, с соблюдением, при необходимости, асептических условий производства в соответствии с Приложением 1 к настоящему стандарту.

2.7 Требования к радиофармацевтическим препаратам и методам их контроля установлены в фармакопейных статьях или других документах.

3 Клинические испытания

На производство радиофармацевтических препаратов, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования Приложения 11 к настоящему стандарту.

4 Обеспечение качества

4.1 Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических препаратов имеет особое значение ввиду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости применения до завершения операций по контролю качества.

4.2 Защита продукции от загрязнений и перекрестных загрязнений должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых лекарственных средств. Но в данном случае предъявляется дополнительное требование по защите персонала от ионизирующего излучения.

4.3 Следует проводить оценку и регистрацию данных по контролю помещений и оборудования в соответствии с их значением в технологическом процессе.

4.4 При производстве радиофармацевтических препаратов следует в необходимом объеме проводить валидацию (аттестацию) с учетом управления рисками в соответствии с требованиями настоящих Правил и нормативных документов по радиационной безопасности.

5 Персонал

5.1 Все технологические операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических препаратов, должен пройти специальное обучение, связанное с особенностями этих препаратов. Уполномоченное лицо несет полную ответственность за выпуск радиофармацевтических препаратов.

5.2 Персонал, работающий в зонах производства радиофармацевтических препаратов (включая занятый уборкой и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

5.3 Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то исследовательский персонал должен пройти обучение по правилам. Служба обеспечения качества должна рассматривать и давать разрешение на проведение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить их опасное влияние на производство.

6 Помещения и оборудование

Общие положения

6.1 Производство радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к окружающей среде и радиационной безопасности. Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, предназначенном для производства радиофармацевтических препаратов.

6.2 Следует принять меры по предотвращению перекрестных загрязнений персонала, материалов, радиоактивных материалов и пр. Везде, где это возможно, следует использовать

закрытое или изолированное оборудование. При использовании открытого оборудования следует принять меры по сведению риска загрязнений к минимуму. При оценке риска следует показать, что чистота окружающей среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

6.3 Вход в производственные зоны должен осуществляться через помещения переодевания (санпропускники) и должен быть ограничен только для персонала, имеющего право доступа в них.

6.4 Следует проводить контроль рабочих мест и окружающей среды на наличие (концентрацию) радиоактивных загрязнений, частиц. Порядок проведения контроля устанавливается при валидации (аттестации) в эксплуатируемом состоянии.

6.5 Для обеспечения надлежащей работы помещений и оборудования следует организовать их техническое обслуживание, проводить калибровку (поверку) и валидацию (аттестацию). Эти работы должны выполняться подготовленным персоналом, а факт их проведения и полученные результаты должны оформляться документально.

6.6 Следует принять меры по защите от радиоактивного загрязнения помещений и оборудования. Следует организовать контроль радиоактивных загрязнений непосредственно с помощью дозиметров или косвенно методом смывов.

6.7 Поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом, не должны вступать с ним в реакцию, ничего не приносить в него и не абсорбировать продукт, чтобы не изменить его свойства.

6.8 Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с радиофармацевтическими препаратами, не допускается, за исключением случаев, когда применение рециркуляции обосновано. В вытяжных системах должна быть предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах должна быть предусмотрена защита от загрязнения частицами и микроорганизмами.

6.9 Чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, может оказаться необходимым поддерживать отрицательное давление в зонах, где находится открытый продукт. В то же время следует защитить продукт от загрязнений из окружающей среды. Это может быть достигнуто за счет применения барьерной технологии и воздушных шлюзов.

7 Производство стерильной продукции

7.1 Стерильные радиофармацевтические препараты разделяются на две группы:

- препараты, подлежащие финишной стерилизации, т.е. стерилизации в первичной окончательной упаковке;
- препараты, не допускающие финишной стерилизации, производство которых должно быть организовано в асептических условиях.

Требования к чистоте помещений зависят от того, к какой группе относится препарат. Требования к чистоте рабочих зон, в которых продукт или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом, приведены в Приложении 1 к настоящим Правилам.

7.2 Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качества могут использоваться методы управления рисками.

UZBEKISTAN
STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

7.3 В закрытых автоматизированных системах, представляющих собой, как правило, горячие камеры с размещением в них установок химического синтеза, систем очистки, стерилизующей фильтрации "на линии", должна быть предусмотрена зона С. В горячие камеры, находящиеся в закрытом состоянии, должен подаваться воздух с высокой степенью чистоты. Асептические операции должны выполняться в зоне А.

7.4 До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), укупорка и герметизация стерильных флаконов должны выполняться в асептических условиях.

8 Документация

8.1 Порядок разработки, пересмотра, утверждения и выдачи документов, относящихся к производству радиофармацевтических препаратов, должен быть изложен в специальной инструкции.

8.2 Требования к исходным и упаковочным материалам, этикеткам и другим средствам маркировки, критическим промежуточным материалам и готовой продукции должны быть указаны в спецификациях. Спецификации также разрабатываются на критические материалы и компоненты (вспомогательные вещества, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации и др.), используемые в процессе и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

8.3 Следует установить допустимые предельные значения изменений характеристик радиофармацевтических препаратов, включая требования к выпуску и сроку хранения (например, радиохимической чистоты, объемной активности, радионуклидной чистоты и удельной активности).

8.4 В протоколах на использование, очистку, дезактивацию, дезинфекцию (стерилизацию), техническое обслуживание следует указывать дату и время выполнения операции, заверять протокол подписью лица, выполнившего работу, и, при необходимости, указывать наименование продукта и номер серии.

8.5 Протоколы следует хранить не менее чем в течение трех лет, если иное не указано в других документах.

9 Производство

9.1 Одновременное производство различных радиофармацевтических препаратов в одной рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу) не допускается, что вызвано необходимостью снижения до минимума риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов.

9.2 Процессы и оборудование подлежат валидации (аттестации), в т.ч. системы с компьютерным управлением, в соответствии с Приложением 13 к настоящему стандарту. Новые процессы подлежат перспективной валидации (аттестации).

9.3 Критические параметры следует, как правило, определить до проведения валидации (аттестации) или в ее процессе. При этом следует определить допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

9.4 Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

D'ZETI DEPART. AGENTLIGI
STANDBOQTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9.5 Учитывая радиационную активность готового продукта, допускается наносить маркировку на первичную упаковку до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы может быть нанесена маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не должна быть нарушена и не должно быть помех для визуального контроля наполненных флаконов.

10 Контроль качества

10.1 Некоторые радиофармацевтические препараты могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических препаратов может быть выполнено в два и более этапов до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

а) разрешение на выпуск оформляют после оценки протокола на серию, в котором должны быть отражены условия производства и результаты аналитического контроля; препарат до отправки в клинику имеет статус "в карантине";

б) получение разрешения на выпуск от уполномоченного лица после проведения оценки окончательных результатов аналитического контроля, всех отклонений от нормального процесса, которые должны быть оформлены документально, обоснованы и утверждены. Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования препарата, то уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск препарата условно до его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск препарата после получения всех результатов контроля.

10.2 Большинство радиофармацевтических препаратов используются в течение короткого периода времени. Срок годности препарата должен быть четко указан.

10.3 Препараты, содержащие радиоактивные изотопы с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск уполномоченным лицом.

10.4 Контроль проб может быть проведен не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, должны быть проведены как можно быстрее.

10.5 Порядок оценки продукции и результатов контроля, которую следует провести до выпуска продукции, должен быть изложен в специальной инструкции.

10.6 Продукция, не соответствующая установленным требованиям, должна быть отклонена.

Если предусмотрена переработка материала, то она должна выполняться по инструкции. Готовая продукция должна соответствовать установленным требованиям, что должно быть подтверждено до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.

10.7 В специальной инструкции должен быть определен порядок действий уполномоченного лица в случае обнаружения несоответствия продукции требованиям спецификации после ее отгрузки до истечения срока годности. Такие случаи должны быть расследованы с разработкой плана мероприятий по их предупреждению и документальным оформлением.

U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE
 U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE
 STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

10.8 При необходимости следует информировать ответственный персонал лечебного учреждения. Это следует выполнять в порядке, обеспечивающем прослеживаемость всех действий.

10.9 Должен быть разработан порядок контроля исходных материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться в том, что поставляемые им материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходные и упаковочные материалы и вспомогательные материалы для критических процессов должны приобретаться только у утвержденных поставщиков.

11 Контрольные и архивные образцы

11.1 Из каждой серии нерасфасованной продукции должны быть отобраны пробы (контрольные и архивные образцы), которые должны храниться не менее шести месяцев после истечения срока годности готовой продукции, если иное не установлено при проведении анализа рисков.

11.2 Пробы исходных материалов, за исключением растворителей, газов и воды, используемой в производстве, должны храниться не менее двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, если в спецификации на материал указан более короткий период стабильности.

11.3 Соглашением с компетентными органами может быть определен другой порядок отбора проб (контрольных и архивных образцов) исходных материалов, продукции, произведенной по индивидуальному заказу или в малых количествах, или если их хранение может вызвать особые трудности.

12 Реализация

Допускается реализация готовой продукции до получения результатов испытаний, если сам процесс реализации находится под контролем и препарат не будет использован до получения результатов испытаний и их оценки ответственным лицом.

13 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приготовление (preparation): приготовление радиомеченного набора радионуклидом, элюированным из генераторов, или радиоактивными предшественниками в лечебном учреждении. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники должны быть зарегистрированы в установленном порядке, а предприятия-производители должны иметь лицензию на выпуск данной продукции.

Производство (manufacturing): производство, контроль качества, выпуск и доставка радиофармацевтических препаратов, полученных из активной АФИ и других исходных материалов.

Горячая камера (Hot-cell): защищенное (экранированное) рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами. Горячая камера не обязательно должна быть изолятором.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
TAUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 4 (обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

1 Принцип

Данное приложение посвящено промышленному производству медицинских газов, которое представляет собой специализированный промышленный процесс, осуществляемый, как правило, не фармацевтическими компаниями. Оно не распространяется на производство медицинских газов и обращение с ними в больницах, что регулируется действующим законодательством РУз. Тем не менее, соответствующие разделы данного приложения могут быть использованы в качестве основы для такой деятельности.

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Соответственно риск контаминации продукции из окружающей среды минимален. Однако существует риск перекрестной контаминации с другими газами.

Производство медицинских газов следует осуществлять, руководствуясь основными требованиями GMP, соответствующими приложениями, фармакопейными стандартами и приведенными ниже подробными правилами.

2 Персонал

2.1 Уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешений на выпуск медицинских газов, должно иметь глубокие знания в области производства и контроля медицинских газов.

2.2 Весь персонал, занятый в производстве медицинских газов, должен понимать требования GMP в отношении медицинских газов, а также должен быть осведомлен о критически важных аспектах и потенциальной опасности для пациентов лекарственных препаратов в форме медицинских газов.

3 Помещения и оборудование

Помещения

3.1 Наполнение медицинскими и немедицинскими газами следует осуществлять в отдельных зонах; обмен контейнерами между этими зонами запрещен. В исключительных случаях допускается наполнение в одной и той же зоне на основании принципа проведения кампаний при условии, что приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация.

3.2 Для предотвращения риска, связанного с путаницей, должны быть предусмотрены помещения, размеры которых позволяют производить, испытывать и хранить газы. Помещения следует содержать в чистоте; в них необходимо поддерживать порядок для правильной работы и соответствующего хранения.

3.3 Зоны фасовки должны иметь достаточные размеры и правильную планировку, чтобы можно было обеспечить:

- а) создание отдельных маркированных зон для различных газов;
- б) четкую идентификацию и разделение пустых баллонов на различных стадиях процесса (например, «ожидает наполнения», «наполнен», «карантин», «одобрен», «отбракован»).

Метод, используемый для достижения разных уровней разделения, будет зависеть от характера, объема и сложности технологического процесса в целом, но необходимо использовать зоны с разметкой пола, перегородки, барьеры, знаки и т. д.

Оборудование

3.4 Все оборудование для производства и анализов следует регулярно квалифицировать и калибровать в соответствии с обстоятельствами.

3.5 Необходимо обеспечить, чтобы соответствующий газ был помещен в предназначенный для него контейнер. Трубопроводы, по которым проходят разные газы, не должны иметь соединений, за исключением валидированных процессов автоматической фасовки. Трубопроводы должны быть оборудованы соединительными элементами, соответствующими только вентилю емкости для данного газа или конкретной смеси газов, т.е. таким образом, контейнеры для другого газа по ошибке не смогут быть подсоединены к этому трубопроводу. (Использование вентиля для соединения трубопроводов и контейнеров может зависеть от международных или национальных стандартов).

3.6 Работы по ремонту и техническому обслуживанию не должны влиять на качество медицинских газов.

3.7 Следует избегать наполнения немедицинскими газами в зонах и на оборудовании, предназначенных для производства медицинских газов. Исключения могут быть допустимы, если качество газа, используемого для немедицинских целей, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа и соблюдаются стандарты GMP. Для предотвращения контаминации медицинского газа должен применяться валидированный метод, препятствующий обратному потоку газа на линии, снабжающей зону наполнения немедицинскими газами.

3.8 Резервуары для хранения и мобильные резервуары для доставки должны быть предназначены для одного газа определенного качества. Однако сжиженные медицинские газы и аналогичный немедицинский газ можно хранить или транспортировать в одних и тех же резервуарах при условии, что качество последнего, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа.

4 Документация

Данные, включенные в протоколы для каждой серии наполненных баллонов, должны обеспечивать возможность проследить важные аспекты соответствующих стадий наполнения для каждого баллона. В соответствующих случаях протоколы серии должны включать:

- название продукции;
- дату и время операций по наполнению;
- ссылку на используемую установку для наполнения;
- ссылку на применяемое оборудование;
- название газа или каждого из газов, входящих в смесь, и ссылку на спецификацию;
- выполненные операции, предшествующие наполнению;
- количество баллонов до и после наполнения и их объем;
- имя лица, проводившего операцию наполнения;
- инициалы операторов каждого важного этапа (очистка линии, приемка баллонов, опорожнение баллонов и т.п.);

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
HUVOFIQLASHTIRISH
BOSKQARMASI

- основные параметры, необходимые для гарантии правильного наполнения при стандартных условиях;
- результаты испытаний для контроля качества и, если оборудование для испытаний калибруют перед каждым испытанием, ссылку на спецификацию для газа и результаты проверки калибровки;
- результаты соответствующих проверок с целью удостовериться в наполнении баллонов;
- образец этикетки с номером серии;
- подробные данные о любых проблемах или необычных случаях и подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- дату и подпись контролера, ответственного за операцию наполнения, для подтверждения его согласия.

5 Технологический процесс

5.1 Все критические этапы различных производственных процессов подлежат валидации.

5.2 Производство нерасфасованной продукции

5.3 Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, могут быть произведены посредством химического синтеза или получены из природных источников, при необходимости, с последующей очисткой (например, в установке для разделения воздуха). Такие газы следует рассматривать как АФИ или как нерасфасованное лекарственное средство в зависимости от решения национального компетентного уполномоченного органа.

5.4 В соответствующих случаях необходимо иметь документацию, в которой определены чистота, прочие компоненты и возможные примеси, которые могут присутствовать в исходном газе и на стадиях очистки, если уместно. Должны быть в наличии технологические схемы для каждого отдельного процесса.

5.5 Все этапы разделения и очищения должны быть спланированы таким образом, чтобы работа была максимально эффективной. Например, примеси, которые могут отрицательно влиять на этап очищения, следует удалять перед началом этого этапа.

5.6 Стадии разделения и очищения следует валидировать в отношении эффективности и контролировать в соответствии с результатами валидации. При необходимости контроль в процессе производства должен включать не прерывный анализ. На основании результатов контроля и валидации следует осуществлять техническое обслуживание оборудования и замену его расходных компонентов, например, фильтров для очищения.

5.7 В соответствующих случаях следует документировать предельные значения температур процесса; при этом производственный контроль должен включать измерение температуры.

5.8 Компьютерные системы, используемые для управления процессами или их контроля, должны быть валидированы.

5.9 Определение серии в случае непрерывного процесса должно быть задокументировано и сопоставлено с анализом нерасфасованного газа.

5.10 Изготовление газа следует постоянно контролировать в отношении его качества и содержания примесей.

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.11 Если вода, используемая для охлаждения во время компрессии воздуха, контактирует с медицинским газом, то следует контролировать ее микробиологическое качество.

5.12 Все операции по перемещению сжиженных газов из места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, для предотвращения любой контаминации следует осуществлять в соответствии с письменными методиками. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим аналогичным приспособлением. Особое внимание следует уделить очистке гибких соединительных элементов и шлангов, а также мест соединения.

5.13 Поставки газа можно добавлять в резервуары для хранения такого же нерасфасованного газа из предыдущей поставки. При этом результаты анализа пробы должны подтвердить, что качество поставленного газа является приемлемым. Такая проба может быть отобрана из:

- поставленного газа перед добавлением новой поставки; или
- резервуара с нерасфасованным газом после добавления и смешивания.

5.14 Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, следует определить как серию, проконтролировать согласно соответствующим фармакопейным монографиям и затем разрешить наполнение.

5.15 Наполнение и маркировка

5.16 Для наполнения медицинскими газами должна быть определена серия.

5.17 Контейнеры для медицинских газов должны соответствовать установленным техническим спецификациям. Выходные отверстия вентиля после наполнения должны быть опломбированы для контроля первого вскрытия. Для обеспечения адекватной защиты от контаминации предпочтительно, чтобы баллоны были снабжены вентилями удерживания минимального давления.

5.18 Трубопровод для наполнения медицинскими газами, как и баллоны, должен быть специально предназначен для одного газа или для конкретной смеси газов. Необходимо иметь систему, обеспечивающую прослеживаемость баллонов и вентилях.

5.19 Очищать оборудование для наполнения и трубопроводы следует в соответствии с письменными методиками. Это особенно важно после технического обслуживания или нарушения целостности системы. Линию необходимо проверить на отсутствие контаминирующих веществ перед выдачей разрешения на ее использование. Следует вести и сохранять протоколы.

5.20 Баллоны на предприятии следует визуально контролировать в следующих случаях:

- если они новые;
- в связи с испытанием гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием.

После установки вентиля его следует держать в закрытом положении для предотвращения любой контаминации извне.

5.21 Проверки, осуществляемые перед наполнением, должны включать:

- проверку для определения остаточного давления (>3 до 5 бар) с целью подтверждения того, что баллон не является пустым;

- при отсутствии в баллонах остаточного давления их следует отделить от других баллонов для выполнения дополнительных мероприятий с целью подтверждения того, что нет контаминации водой или другими загрязняющими веществами. Это может быть очистка

с применением валидированных методов или визуальный контроль, в зависимости от того, что обосновано;

- проверку, удостоверяющую, что все этикетки, идентифицирующие серию, и другие этикетки в случае их повреждения удалены;

- визуальный контроль внешнего вида каждого вентиля и контейнера на наличие вмятин, прожогов от дуговой сварки, сколов, других повреждений и загрязнений маслами или смазками. Очистку, испытание и техническое обслуживание баллонов следует проводить надлежащим образом;

- проверку каждого вентиляного соединения баллона или криогенного сосуда, чтобы определить, что его тип предназначен для данного медицинского газа;

- проверку «кода даты испытания», удостоверяющую, что испытание гидростатическим давлением или эквивалентное испытание проведено и все еще действительно в соответствии с национальными и международными требованиями;

- проверку, удостоверяющую наличие на каждом контейнере цветового кода согласно соответствующему стандарту.

5.22 Баллоны, которые были возвращены для повторного наполнения в них газа, должны быть очень тщательно подготовлены, чтобы свести к минимуму риск контаминации. Для сжатых газов максимальное теоретическое значение содержания примеси 500 ppm (объем/объем) должно быть получено при давлении наполнения 200 бар (и эквивалентные значения для других величин давления наполнения).

Баллоны могут быть подготовлены следующим образом:

- весь оставшийся в баллонах газ необходимо удалить посредством откачивания из каждого контейнера (до абсолютного давления 150 миллибар)

или

- посредством сброса давления в каждом контейнере с последующей прочисткой с помощью валидированных методов (частичное создание избыточного давления, не менее 7 бар, и затем его сброс).

Для баллонов, оборудованных клапанами остаточного (положительного) давления, достаточно одной откачки под вакуумом до 150 миллибар, если давление является положительным. В противном случае следует провести полный анализ оставшегося газа в каждом отдельном контейнере.

5.23 Необходимо провести соответствующие проверки, подтверждающие, что контейнеры наполнены. Одним из показателей того, что контейнер наполнен надлежащим образом, может служить ощущение тепла при легком прикосновении к нему в ходе наполнения.

5.24 Каждый баллон должен быть маркирован и иметь цветовой код. Номер серии и/или дата наполнения, а также дата истечения срока годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

UZBEKISTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT N ZORATINI
 MUHOFAZALASHTIRISH
 BOSHQARMASI

6 Контроль качества

6.1 Вода, используемая для испытания гидростатическим давлением, по качеству должна соответствовать, по меньшей мере, качеству питьевой воды и подвергаться рутинному контролю в отношении микробиологической чистоты.

6.2 Каждый медицинский газ следует испытывать согласно его спецификациям, и при соответствии им выдавать разрешение на выпуск. Дополнительно каждый медицинский газ следует испытывать на соответствие всем фармакопейным требованиям с частотой, достаточной для гарантии постоянного соблюдения этих требований.

6.3 Поставленный нерасфасованный газ должен быть разрешен для наполнения.

6.4 Если по трубопроводу, предназначенному для одновременного наполнения в несколько баллонов, подается только один медицинский газ, то при каждой смене баллонов на трубопроводе следует проводить испытания газа, по меньшей мере, из одного баллона от каждого наполняющего трубопровода на подлинность, количественное содержание и при необходимости на содержание воды.

6.5 В случае последовательного наполнения одним медицинским газом каждого баллона с помощью отдельной операции содержимое, как минимум, одного баллона при каждом непрерывном цикле наполнения должно быть испытано на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является одна производственная смена с одним и тем же персоналом, оборудованием и серией нерасфасованного газа.

6.6 Если готовят смесь медицинских газов путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же трубопровода, то содержимое, как минимум, одного баллона при каждом цикле наполнения следует испытать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси и при необходимости на содержание воды, а также на правильность соотношения газов в смеси. Если баллоны заполняют по отдельности, то каждый баллон следует испытывать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси, и, по меньшей мере, один баллон из каждого непрерывного цикла наполнения следует испытать на правильность соотношения газов в смеси.

6.7 Если газы смешивают на линии перед наполнением (например, смешивание закиси азота и кислорода), то требуется постоянный анализ фасуемой смеси.

6.8 Если баллон наполняют не одним газом, то в процессе наполнения необходимо обеспечить правильное смешивание газов в каждом баллоне и полную однородность смеси.

6.9 Каждый наполненный баллон перед опломбированием для контроля первого вскрытия должен проходить испытание на утечку с использованием соответствующего метода. Если проводят отбор проб и испытания, проверку на утечку следует выполнять после их осуществления.

6.10 Если криогенным газом наполняют криогенные сосуды для поставки потребителям, то содержимое каждого сосуда следует испытать на подлинность и количественное содержание.

6.11 Не требуется отбирать пробы из криогенных сосудов после их наполнения, если они содержатся у потребителей и перезаполняются на месте из передвижных цистерн, при условии, что компания, осуществляющая наполнение, предоставляет сертификат анализа пробы, отобранной из автоцистерны. Криогенные сосуды, хранящиеся у потребителей, следует периодически испытывать для подтверждения соответствия их содержимого фармакопейным требованиям.

6.12 Если не установлено иначе, сохранять образцы не требуется.

7 Хранение и выпуск

7.1 Наполненные баллоны необходимо содержать в карантине до выдачи Уполномоченным лицом разрешения на выпуск.

7.2 Газовые баллоны следует хранить под навесом и беречь от воздействия экстремальных температур. Для сохранения чистоты баллонов до момента их использования необходимо, чтобы зоны хранения были чистыми, сухими, хорошо проветриваемыми; в них не должно быть горючих материалов.

7.3 Порядок хранения должен предусматривать отдельное хранение баллонов с различными газами, полных и пустых баллонов, а также обеспечивать оборачиваемость складского запаса на основании правила «первым поступил - первым выдан».

7.4 Газовые баллоны во время транспортирования должны быть защищены от неблагоприятных погодных условий. Для газовых смесей, в которых при замораживании происходит разделение фаз, следует соблюдать особые условия хранения и транспортирования.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 5
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1 Принцип

Контроль исходного сырья, хранение и обработка приобретают особое значение при производстве лекарственных средств растительного происхождения из-за их сложного состава и изменчивого характера.

«Исходным сырьем» при производстве лекарственного средства растительного происхождения может быть лекарственное растение, растительная субстанция (растительное сырье) либо растительный препарат. Растительное сырье должно иметь надлежащее качество, а подтверждающие это данные должны быть предоставлены производителю растительного препарата/лекарственного средства растительного происхождения. Для обеспечения постоянного качества растительного сырья может потребоваться более детальная информация в отношении производства сельскохозяйственной продукции. Отбор семян, условия культивирования и сбора урожая являются важными аспектами качества растительного сырья и могут влиять на постоянство готового препарата. В «Руководстве по надлежащей практике выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения» даны рекомендации касательно соответствующей системы обеспечения качества по вопросам надлежащей практики выращивания и сбора.

Данное приложение применимо к исходным материалам растительного происхождения: лекарственным растениям, растительным субстанциям (растительному сырью) или растительным препаратам.

Таблица 1 - Применение правил надлежащей практики производства к лекарственным средствам растительного происхождения

Виды работ	Руководство по надлежащей практике выращивания и сбора	Настоящие правила надлежащего производства GMP	Приложение №21 к настоящим правилам GMP
Культивирование и сбор растений, водорослей, грибов и лишайников, сбор экссудатов	+	-	-
Резка и сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и	+	+	+

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

экссудатов			
Выжимание из растений и перегонка	-	+	+
Измельчение, обработка экссудатов, экстракция из растений, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация растительных субстанций	-	+	+
Дальнейшая обработка для получения лекарственной формы, включая упаковку как лекарственного препарата	-	+	

Примечания:

- Классификация материала растительного происхождения с точки зрения GMP зависит от его использования, определенного владельцем лицензии на производство. Материал может быть классифицирован как действующее вещество, промежуточная продукция или готовый препарат. Обеспечение надлежащей классификации по GMP является обязанностью производителя лекарственного препарата.

- Производители должны гарантировать, что данные стадии осуществляются в соответствии с регистрационным досье. Для таких начальных стадий, которые осуществляются на поле (что обосновано в регистрационном досье), применимы стандарты надлежащей практики выращивания и сбора для исходных материалов растительного происхождения. GMP применяется к последующим стадиям резки и сушки.

- Что касается выжимания из растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть сбора урожая с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций), то приемлемо их проведение на поле при условии, что культивирование осуществляется в соответствующих условиях. Такие условия следует

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA

DAVLAT NIZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
ROSHQARMASI

рассматривать как исключение и обосновывать в документах регистрационного досье. Для работ, осуществляемых на поле, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам GMP. Уполномоченные органы могут проводить инспектирование таких работ с целью оценки соответствия GMP.

2 Помещения и оборудование

Зоны хранения

2.1 Растительные субстанции (растительное сырье) следует хранить в отдельных зонах. Зона хранения должна быть оборудована таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых или животных, особенно грызунов. Должны быть приняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, попавших вместе с растительным сырьем, по предотвращению ферментации или роста плесени, а также перекрестной контаминации. Следует использовать разные (отдельные) закрытые зоны для карантина поступающего растительного сырья и разрешенного (утвержденного) растительного сырья.

Зона хранения должна быть хорошо вентилируема; контейнеры следует располагать таким образом, чтобы обеспечить свободную циркуляцию воздуха.

2.2 Особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

2.3 Для хранения растительных субстанций (растительного сырья) и растительных препаратов могут требоваться особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света; такие условия следует обеспечивать и контролировать.

Производственная зона

2.4 Для облегчения очистки и предупреждения перекрестной контаминации во время отбора проб, взвешивания, смешивания и операций по обработке растительного сырья и растительных препаратов, когда может образовываться пыль, должны быть приняты особые меры предосторожности, например, удаление пыли, использование специально предназначенных помещений и т. д.

Оборудование

2.5 Оборудование, фильтрующие материалы и т.д., используемые в производственном процессе, должны быть совместимы с растворителем - экстрагентом для предотвращения какого-либо выделения или нежелательной абсорбции субстанции, которые могут повлиять на продукцию.

3 Документация

Спецификации на исходные материалы

3.1 Производители лекарственных средств растительного происхождения должны гарантировать, что они используют только те исходные материалы растительного происхождения, которые произведены в соответствии с GMP и регистрационным досье. Следует иметь в наличии исчерпывающую документацию касательно аудитов поставщиков исходных материалов растительного происхождения, проведенных либо самим производителем лекарственного средства растительного происхождения, либо по его поручению. «Аудиторский след» касательно действующих агентов является основополагающим для качества исходных материалов. Производитель должен

U'ZBEKISTAN RESPUBLIKASI
 O'ZBEKISTAN STANDARTLARI AGENTLIGI
 QUR'OLINCHILIK VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

гарантировать, что поставщики растительного сырья/препарата работают в соответствии с надлежащей практикой выращивания и сбора.

3.2 Чтобы соответствовать требованиям, установленным (раздел 2.4) настоящим стандартом, спецификации на растительное сырье/препараты должны содержать:

- научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, виды, подвиды/разновидности, а также автор (например, Linnaeus); при необходимости также следует представить другую имеющую отношение к делу информацию, такую как название сорта и хемотип;

- подробные данные о происхождении растения (страна или регион произрастания либо культивирования, время сбора, методики сбора, возможно используемые пестициды, возможное радиоактивное загрязнение и т.д.);

- сведения о том, какая(ие) часть(и) растения используют;

- информацию о способе сушки, если используют высушенные растения;

- описание растительного сырья и его макро- и микроскопической экспертизы;

- сведения о необходимых испытаниях на идентичность, включая при необходимости испытания на подлинность для ингредиентов с известной терапевтической активностью или маркеров. Если растительное сырье можно фальсифицировать/подменить, то необходимы специфичные дифференцирующие тесты. Для идентификации в распоряжении должен быть стандартный аутентичный образец;

- содержание влаги в растительном сырье, определяемое в соответствии с фармакопеей, либо в соответствующих нормативных документах;

- методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров; методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости согласно соответствующей фармакопее, либо в соответствующих нормативных документах;

- методики испытаний по определению грибковой и/или микробной контаминации, включая афлатоксины, другие микотоксины и инвазию паразитами, а также допустимые пределы, если необходимо;

- методики испытаний на наличие токсичных металлов, а также на вероятные загрязнения и примеси;

- методики испытаний на наличие инородных материалов;

- какой-либо другой дополнительный тест в соответствии фармакопеи, либо в соответствующих нормативных документах касательно растительного сырья или частной монографией на растительную субстанцию, если необходимо.

- Любую проведенную обработку для снижения грибковой/микробной контаминации или другой инвазии следует документировать. Необходимо иметь в распоряжении спецификации и методики, которые должны включать подробные сведения о процессе и испытаниях, а также пределы остаточной контаминации.

Технологические инструкции

3.3 В технологических инструкциях должны быть описаны различные операции, осуществляемые с растительным сырьем, такие, как очистка, сушка, измельчение и просеивание с указанием времени и температур сушки, а также методов, используемых для контроля размеров кусочков или частиц.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSKQARMASI

В частности, должны быть письменные инструкции и протоколы, которые гарантируют, что каждый контейнер с растительным сырьем проверен с целью обнаружения какой-либо фальсификации/подмены или наличия посторонних материалов, таких как кусочки металла или стекла, части животных или их экскременты, камешки, песок и т.д., либо трухи и признаков гниения.

В технологических инструкциях также должно быть описано надежное просеивание или другие методы удаления посторонних материалов и соответствующие методики очистки/отбора материала растительного происхождения перед его хранением в качестве одобренного растительного сырья или перед началом производства.

Что касается производства растительных препаратов, то инструкции должны включать подробные сведения о растворителе, времени и температуре экстрагирования, информацию о любых стадиях концентрирования и используемых способах.

4 Контроль качества

Отбор проб

4.1 Принимая во внимание тот факт, что лекарственные растения/растительное сырье по природе гетерогенны, отбор проб из них должен осуществляться с особой тщательностью персоналом, обладающим особыми навыками. Каждую серию следует идентифицировать по документации именно на эту серию.

Необходим стандартный образец растительного материала, особенно в тех случаях, когда растительное сырье не описано в соответствующей фармакопее. Если используют порошок, то требуются образцы не измельченного растительного сырья.

4.2 Персонал отдела контроля качества должен иметь навыки и опыт специфической экспертизы растительного сырья, растительных препаратов и/или лекарственных средств растительного происхождения для того, чтобы уметь проводить испытания по идентификации и определять фальсификацию, наличие роста грибов, инвазии, неоднородность поставленного сырья и др.

4.3 Идентичность и качество растительного сырья, растительных препаратов и лекарственных средств растительного происхождения следует определять в соответствии с имеющимися отношениями к делу руководствами по качеству и по спецификациям на лекарственные средства растительного происхождения и традиционные лекарственные средства растительного происхождения, а также, если необходимо, в соответствии с частными монографиями фармакопеей, а также в соответствующей нормативной документации.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

(обязательное)

ОТБОР ПРОБ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ**1 Принцип**

Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии. Обоснованные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, проведенных на нерепрезентативных пробах. Таким образом, правильный отбор проб является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

Примечание: Отбор проб рассматривается в разделе 6 настоящего стандарта (см. пт. 5.6.5.1-5.6.5.4). Данное приложение содержит дополнительные требования к отбору проб исходного сырья и упаковочных материалов.

2 Персонал

Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать:

- планы отбора проб;
- письменные методики по отбору проб;
- технические приемы и оборудование для отбора проб;
- риск перекрестной контаминации;
- меры предосторожности в отношении нестабильных и/или стерильных веществ;
- важность визуального осмотра внешнего вида материалов, тары и этикеток;
- важность протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

3 Исходное сырье

3.1 Подлинность всей серии исходного сырья, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей, и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию методика, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не была неправильно маркирована.

3.2 При такой валидации следует учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

- характер и статус производителя и поставщика, а также их понимание требований GMP в фармацевтической промышленности;
- систему обеспечения качества производителя исходного сырья;
- условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;
- природу исходного сырья и лекарственных средств, для производства которых оно будет использовано.

При такой системе методика, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного сырья в каждой поступающей емкости, может быть принята для:

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одного завода;
 - исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, если есть уверенность в его достоверности, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного средства) или официально аккредитованным органом.

Такая методика не может удовлетворительно пройти валидацию и быть принята для:

- исходного сырья, поставляемого посредниками, такими как брокеры, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;
- исходного сырья, используемого для изготовления парентеральных лекарственных средств.

3.3 Качество серии исходного сырья может быть оценено при отборе и испытании репрезентативной пробы. Для этой цели могут быть использованы пробы, отобранные для испытаний подлинности. Количество проб, отобранных для приготовления репрезентативной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования составной пробы, также должно быть определено с учетом природы материала, сведений о поставщике и однородности составной пробы.

4 Упаковочные материалы

В плане по отбору проб упаковочных материалов должно быть учтено, по крайней мере, следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, первичный упаковочный материал и/или печатный упаковочный материал), способы изготовления, а также сведения о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов. Количество отбираемых проб должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHIQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 7
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКОСТЕЙ, КРЕМОВ И МАЗЕЙ

1 Принцип

При производстве жидкостей, кремов, мазей и других мягких лекарственных средств существует особенно большой риск микробной и другой контаминации. Следовательно, необходимы особые меры по предотвращению любой контаминации.

Мягкие лекарственные средства имеют специфические реологические свойства и в большинстве случаев являются гетерогенными дисперсными системами. Поэтому особое внимание следует уделять правильному ведению технологического процесса, применяемому оборудованию и температурным режимам хранения продукции, чтобы избежать неоднородности из-за неравномерного распределения компонентов, образования газовых эмульсий, дестабилизации дисперсных систем.

2 Помещения и оборудование

2.1 Для изготовления и транспортирования продукции в целях ее защиты от контаминации рекомендуется использование закрытых систем. Производственные зоны, где продукция или открытые контейнеры не защищены от воздействия окружающей среды, как правило, следует эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

2.2 Емкости, контейнеры, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их легко было очищать и при необходимости подвергать санитарной обработке. В частности, в конструкции оборудования необходимо свести к минимуму «мертвые» зоны или участки, в которых могли бы скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

2.3 По возможности, следует избегать использования стеклянной аппаратуры. Части оборудования, которые контактируют с продукцией, как правило, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

3 Технологический процесс

3.1 Следует устанавливать и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. При обслуживании систем водоснабжения необходимо проявлять осторожность для предотвращения риска размножения микроорганизмов. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения требуется проводить их промывку в соответствии с прошедшей валидацию методикой, которая обеспечивает эффективное удаление дезинфицирующего средства.

3.2 Качество веществ, полученных в емкостях ангара, необходимо проверять перед тем, как они будут помещены в емкости для хранения.

3.3 При транспортировании материалов по трубопроводам необходимо обеспечить их доставку строго по месту назначения.

3.4 Материалы (картон, деревянные стружки и др.) от которых возможно отделение волокон или других загрязняющих веществ, не должны находиться в зонах, где продукция или чистые контейнеры не защищены от воздействия окружающей среды.

3.5 Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и т.д.). Процессы смешивания и фасовки должны пройти валидацию. Для гарантирования сохранения однородности особая тщательность необходима в начале и в конце процесса фасовки, а также после перерывов в работе.

3.6 Если не расфасованную продукцию немедленно не фасуют, а готовую продукцию - немедленно не упаковывают, то следует установить максимальные сроки и условия их хранения и строго их соблюдать.

D'ZSTANDART AGENTLIG
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQAHM'ISI

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ**1 Принцип**

Производство аэрозольных препаратов под давлением с дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Его необходимо осуществлять при условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а для суспензий - однородность.

2 Общие требования

В настоящее время существуют два распространенных метода производства и наполнения, а именно:

а) система двойного наполнения (наполнение под давлением). Действующее вещество суспендируют в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер, вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового препарата. При этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии действующего вещества в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

б) процесс однократного наполнения (холодное наполнение). Действующее вещество суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем дозируют суспензию в контейнер в один прием.

3 Помещения и оборудование

3.1 По возможности, производство и наполнение следует осуществлять в закрытой системе.

3.2 Зона, в которой продукция или чистые компоненты подвержены влиянию окружающей среды, должна снабжаться отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к окружающей среде, по крайней мере, класса D; входить в зону следует через воздушные шлюзы.

4 Технологический процесс и контроль качества

4.1 Дозирующие клапаны для аэрозолей имеют более сложную конструкцию, чем большинство предметов упаковки, используемых в фармацевтическом производстве. Это должно быть учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества производителя клапанов.

4.2 Все жидкости (например, жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) должны быть профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. Если это возможно, желательна дополнительная фильтрация непосредственно перед наполнением.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

4.3 Контейнеры и клапаны необходимо очищать по прошедшей валидацию методике, которая соответствует назначению препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как загрязнение производственными вспомогательными материалами (например, смазочными веществами) или чрезмерная микробиологическая контаминация. После очистки клапаны следует хранить в чистых закрытых емкостях; кроме того, должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующей работы, например, при отборе проб. Необходимо, чтобы контейнеры поступали на линию наполнения в чистом виде, или их следует очищать на линии непосредственно перед наполнением.

4.4 Необходимо принять меры, обеспечивающие однородность суспензии в момент дозирования на протяжении всего процесса наполнения.

4.5 Если используется процесс двойного наполнения, то для достижения правильного состава необходимо обеспечить, чтобы обе дозы имели точную массу. Для этой цели, как правило, желательно проводить 80 % контроль массы на каждом из этапов.

4.6 Контроль после наполнения должен гарантировать отсутствие утечек при закрытом клапане. Любое испытание на утечку следует осуществлять таким образом, чтобы избежать микробной контаминации или остаточной влаги.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 9 (обязательное)

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

1 Принцип

Введение компьютеризированных систем в системы производства, включая хранение, дистрибуцию и контроль качества, не отменяет необходимости соблюдать соответствующие принципы, изложенные в других разделах и приложениях настоящего стандарта. Если компьютеризированная система заменяет ручную операцию, это не должно приводить к снижению качества продукции или влиять на обеспечение качества. Необходимо принять во внимание риск исключения некоторых элементов предшествующей системы, который может возникнуть в результате сокращения привлеченных операторов.

2 Персонал

2.1 Важно обеспечить тесное сотрудничество между руководящим персоналом и сотрудниками, работающими с компьютерными системами. Лица, занимающие ответственные должности, должны пройти соответствующее обучение (в сфере их ответственности) управлению и пользованию системами, в которых используются компьютеры. При этом следует обеспечить, чтобы для консультаций по вопросам проектирования, валидации, установки и работы компьютеризированной системы использовалась соответствующая экспертная оценка.

2.2 Валидация

Масштаб необходимой валидации должен зависеть от числа факторов, включая назначение устанавливаемой системы, тип валидации (перспективная или ретроспективная), а также были ли введены новые элементы. Валидацию необходимо рассматривать как часть полного жизненного цикла компьютерной системы. Этот цикл включает этапы планирования, специфицирования, программирования, испытания, настройки, документирования, эксплуатации, контроля и модификации.

3 Система

3.1 Размещать оборудование необходимо в соответствующих условиях, где посторонние факторы не могут влиять на систему.

3.2 Необходимо составить и постоянно актуализировать подробное описание системы (включая при необходимости схемы). В нем должны быть описаны принципы, цели, меры безопасности и сфера применения системы, основные особенности той области, где используется компьютер, а также взаимодействие этой системы с другими системами и процедурами.

3.3 Программное обеспечение является критическим компонентом компьютеризированной системы. Пользователь такого программного обеспечения должен принять все необходимые меры, гарантирующие соответствие созданного программного обеспечения системе обеспечения качества.

3.4 При необходимости система должна включать встроенные программы проверки правильности вводимых и обрабатываемых данных.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORITINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.5 Перед введением в действие системы, использующей компьютер, необходимо ее тщательно испытать и подтвердить, что она способна достигать желаемых результатов.

Если при этом происходит замена ручной системы, то необходимо, чтобы обе системы (ручная и компьютеризированная) временно работали параллельно как часть проведения этих испытаний и валидации.

3.6 Данные могут вводить или исправлять только лица, уполномоченные это делать. Соответствующие методы предохранения от несанкционированного ввода данных включают использование ключей, пропусков, персональных кодов и ограниченный доступ к компьютерным терминалам. Должны быть определенные методики по предоставлению, аннулированию и изменению полномочий вводить и изменять данные, включая смену персональных паролей. Должны быть установлены системы, позволяющие регистрировать попытки доступа неуполномоченных на это лиц.

3.7 Когда критические данные вводят вручную (например, масса и номер серии ингредиента во время приготовления и распределения), необходима дополнительная проверка правильности сделанной записи. Эта проверка должна быть осуществлена другим оператором или электронными способами, прошедшими валидацию.

3.8 Система должна регистрировать личности операторов, вводящих или подтверждающих критические данные. Полномочием изменять введенные данные должен обладать ограниченный круг конкретных лиц. Любое изменение ввода критических данных необходимо санкционировать и протоколировать с указанием причины изменения. Следует уделять внимание созданию в системе возможности полной регистрации всех вводов и изменений («проверка следа»).

3.9 Изменения в систему или в компьютерную программу можно вносить только в соответствии с установленной методикой, которая должна предусматривать проведение валидации, проверки, утверждения и внесения изменений. Такие изменения следует вносить только по согласованию с лицом, ответственным за часть системы, в которую вносят изменения; изменения необходимо протоколировать. Каждая существенная модификация должна пройти валидацию.

3.10 Для проведения аудита качества должно быть возможно получение четких отпечатанных копий данных, хранящихся в электронной памяти.

3.11 Данные необходимо защищать физическими или электронными средствами от преднамеренного или случайного повреждения. в соответствии с п. 5.4.2.9 настоящего стандарта Хранящиеся данные следует проверять на доступность, сохранность и правильность. Если планируется внесение изменений в компьютерное оборудование или программы, то должны быть осуществлены вышеупомянутые проверки с частотой, соответствующей используемой области хранения.

3.12 Данные необходимо защищать путем создания запасных копий через постоянные интервалы времени. Запасные копии данных следует хранить в отдельном и безопасном месте так долго, как это необходимо.

3.13 В наличии должны быть адекватные альтернативные устройства для систем, которые необходимы для работы в случае поломки. Время, требуемое для приведения в действие альтернативных устройств, должно зависеть от возможной срочности их использования при возникновении такой необходимости. Так, например, информация, требуемая для эффективного отзыва, должна быть получена тотчас же.

STANBOL
MUVOFIQLASHTIRISH VA
BOSHQARMASI

3.14 Необходимо установить методики, которые следует соблюдать в случае сбоя или поломки системы; эти методики должны пройти валидацию. Выявление любых повреждений и действия по их устранению следует протоколировать.

3.15 Необходимо разработать методику записи и анализа ошибок, а также проведения возможных корректирующих действий.

3.16 Когда для обеспечения компьютерного обслуживания привлекаются сторонние организации, необходимо иметь официальное соглашение, включающее четкую формулировку обязанностей этой сторонней организации (см. раздел 5.7 данного стандарта).

3.17 Если выдача разрешений на выпуск серий для продажи или поставки осуществляется с использованием компьютеризированной системы, то система должна позволять только Уполномоченному лицу выдавать разрешения на выпуск серий, а также четко идентифицировать и записывать личность, выдавшую разрешения на выпуск серий.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 10
(обязательное)

ПРИМЕНЕНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Введение

Ионизирующее излучение может быть использовано во время производственного процесса для различных целей, включая снижение микробной нагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковок или продукции, а также обработку препаратов крови.

Используется два типа ионизирующего излучения: гамма-излучение из радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение) с помощью ускорителя.

При гамма-излучении могут быть использованы два различных метода:

а) серийный метод - продукция размещается в постоянных местах вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена пока открыт источник ионизирующего излучения;

б) непрерывный метод - автоматическая система транспортирует продукцию в радиационную камеру мимо открытого источника ионизирующего излучения по определенной траектории с соответствующей скоростью, а затем из камеры.

При электронном излучении продукция перемещается через непрерывный или пульсирующий пучок высокоэнергетических электронов (бета-излучение), который проходит через траекторию движения продукции.

1 Ответственность

1.1 Обработка излучением может осуществляться производителем лекарственных средств или оператором радиационной установки по контракту («производителем по контракту»), каждый из которых должен иметь соответствующую лицензию на производство.

1.2 Производитель лекарственных средств несет ответственность за качество продукции, включая достижение цели облучения. Работающий по контракту оператор радиационной установки несет ответственность за обеспечение того, что требуемая производителем доза излучения дана облучаемому контейнеру (то есть, контейнеру, в котором продукция облучается, включая самый дальний от источника).

1.3 Требуемая доза, включая предельно допустимую, должна быть указана в регистрационном досье на лекарственный препарат.

2 Измерение дозы

2.1 Измерение дозы - это определение поглощенной дозы излучения с помощью дозиметров. Понимание и правильное применение технических приемов являются весьма важными для валидации, подготовки и контроля процесса.

2.2 Калибровка каждой серии обычных дозиметров должна соответствовать национальным или международным стандартам. Период действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHOQARMASI

2.3 Один и тот же прибор следует, как правило, использовать для получения калибровочной кривой обычных дозиметров и для измерения изменения поглощенной дозы после облучения. При использовании различных приборов должна быть определена абсолютная доза, поглощенная каждым прибором.

2.4 В зависимости от типа используемого дозиметра должен быть сделан надлежащий расчет погрешности по возможным причинам, включая изменение влажности, изменение температуры, время, прошедшее между облучением и измерением, и мощность дозы излучения.

2.5 Длину волны прибора, используемого для измерения изменения дозы, поглощенной дозиметрами, и прибор, используемый для измерения их плотности, следует регулярно проверять путем калибровки через определенные отрезки времени, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения.

3 Валидация процесса

3.1 Валидация - это действие, доказывающее, что процесс, то есть поставка дозы, предназначенной для поглощения продукцией, будет давать ожидаемые результаты.

3.2 Валидация должна включать составление карты дозы, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера, в котором определенным образом размещена продукция.

3.3 Спецификация на процесс облучения должна включать, по крайней мере, следующее:

а) подробные сведения об упаковке для продукции;

б) схему (мы) загрузки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждое расположение смешанной продукции должно быть специфицировано и валидировано;

в) схему размещения облучаемых контейнеров вокруг источника (серийный метод) или пример траектории движения сквозь камеру (непрерывный метод);

г) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для продукции (и сопутствующие методы рутинной дозиметрии);

д) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы рутинной дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы излучения;

е) другие параметры процесса, включая мощность дозы излучения, максимальное время экспозиции, число экспозиций и т.д.

Если облучение проводят по контракту, то в этом контракте должны быть описаны, по крайней мере, подпункты (г) и (д), регламентирующие спецификацию на процесс облучения.

4 Подготовка установки

Общие положения

4.1 Подготовка - это полученное и документированное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии со спецификацией на процесс постоянно будет работать в заранее определенных пределах. В контексте этого приложения заранее установленные пределы - это максимальная и минимальная дозы, предназначенные для

поглощения облучаемым контейнером. Должна быть исключена вероятность того, что во время работы установки без ведома оператора контейнеру будет дана доза, выходящая за эти пределы.

4.2 Подготовка должна включать следующие элементы:

- а) планирование;
- б) составление карты дозы;
- в) документирование;
- г) требования к повторной подготовке.

Гамма - излучатели

Планирование

4.3 Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- а) активности и геометрии источника;
- б) расстояния от источника до контейнера;
- в) продолжительности облучения, контролируемой установленным таймером или скоростью конвейера;
- г) состава и плотности материала (включая другую продукцию), расположенного между источником и определенной частью контейнера.

4.4 Общая величина поглощенной дозы зависит еще от траектории, по которой контейнеры проходят через постоянно действующий излучатель, или от схемы загрузки при серийном облучении, а также от количества циклов облучения.

4.5 При неизменной траектории в случае использования постоянно действующего излучателя или при неизменном расположении загрузки в случае использования серийного излучателя и при данной интенсивности источника и типе продукции основным параметром установки, который обязан контролировать оператор, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

Составление карты дозы

4.6. Для процедуры составления карты дозы радиационная установка должна быть заполнена облучаемыми контейнерами, в которые упакована модельная продукция или репрезентативная продукция однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены, как минимум, в трех заполненных контейнерах для облучения, которые проходят через излучатель, окруженный такими же контейнерами или модельной продукцией. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть расположены в большем количестве контейнеров.

4.7 Размещение дозиметров зависит от размера облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1x1x0,5 м может подходить размещение в виде трехмерной 20 см сетки по всему объему контейнера, включая наружные поверхности. Если предполагаются места минимальной и максимальной дозы, которые стали известны из предыдущих характеристик эксплуатационных качеств излучателя, несколько дозиметров могут быть удалены из зон со средней дозой для размещения в виде 10 см сетки в зонах с экстремальными дозами.

4.8 В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и контейнером при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме

4.9 В идеальном случае, для составления карты дозы следует использовать эталонные дозиметры, так как они более точные. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная доза, и в обычно контролируемом месте в каждом контейнере для облучения. Наблюдаемые значения доз могут иметь случайные колебания, которые можно оценить при сопоставлении различных значений при повторных измерениях.

4.10 Измеренная обычным дозиметром минимальная наблюдаемая доза, необходимая для гарантии того, что все облученные контейнеры получили минимальную требуемую дозу, должна быть установлена на основании знания погрешности измерения используемых обычных дозиметров.

4.11 При составлении карты дозы параметры излучателя необходимо поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами следует сохранять.

Электронно-лучевые излучатели

Планирование

4.12 Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемой продукции, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- а) характеристик пучка, а именно: энергии электрона, среднего потока пучка, ширины сканирования и равномерности сканирования;
- б) скорости конвейера;
- в) состава и плотности продукции;
- г) состава, плотности и толщины материала между выходным окном и определенной частью продукции;
- д) расстояния между выходным окном и контейнером.

4.13 Основными параметрами, которые должен контролировать оператор, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

Составление карты дозы

4.14 При составлении карты дозы дозиметры следует располагать между слоями однородных абсорбирующих пластин, моделирующих продукцию, или между слоями репрезентативной продукции одинаковой плотности так, чтобы, по крайней мере, десять измерений были сделаны в максимальном радиусе действия электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в пунктах 4.7-4.10 данного приложения.

4.15 Во время составления карты дозы параметры излучателя требуется поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами следует сохранять.

Повторная подготовка

4.16 Подготовка должна быть проведена повторно, если появились изменения в процессе или характеристиках излучателя, которые могут повлиять на распределение дозы в облучаемом контейнере (например, замена стержней). Степень повторной подготовки зависит от степени изменений в излучателе или в загрузке. В случае возникновения сомнений необходима повторная подготовка.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5 Помещения

Помещения следует проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы облученные контейнеры были отделены от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатывают в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические и нефармацевтические материалы друг от друга при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

Должна быть исключена любая возможность контаминации продукции радионуклидами из источника.

6 Обработка

6.1 Контейнеры для облучения следует загружать в соответствии с указанной схемой загрузки, установленной при валидации.

6.2 Во время процесса дозу излучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших валидацию дозиметрических методик. Соотношение между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должно быть установлено во время процесса валидации и подготовки установки.

6.3 Для дифференциации облученных и необлученных контейнеров необходимо использовать радиационные индикаторы. Их не следует использовать как единственный способ дифференциации или как показатель удовлетворительных результатов процесса.

6.4 Обработку смешанных загрузок в контейнерах в радиационной камере следует проводить только тогда, когда из опыта подготовки установки или из других источников известно, что доза излучения, полученная отдельными контейнерами, остается в установленных пределах.

6.5 Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с владельцем регистрационного досье; кроме того, эта доза должна быть получена в течение заранее определенного отрезка времени. Владелец регистрационного досье должен быть уведомлен о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

6.6 Необлученная продукция все время должна быть отделена от облученной продукции. Способы достижения этого включают использование радиационных индикаторов (см. п. 6.3 данного приложения) и соответствующую планировку помещений (см. п. 5 данного приложения).

Гамма-излучатели

6.7 При непрерывном методе обработки дозиметры должны быть расположены так, чтобы, по крайней мере, два дозиметра одновременно находились под воздействием излучения в течение всего процесса.

6.8 При серийном методе, по крайней мере, два дозиметра должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

6.9 При непрерывном методе обработки должна быть положительная индикация правильного положения источника и взаимосвязь между положением источника и движением конвейера. Скорость конвейера необходимо постоянно контролировать и протоколировать.

6.10 При серийном методе обработки необходимо контролировать и протоколировать движение источника и время экспозиции для каждой серии.

6.11 Для получения желаемой дозы установка таймера и скорость конвейера должны быть отрегулированы в зависимости от радиоактивного распада источника и примесей в источнике. Период действия заданных значений скорости и времени следует протоколировать и строго соблюдать.

Электронно-лучевые излучатели

6.12 В каждый контейнер необходимо поместить дозиметр.

6.13 Необходимо постоянно регистрировать средний поток пучка, энергию электронов, ширину сканирования и скорость конвейера. Эти переменные величины, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время подготовки, поскольку они подвержены одновременному изменению.

7 Документация

7.1 Количества полученных, облученных и отправленных контейнеров должны соответствовать друг другу и данным соответствующей документации.

О любом расхождении должно быть доложено, а причины его должны быть выяснены.

7.2 Оператор радиационной установки должен удостоверить в письменном виде диапазон доз, полученных каждым облученным контейнером в данной серии или поставке.

7.3 Протоколы ведения процесса и контроля для каждой облученной серии должны проверяться, подписываться назначенным ответственным лицом и сохраняться. Метод и место хранения должны быть согласованы между оператором радиационной установки и владельцем регистрационного досье.

7.4 Документацию, относящуюся к валидации и подготовке радиационной установки, следует сохранять один год после истечения срока годности или, по крайней мере, пять лет после выпуска последней продукции, прошедшей обработку на установке, в зависимости от того, какой период более длителен.

8 Микробиологический контроль

Ответственность за микробиологический контроль несет производитель лекарственных средств. Этот контроль может включать контроль окружающей среды в месте производства продукции и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

**O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

1 Принцип

Лекарственные средства для исследований должны быть изготовлены в соответствии с принципами и детальными правилами надлежащей производственной практики лекарственных средств, изложенными в данном стандарте. Также должны быть приняты во внимание другие руководства/правила, если они имеют отношение к делу и отвечают стадии разработки препарата. Методики должны быть гибкими, чтобы обеспечить возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и отвечать стадии разработки препарата.

При клинических испытаниях для субъектов-участников может присутствовать дополнительный риск по сравнению с пациентами, которые принимают находящиеся на рынке препараты. Применение GMP к производству лекарственных средств для исследований необходимо для того, чтобы гарантировать субъектам испытания отсутствие риска, а также, чтобы на результаты клинических исследований не повлияли недостаточная безопасность, качество или эффективность, являющиеся следствием ненадлежащего производства. В равной мере эти требования предназначены для того, чтобы обеспечить постоянство от серии к серии одного и того же лекарственного средства для исследований, используемого в одном или в разных клинических испытаниях, а также, чтобы адекватно документировать и обосновывать изменения в ходе разработки исследуемого лекарственного средства.

Производство лекарственных средств для исследований связано с дополнительной сложностью по сравнению с зарегистрированными лекарственными средствами из-за отсутствия установленного порядка, из-за разных дизайнов клинических испытаний и, как следствие, разных дизайнов упаковок, необходимости рандомизации и слепых испытаний, а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания препаратов. Более того, знания в отношении силы действия или токсичности препарата могут быть неполными, может отсутствовать полная валидация процесса или могут использоваться зарегистрированные лекарственные средства, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы.

Из-за этих проблем необходим персонал с абсолютным пониманием применения GMP в отношении исследуемых лекарственных средств, который прошел соответствующее обучение. Необходимо сотрудничество со спонсором клинических испытаний, который несет наибольшую ответственность в отношении всех аспектов клинического испытания, в том числе за качество исследуемых лекарственных средств.

Из-за повышенной сложности производственных операций необходима высокоэффективная система качества.

Данное приложение также содержит правила относительно заказа, отгрузки/транспортирования и возвращения клинических поставок, которые взаимосвязаны с правилами надлежащей клинической практики и дополняют их.

Примечание. Субъектам клинических испытаний могут быть предоставлены препараты, которые не являются испытуемым препаратом, плацебо или препаратом сравнения. Такие

U'ZBEKISTAN AGENTLIGI
STANDARTLASH TIRISH VA
DAVL T N ZOROTINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

препараты могут применяться для сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и/или из-за необходимости обеспечения адекватного медицинского ухода, предусмотренного для субъектов. Такие средства могут также применяться в соответствии с протоколом, чтобы обеспечить физиологичный отзыв. Эти препараты не являются лекарственными средствами для исследований; их может поставлять спонсор или исследователь. Спонсор должен гарантировать, что они соответствуют сообщению/запросу на разрешение проведения клинического испытания и имеют надлежащее качество с учетом цели испытания; при этом он должен принять во внимание источник препаратов, являются ли они зарегистрированными лекарственными средствами и были ли они переупакованы. Для этого рекомендуется консультация и участие Уполномоченного лица.

2 Управление качеством

2.1 Система качества, организованная, введенная и осуществляемая производителем или импортером, должна быть документирована в письменных методиках, утвержденных спонсором, и учитывать принципы и правила GMP, применимые к лекарственным средствам для исследований.

2.2 Спецификации на препарат и производственные инструкции могут быть изменены в процессе разработки, однако следует обеспечить полный контроль и отслеживание изменений.

3 Персонал

3.1 Весь персонал, деятельность которого связана с лекарственными средствами для исследований, должен пройти соответствующее обучение в отношении требований, специфических для таких видов продукции.

3.2 Уполномоченное лицо должно, в частности, нести ответственность за то, что имеются системы, отвечающие требованиям этого приложения; таким образом, она должна иметь глубокие знания в отношении фармацевтической разработки и процессов клинических испытаний. Указания относительно Уполномоченного лица, связанные с сертификацией лекарственных средств для исследований, приведены в пунктах 12.1-12.4 данного приложения.

4 Помещения и оборудование

Токсичность, сила действия и алергизирующее действие лекарственных средств для исследований могут быть не до конца известны; вследствие этого повышается необходимость сведения к минимуму риска перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы инспектирования/испытаний и приемлемые пределы, применяемые после очистки, должны учитывать характер таких рисков. Если возможно, следует уделять внимание производству по принципу кампаний. Следует учитывать растворимость препарата при решении вопроса относительно выбора растворителя для очистки.

5 Документация Спецификации и инструкции

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.1 Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточную, не расфасованную и готовую продукцию), производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько исчерпывающими, насколько это позволяет текущий уровень знания. Их следует периодически оценивать в ходе разработки и при необходимости актуализировать. В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, используемая в настоящее время технология, нормативные и фармакопейные требования; новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживание. Любые изменения, которые могут иметь какие-либо последствия для качества препарата, в частности, для стабильности и биоэквивалентности, следует вносить в соответствии с письменной методикой.

5.2 Следует протоколировать причины внесения изменений; должны быть исследованы и задокументированы последствия изменения в отношении качества препарата и любых текущих клинических испытаний.

6 Заказ

Заказ должен содержать требование на изготовление и/или упаковку определенного количества единиц продукции, и/или ее транспортирование. Только спонсор или лицо, действующее от его имени, может сделать заказ производителю. Заказ должен быть изложен в письменном виде (также может быть передан с помощью электронных средств) и достаточно точно, чтобы избежать разночтения; заказ должен быть официально утвержден и в нем должны быть ссылки на досье спецификаций на препарат и на соответствующий протокол клинического испытания.

7 Досье спецификаций на препарат

Досье спецификаций на препарат (см. раздел «Термины и определения понятий») необходимо постоянно актуализировать согласно ходу разработки препарата, обеспечивая соответствующее прослеживание предыдущих версий. Досье должно содержать такие документы (или ссылки на них):

- Спецификации и аналитические методики на исходное сырье, упаковочные материалы, промежуточную, не расфасованную и готовую продукцию.
- Способы производства.
- Испытания в процессе производства и методы.
- Утвержденная копия этикетки.
- Соответствующие протоколы клинических испытаний и коды рандомизации, если необходимо.
- Соответствующие технические соглашения с заказчиками, если необходимо.
- Данные по стабильности.
- Условия хранения и транспортирования.

Приведенный выше перечень не предназначен для установления ограничений; он не является исчерпывающим. Содержание может варьировать в зависимости от препарата и стадии разработки. Информация должна составлять основу для оценки пригодности с целью сертификации и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии, осуществляемой Уполномоченным лицом; таким образом, эта информация должна быть для него доступной.

Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные Уполномоченные лица, приемлемо вести отдельные досье, в которых содержится ограниченная информация, имеющая отношение к деятельности на соответствующих участках.

8 Производственная рецептура и технологические инструкции

8.1 Для каждой производственной операции или поставки должны быть четкие и достаточные письменные инструкции, и письменные протоколы. Если операция не является повторяемой, может не быть необходимости составлять производственную рецептуру и технологические инструкции. Для подготовки окончательной версии документов, которые будут использоваться при рутинном производстве после получения регистрационного удостоверения, особенное значение имеют протоколы.

8.2 Информацию, содержащуюся в досье спецификаций на препарат, следует использовать для создания детальных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, испытаниям для контроля качества, условиям хранения и транспортирования.

9 Инструкции по упаковке

9.1 Лекарственные средства для исследований, как правило, пакует индивидуальным способом для каждого субъекта, включенного в клиническое испытание. Количество единиц продукции, подлежащее упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом также количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и количества архивных образцов, которые следует хранить. Необходимо составить балансы, чтобы гарантировать, что на каждой стадии процесса было насчитано правильное количество каждого необходимого препарата.

Протоколы производства, испытания и упаковки серии

9.2 Протоколы серии должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Эти протоколы должны содержать все замечания, касающиеся дела и обосновывающие использованные процедуры или внесенные изменения, которые расширяют существующие знания о препарате и позволяют совершенствовать производственные операции.

9.3 Протоколы производства серии следует хранить не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия.

10 Технологический процесс

10.1 Исходное сырье

На постоянство технологического процесса может влиять качество исходного сырья. Следовательно, физические и химические свойства исходного сырья должны быть определены, документированы в его спецификациях и проконтролированы. Спецификации на лекарственные вещества должны быть как можно более исчерпывающими и соответствовать современному уровню знаний. Спецификации как на лекарственные, так и на вспомогательные вещества во время разработки следует периодически пересматривать и при необходимости актуализировать.

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSKORUMSI

Необходимо иметь в распоряжении подробную информацию о качестве лекарственных и вспомогательных веществ, чтобы выявить и при необходимости разрешить любое изменение в технологическом процессе.

10.2 Упаковочные материалы

В спецификациях и критериях контроля качества должны быть предусмотрены мероприятия для предупреждения неумышленного раскодирования из-за разницы во внешнем виде разных серий упаковочных материалов.

10.3 Производственные операции

10.3.1 На этапе разработки следует установить критические параметры и точки контроля в процессе производства, используемые для контроля процесса. Временные параметры технологического процесса и точки контроля в процессе производства можно установить на основании приобретенного опыта, в том числе, полученного из предыдущих работ по разработке. Руководящий персонал должен уделять особенное внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании опыта, приобретенного при изготовлении. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованными, учитывая имеющиеся на данное время знания.

10.3.2 Не ожидается, что технологические процессы для исследуемых лекарственных средств будут валидированными до такой степени, которая необходима для рутинного производства, но требуется, чтобы помещения и оборудование прошли валидацию. В случае стерильных препаратов валидацию процессов стерилизации следует осуществлять по тем самым стандартам, что и для зарегистрированных препаратов. Более того, если необходимо, для гарантирования безопасности препаратов, получаемых с помощью биотехнологии, следует доказать и активацию/удаление вирусов и/или других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах/правилах, действующих в этой отрасли.

10.4 Принципы, применимые к препарату сравнения

10.4.1 Если препарат модифицируют, то следует иметь в распоряжении сведения (например, о стабильности, сравнительной растворимости, биодоступности), которые доказывают, что такие изменения не повлияют в значительной мере на начальные характеристики качества препарата.

10.4.2 Дата окончания срока годности препарата, указанная на оригинальной упаковке, может не подходить для этого препарата, если он был переупакован в другой контейнер, который может не обеспечивать эквивалентной защиты или может быть несовместим с препаратом. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой следует использовать препарат; при этом следует принять во внимание природу препарата, характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться препарат. Эту дату следует обосновать; она должна быть не позднее, чем дата окончания срока годности на первоначальной упаковке. Дата окончания срока годности должна согласовываться с длительностью клинического испытания.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

10.5 Операции по кодированию

Если препараты кодируют, должны быть системы, которые обеспечивают достижение и сохранение кодировки, но при необходимости позволяют идентифицировать закодированную («слепую») продукцию, в том числе номера серий препарата до операции по кодированию. Следует обеспечить возможность быстрой идентификации препарата в случаях острой необходимости.

10.6 Код рандомизации

Необходимо иметь методики, в которых описаны создание, защита, распределение, обработка и хранение любого кода рандомизации, использованного для упакованных лекарственных средств для исследований, а также механизмы раскодирования. Следует хранить соответствующие протоколы.

10.7 Упаковка

10.7.1 Во время упаковки лекарственных средств для исследований может возникнуть необходимость одновременно обрабатывать разные препараты на одной упаковочной линии. Следует свести к минимуму риск перепутывания препаратов путем выполнения соответствующих процедур и/или применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

10.7.2 Сравнительно с зарегистрированными препаратами упаковка и маркировка лекарственных средств для исследований, возможно, являются более сложными и с большей склонностью к ошибкам (которые также более сложно выявить), особенно когда используются «слепые» препараты со схожим внешним видом. Должны быть усилены меры предосторожности в отношении неправильной маркировки, такие как составление баланса этикеток, очистка линии, контроль в процессе производства, выполняемые персоналом, который прошел соответствующую подготовку.

10.7.3 Упаковка должна обеспечивать сохранность лекарственных средств, предназначенных для испытаний, при транспортировании от пункта отправки до пункта назначения и при хранении, т.е. должно быть заметным любое вмешательство или нарушение целостности вторичной упаковки.

10.8 Маркировка

10.8.1 В Таблице 1 суммарно представлено содержание приведенных ниже пунктов 10.8.1-10.8.5. Маркировка должна быть такой, чтобы обеспечить защиту субъекта и прослеживание, а также давать возможность идентифицировать препарат и испытание и способствовать правильному применению лекарственного средства для исследований. На этикетке должна быть следующая информация (если не обосновано ее отсутствие, например, применением централизованной электронной системы рандомизации):

а) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования);

б) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия; AGENTLIGI

в) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке; STANDARD LASHTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

г) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

д) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита;

е) имя исследователя (если не указано в соответствии с пп. (а) или (г));

ж) инструкции по применению (может быть сделана ссылка на листок- вкладыш либо инструкцию по медицинскому применению, либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит препарат);

з) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;

и) условия хранения;

к) период использования с указанием месяца и года и таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности);

л) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда препарат, используемый в клинических испытаниях, субъекты испытания не берут домой.

10.8.2 Адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования могут не содержаться на этикетке, если субъекту испытания предоставлены листок-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, а также даны инструкции держать их при себе все время.

10.8.3 Данные должны быть приведены на официальном языке (языках) страны, где будет применяться лекарственное средство для исследований. Данные, приведенные в пункте 10.8.1 этого приложения, должны находиться как на первичной упаковке так и на вторичной упаковке (кроме первичных упаковок в случаях, описанных в пунктах 10.8.4 и 10.8.5 этого приложения). Требования в отношении содержания этикеток на первичной упаковке и вторичной упаковке суммарно представлены в Таблице 1 Также может содержаться информация на других языках.

10.8.4 Если препарат подготовлен для субъекта испытания или лица, которое вводит препарат, в первичном контейнере вместе со вторичной упаковкой, которые следует оставлять вместе, и на вторичной упаковке содержатся данные, приведенные в пункте 10.8.1 этого приложения, на этикетке первичного контейнера (или любого закупоренного дозирующего устройства, содержащего первичный контейнер) необходимо указать следующую информацию:

а) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;

б) лекарственная форма, путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения), количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;

в) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

д) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита.

10.8.5 Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер, например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, приведенные в пункте

10.8.1 этого приложения, должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей все эти данные. Однако на первичной упаковке должны быть указаны:

- а) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;
- б) путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения) и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;
- в) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;
- г) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- д) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита.

10.8.6 Для объяснения определенной указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережение и/или инструкции в отношении обращения с препаратом.

10.8.7 В случае клинических испытаний, когда:

- а) нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;
- б) при испытании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные согласно с действующим законодательством;
- в) в испытании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, указанным в инструкции по применению, утвержденной при регистрации,
- г) на оригинальном контейнере так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены такие данные:
 - название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;
 - номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать медицинское учреждение, исследователя и субъекта испытания.

10.8.8 Если необходимо изменить дату использования, следует нанести дополнительную этикетку на исследуемое лекарственное средство. Эта дополнительная этикетка должна содержать новую дату, до которой следует использовать препарат, а также повторять номер серии. Ее можно наклеивать сверху на старую дату использования, но не на исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, который соответствующим образом лицензирован. Однако если обосновано, это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, эту операцию может осуществлять монитор(ы) клинического испытания, который прошел соответствующее обучение. Операцию следует осуществлять согласно принципам GMP, в соответствии со специальными и стандартными рабочими методиками и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать второе лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать как в документах клинического испытания, так и в протоколах серии.

11 Контроль качества

11.1 Поскольку процессы могут быть не стандартизированными или не в полной мере валидированными, испытания получают большее значение в гарантировании того, что каждая серия отвечает своей спецификации.

11.2 Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье спецификаций на препарат и согласно информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания. Следует проводить и протоколировать проверку эффективности кодирования.

11.3 Необходимо хранить образцы каждой серии лекарственного средства для исследований, в том числе закодированного препарата, на протяжении не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия.

11.4 Следует уделить внимание хранению образцов для каждого цикла упаковки/периода испытания до тех пор, пока не будет составлен отчет о клинических испытаниях, чтобы обеспечить возможность подтверждения идентичности препарата при расследовании в случае противоречивых результатов испытаний.

12 Выдача разрешения на выпуск серий

12.1 Выдача разрешения на выпуск лекарственных средств для исследований (см. п. 13.1 этого приложения) не должна происходить до тех пор, пока Уполномоченное лицо не засвидетельствует надлежащее проведение контроля качества, а также соблюдение требований надлежащей производственной практики, изложенных в данном стандарте, и требований этого приложения (см. п. 12.2 данного приложения). Уполномоченное лицо должно учитывать факторы, приведенные в пункте 12.3 этого приложения.

12.2 Обязанности Уполномоченного лица относительно лекарственных средств для исследований зависят от разных обстоятельств, которые могут возникнуть; они указаны ниже:

а) Препарат произведен в РУз, но не зарегистрирован в РУз: необходимо засвидетельствовать, что лекарственные средства для исследований произведены и проверены в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, изложенными в данном стандарте, досье спецификаций на препарат и информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания.

б) Препарат находится на рынке РУз, поставляется лицензированным производителем или дистрибьютором и зарегистрирован в РУз независимо от того, где он производится: обязанности описаны выше, однако масштаб сертификации может быть ограничен подтверждением того, что препараты соответствуют сообщению/запросу на разрешение проведения клинического испытания и любой последующей обработке с целью кодирования, специальной упаковки или маркировки для этого испытания. Досье спецификаций на препарат также может быть ограниченным по объему (см. пункт 7 данного приложения).

в) Препарат импортирован непосредственно из другой страны: необходимо засвидетельствовать, что лекарственные средства для исследований произведены и проверены в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (как минимум, эквивалентными изложенным в данном стандарте), досье спецификаций на препарат и

информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания. Если лекарственные средства для исследований импортированы из другой страны и являются объектом соглашения, принятого между РУз и этой страной, такой как соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement - MRA), любое такое соглашение предусматривает применение эквивалентных стандартов надлежащей производственной практики в отношении этого препарата. При отсутствии соглашения о взаимном признании Уполномоченное лицо с помощью информации о системе качества производителя должно установить, что применяются эквивалентные стандарты надлежащей производственной практики. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите систем качества производителей. И в первом, и во втором случае Уполномоченное лицо может осуществлять сертификацию на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (см. пункт 12.3 данного приложения).

г) В случае импортированных препаратов сравнения, когда невозможно получить адекватную гарантию, чтобы засвидетельствовать, что каждая серия была произведена в соответствии с эквивалентными стандартами надлежащей производственной практики, Уполномоченное лицо должно засвидетельствовать, что каждая произведенная серия прошла все соответствующие анализы, испытания или проверки, необходимые для подтверждения ее качества в соответствии с информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания.

12.3 Оценка каждой серии для сертификации перед выдачей разрешения на выпуск должна включать:

а) протоколы серии, в том числе протоколы контроля, протоколы контроля в процессе производства и протоколы разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии досье спецификаций на препарат, заказу, протоколу и коду рандомизации. Эти протоколы должны содержать все отклонения или запланированные изменения, а также любые последующие дополнительные проверки или испытания; они должны быть полными и согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с системой качества;

б) условия производства;

в) валидационный статус технических средств, процессов и методов;

г) проверка окончательной упаковки;

д) результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;

е) отчеты о стабильности;

ж) источник поставки и проверка условий хранения и транспортирования;

з) отчеты об аудитах системы качества производителя;

и) документы, подтверждающие, что производитель имеет лицензию на производство лекарственных средств для исследований или соответствующие документы на экспорт, выданные соответствующими уполномоченными органами в стране-экспортере;

к) при необходимости, регуляторные требования в отношении регистрационного удостоверения, применения стандартов GMP и любые официальные подтверждения выполнения требований GMP;

л) все другие факторы, которые Уполномоченное лицо считает значимыми для качества серии.

O'ZSTANDART AGENTLIGI

STANDARTLAR NI TIKTIRISH VA

DAVLAT NAZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH

BOSHQARMASI

Значимость вышеприведенных факторов зависит от страны, из которой происходит препарат, производителя, а также статуса препарата на рынке (является ли он зарегистрированным, зарегистрирован ли он в РУз или в других странах), а также от фазы разработки.

Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые к сведению сертифицирующим серию Уполномоченным лицом, соответствуют информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания (см. также пункт 13.2 данного приложения).

12.4 Если лекарственные средства для исследований производят и упаковывают на разных участках, на которых несут ответственность разные Уполномоченные лица, необходимо придерживаться требований действующего законодательства.

12.5 Если согласно действующему законодательству упаковка и маркировка осуществляется в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником, Уполномоченное лицо не должно сертифицировать эту деятельность. Однако спонсор несет ответственность за гарантию того, что работа адекватно документирована и осуществлена в соответствии с принципами GMP; по этому вопросу он должен консультироваться с Уполномоченным лицом.

13 Отгрузка/транспортирование

13.1 Транспортирование препаратов для исследований следует осуществлять в соответствии с инструкциями, предоставленными в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

13.2 Лекарственные средства для исследований следует хранить под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры выдачи разрешения на выпуск: сертификация Уполномоченным лицом; выдача стандарта на выпуск после соблюдения требований действующего законодательства.

13.3 До поставки лекарственных средств для исследований на исследовательский участок должны быть заключены соглашения по раскодированию для персонала, имеющего соответствующие обязанности.

13.4 Следует хранить подробный перечень поставок, составленный производителем или импортером. Особое внимание следует уделять идентификации адресата (получателя).

13.5 Передачу лекарственных средств для исследований из одного исследовательского участка на другой следует проводить только в исключительных случаях. Такие передачи должны быть описаны в стандартных рабочих методиках. Необходимо проверить историю препарата за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов мониторов клинического испытания или протоколов регистрации условий хранения на предыдущем исследовательском участке; такая проверка должна быть частью оценки пригодности препарата для передачи; к ней необходимо привлекать Уполномоченное лицо. Препарат следует вернуть производителю или другому лицензированному производителю для перемаркировки, если необходимо, и для сертификации Уполномоченным лицом. Следует хранить протоколы и обеспечивать по

14 Рекламации

Выводы по результатам любого исследования, проведенного в связи с рекламацией, связанной с качеством препарата, должны быть обсуждены между производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). Для этого следует привлекать Уполномоченное лицо и тех, кто отвечает за соответствующее клиническое испытание, чтобы оценить любое потенциальное влияние на испытание, разработку препарата и субъектов испытания.

15 Отзывы и возвраты

15.1 Отзывы

15.1.1 Методики возврата лекарственных средств для исследований и документирования этого возврата должны быть согласованы спонсором вместе с производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор должны понимать свои обязанности в отношении процедуры возврата.

15.1.2 Спонсор должен обеспечить, чтобы поставщик любого препарата сравнения или других лекарств, используемых в клиническом испытании, имел систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любой поставки препарата.

15.2 Возвраты

15.2.1 Лекарственные средства для исследований следует возвращать с соблюдением условий, установленных спонсором и изложенных в письменных методиках.

15.2.2 Возвращенные лекарственные средства для исследований должны быть четко идентифицированы: их следует хранить в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо хранить протоколы с описаниями возвращенных лекарственных средств.

16 Уничтожение

16.1 Спонсор является ответственным за уничтожение неиспользованных и/или возвращенных лекарственных средств для исследований. Таким образом, лекарственные средства для исследований не могут быть уничтожены без предварительной письменной санкции спонсора.

16.2 Для каждого исследовательского участка и каждого периода испытания спонсор или лицо, действующее от его имени, должен протоколировать, составлять баланс и контролировать количество препарата, которое поставлено, использовано и возвращено.

Уничтожение неиспользованных лекарственных средств для исследований для данного исследовательского участка или данного периода испытания следует осуществлять только после того, как будут исследованы и удовлетворительно объяснены любые несоответствия и будет составлен баланс. Протоколирование операций по уничтожению необходимо вести таким образом, чтобы за все операции можно было отчитаться. Протоколы следует хранить у спонсора.

16.3 Если имеет место уничтожение препаратов, спонсору должно быть предоставлено датированное удостоверение или расписка об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания) и действительное количество уничтоженных препаратов.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Таблица 1 - Суммарная информация о маркировке

<p>а) Название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования)</p> <p>б) Лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия</p> <p>в) Номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке</p> <p>г) Номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место испытания, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте</p>	<p style="text-align: center;">Общий случай Для первичной упаковки и вторичной упаковки (п. 10.8.1)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Информация, указанная в пп. а¹-л</div>
<p>д) Идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита</p> <p>е) Имя исследователя (если не указано в соответствии с пп. а или г)</p> <p>ж) Инструкции по применению (может быть сделана ссылка на листок-вкладыш либо инструкцию по применению, либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит препарат)</p> <p>з) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка</p> <p>и) Условия хранения</p>	<p style="text-align: center;">Первичный контейнер Если первичную упаковку и вторичную упаковку хранят вместе (п. 10.8.4)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Информация, указанная в пп. а², б³, в, г, д</div>
<p>к) Период использования с указанием месяца и года и так, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля)</p> <p>л) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда препарат, используемый в клинических испытаниях, субъекты испытания не берут домой</p>	<p style="text-align: center;">Первичная упаковка Блистеры или упаковки малого размера (п. 10.8.5)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Информация, указанная в пп. а², б^{3,4}, в, г, д</div> <p style="text-align: center;">D'ESTANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH VA</p>

Примечание:

¹Адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования может не содержаться на этикетке, если субъекту испытания предоставлены листок-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, и инструкции держать их при себе все время (см. п. 10.8.2 данного приложения).

²Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования.

³Путь введения можно не указывать в случае твердых лекарственных форм для орального применения.

⁴Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

⁵Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в п. 10.8.1 данного приложения.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NÖZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

Таблица 2 - Информация о выдаче разрешения на выпуск серии лекарственных средства для исследований в ЕС

Факторы, которые должны быть учтены ⁽³⁾	Препарат, присутствующий на рынке ЕС	Препарат при отсутствии торговой лицензии в ЕС	Препарат при наличии торговой лицензии в ЕС	Препарат сравнения, когда не может быть получена документация, подтверждающая, что препарат произведен в соответствии с требованиями, как минимум эквивалентными изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾
До обработки для клинических испытаний				
а) Условия транспортирования и хранения.	Да	Да	Да ⁽²⁾	
б) Все факторы, которые имеют отношение к делу и свидетельствуют, что каждая серия была произведена и разрешена для выпуска в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾ или нормами GMP, как минимум, эквивалентным, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС ⁽⁴⁾ .	Да	Да		
в) Документация, свидетельствующая, что каждая серия была разрешена для выпуска в ЕС в соответствии с требованиями GMP ЕС (см. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51), или документация, свидетельствующая, что препарат присутствует на рынке ЕС и поставляется в соответствии со статьей 50(б) Директивы 2001/83/ЕС.		Да		
д) Документация, свидетельствующая, что препарат имеется на местном рынке, а также документация, подтверждающая соответствие местным регуляторным требованиям к регистрации и выдаче разрешения на выпуск для местного рынка.				Да

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMOSI

<p>е) Результаты всех анализов, испытаний и проверок, осуществляемых для оценки качества импортированной серии в соответствии с требованиями торговой лицензии (см. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51b) или досье спецификаций на препарат, заказом, статьей 9.2 заявления в регуляторные уполномоченные органы.</p> <p>Если эти анализы и тесты проведены вне ЕС, для этого следует представить обоснование, а Уполномоченное лицо должно засвидетельствовать, что они были осуществлены в соответствии с нормами GMP, как минимум, эквивалентными нормам, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾.</p>		Да Да	Да Да	Да Да
<p>После обработки для клинических испытаний</p>				
<p>ф) В дополнение к оценке, осуществляемой перед обработкой для клинических испытаний, все дополнительные факторы (1), свидетельствующие, что каждая серия была обработана с целью кодировки, упакована в специальную упаковку для испытания, маркирована и испытана в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾ или нормами GMP, как минимум эквивалентными нормам, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС⁽⁴⁾.</p>	Да	Да ⁽²⁾		
<p>Примечания:</p> <p>(1) Эти факторы приведены в п. 40.</p> <p>(2) Если имеется MRA (Соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement - MRA)) или другое соглашение и применяются эквивалентные нормы GMP.</p> <p>(3) Во всех случаях информация, указанная в соответствии со статьей 9(2) Директивы 2001/20/ЕС, должна отвечать фактам, которые действительно учитываются Уполномоченным Лицом, которое сертифицирует серию перед выдачей разрешения на выпуск.</p> <p>(4) Директива 91/356/ЕЕС заменена Директивой 2003/94/ЕС, поэтому следует читать «в Директиве 2003/94/ЕС».</p>				

ПРИЛОЖЕНИЕ 12

(обязательное)

**ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ
ДОНОРСКОЙ КРОВИ ИЛИ ПЛАЗМЫ****1 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Основные понятия:

компонент крови – терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами;

кровь – цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства;

лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы – лекарственные препараты на основе компонентов крови, произведенные промышленным способом;

обработка – любой из этапов получения компонентов крови, который осуществляется после взятия крови перед получением компонента крови, например, сепарация и заморозка компонентов крови. В настоящем Приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в организациях по взятию крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования;

основное досье плазмы – отдельный документ, который не входит в регистрационное досье на лекарственный препарат. Указанный документ содержит всю необходимую подробную информацию в отношении характеристик донорской плазмы, используемой как исходное сырье для производства промежуточных фракций и (или) субфракций, вспомогательных веществ и фармацевтических АФИ, которые являются частью плазмы, лекарственных препаратов или изделий медицинского назначения;

ответственное лицо – специально назначенное лицо в организации по взятию и проверке крови, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с законодательством РУз;

предоставление уполномоченным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по взятию и проверке крови всех требований законодательства РУз.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях по взятию и проверке крови, осуществляющих забор и (или) испытания крови человека, ее компонентов, или их получение, хранение и распределение.

Указанные выше обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по взятию и заготовке крови должны сообщать в уполномоченный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по взятию и проверке крови должна сразу уведомить уполномоченный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

плазма для фракционирования – жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, либо которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процедуры афереза. Плазма для фракционирования предназначена для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы: альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулинов человека;

препараты крови – лекарственные препараты, полученные из донорской крови или плазмы;

организация по взятию и заготовке крови – юридическое лицо, которое несет ответственность за любой аспект взятия и проверки донорской крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин распространяется на банки крови в больницах и на организации, в которых проводят плазмаферез;

фракционирование, предприятие по фракционированию – технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию), во время которого выделяют компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, таких как осаждение, хроматография.

2 Область применения

2.1 Положения настоящего Приложения распространяются на лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы. Настоящее Приложение распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных препаратов (например, донорскую плазму). Установленные настоящим Приложением требования применимы также к стабильным фракциям донорской крови или плазмы (например, альбумина), которые включают в изделия медицинского назначения.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

2.2 Настоящее Приложение устанавливает специальные требования в отношении производства, хранения и транспортировки донорской плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.

2.3 Настоящее Приложение не применяется в отношении компонентов крови, предназначенных для трансфузии.

3 Принципы

3.1 Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (а также их фармацевтические АФИ, используемые как исходное сырье), должны соответствовать требованиям настоящих Правил, а также регистрационному досье на лекарственный препарат. Они рассматриваются как биологические лекарственные препараты и исходное сырье, в которых содержатся биологические субстанции, такие как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Вследствие биологической природы источников сырья последние имеют определенные характерные особенности. Например, исходное сырье может быть контаминировано инфицирующими агентами, в особенности вирусами. Поэтому качество и безопасность таких лекарственных препаратов зависят от контроля исходного сырья и источника его происхождения, а также от дальнейших технологических процедур, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

3.2 Все фармацевтические АФИ, используемые как исходное сырье для лекарственных препаратов, должны отвечать требованиям настоящих Правил (пункт 3.1 настоящего Приложения). В отношении взятия и проверки исходного сырья, получаемого из донорской крови или плазмы, необходимо придерживаться нижеследующих требований. Взятие и проверка должны проводиться в соответствии с надлежащей системой качества, требованиями соответствующих НД Республики Узбекистан и спецификациями. Должны выполняться установленные нормативными актами Республики Узбекистан требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях.

3.3 Настоящие Правила распространяются на все стадии после взятия и проверки крови (например, обработка, включая разделение, заморозка, хранение и транспортировка к производителю). Как правило, указанная деятельность должна находиться в сфере ответственности уполномоченного лица производителя.

3.4 Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных препаратов указывают в основном досье плазмы.

4 Управление качеством

4.1 Управление качеством должно охватывать все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Необходимо соблюдать требования в отношении прослеживаемости как на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, так и на этапе поставки, а также на всех стадиях, связанных со взятием и

проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных препаратов.

4.2 Сбор крови или плазмы, используемой как исходное сырье для производства лекарственных препаратов, необходимо проводить в организациях по взятию и проверке крови, а проверку проводить в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие установленным нормативным требованиям Республики Узбекистан, имеют соответствующее разрешение, и подлежат регулярному инспектированию в соответствии с законодательством Республики Узбекистан.

4.3 Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных препаратов должны заключить договоры с организациями по взятию и проверке крови, которые являются поставщиками.

4.4 В такие договоры рекомендуется включать, в частности, следующие условия:

- определение обязанностей и ответственности;
- требования к системе качества и документации;
- критерии отбора доноров и проведение испытаний;
- требования к сепарации крови на компоненты крови и плазму;
- заморозка плазмы;
- хранение и транспортировка плазмы;
- прослеживаемость и информирование после сдачи и взятия крови (в том числе о побочных эффектах).

4.5 На предприятии по фракционированию или у производителя лекарственных препаратов должны быть в наличии результаты испытаний всех единиц исходного сырья, поставленных организацией по взятию и проверке крови. Если какая-либо из стадий осуществляется на основании договора субподряда, такой договор должен быть заключен в письменной форме.

4.6 Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть установлена надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Должна быть определена необходимость дополнительных испытаний или проведения валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

4.7 Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами и новыми инфицирующими агентами, должна быть внедрена надлежащая система мер в отношении безопасности.

5 Прослеживаемость и мероприятия, проводимые после взятия крови

5.1 Должна быть организована система, позволяющая проследить каждую сданную дозу крови или плазмы от донора и процедуры ее взятия через организацию по взятию и проверке крови до серии лекарственного препарата, а также в обратном направлении.

5.2 Должна быть определена ответственность за прослеживаемость продукции (отсутствие какого-либо этапа не допускается):

D'ZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA 156
 DAVLAT N ZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BOSHQARMASI

от донора и дозы, взятой в организации по взятию и проверке крови, до предприятия по фракционированию, что является обязанностью ответственного лица организации по взятию и заготовки крови;

от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного препарата и любого субподрядчика, независимо от того, является ли он производителем лекарственного препарата или изделия медицинского назначения, что является обязанностью уполномоченного лица.

5.3 Лабораторные данные, необходимые для полной прослеживаемости, должны храниться не менее 30 лет, если иное не установлено законодательством Республики Узбекистан.

5.4 Договоры, указанные в пункте 4.3 настоящего приложения, между организациями по взятию и проверке крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию или производителем включают условия, определяющие, что прослеживаемость и мероприятия после взятия крови охватывают всю цепочку от взятия плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

5.5 Организации по взятию и заготовки крови должны уведомлять предприятие по фракционированию или производителя о каком-либо случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также сообщать другую важную информацию, полученную после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы, например, обратную информацию (информацию, полученную после взятия крови).

5.6 В случае если результатом инспектирования уполномоченным органом исполнительной власти организации по взятию и проверке крови является аннулирование лицензии, необходимо также направить уведомление в соответствии с пунктом 5.5 настоящего приложения.

5.7 В стандартных операционных процедурах должно быть описано управление информацией, полученной после взятия крови, при этом должны быть учтены лицензионные требования и процедуры информирования уполномоченного органа исполнительной власти. Мероприятия, проводимые после взятия крови, должны осуществляться в соответствии с требованиями, установленными нормативными актами Республики Узбекистан.

6 Помещения и оборудование

6.1 В целях сведения к минимуму возможности микробной контаминации или внесения постороннего материала в серию плазмы оттаивание и объединение единиц плазмы должны производиться в зонах, которые соответствуют установленным Приложением 1 к настоящему стандарту требованиям класса чистоты не ниже класса D. Необходимо использовать соответствующую одежду, включая маски на лице и перчатки. Все другие операции с открытой продукцией в ходе технологического процесса должны осуществляться в условиях, которые удовлетворяют соответствующим требованиям, установленным Приложением 1 к настоящему стандарту.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA 157
DAVLAT N ZORITINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

6.2 В соответствии требованиями, установленными Приложением 1 к настоящему стандарту, должен осуществляться регулярный мониторинг производственной окружающей среды, особенно во время открывания контейнеров с плазмой, а также во время процессов оттаивания и объединения. Должны быть установлены критерии приемлемости.

6.3 При производстве лекарственных препаратов, получаемых из донорской плазмы, должны использоваться соответствующие методы инактивации или удаления вирусов и приниматься меры по предотвращению контаминации обработанной продукции еще не обработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после вирусной инактивации, необходимо использовать специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

6.4 Для того чтобы не создавать риски контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидация методов снижения количества вирусов не должна проводиться с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае необходимо проводить в соответствии с требованиями, установленными соответствующими нормативными актами Республики Узбекистан.

7 Производство

Исходное сырье

7.1 Исходное сырье должно отвечать требованиям, нормативных документов РУз, а также удовлетворять условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье, в том числе в основном досье плазмы. Указанные условия включаются в договор (пункт 5.1 настоящего приложения) между организацией по взятию и проверке крови и предприятием по фракционированию либо производителем. Соблюдение указанных требований необходимо контролировать с помощью системы качества.

7.2 В зависимости от типа сбора (например, сбор цельной крови или автоматический аферез) могут потребоваться различные стадии обработки. Все стадии обработки (например, разделение, в том числе центрифугирование, отбор проб, маркировка, замораживание) должны быть определены в инструкциях.

7.3 Необходимо избегать какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации, например, при отрезании сегментов трубок или укупуивании контейнеров.

7.4 Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. По этой причине замораживание должно осуществляться с помощью валидированных методов как можно быстрее после взятия крови.

7.5 Условия хранения и транспортировки крови или плазмы к предприятию по фракционированию должны быть определены и документально оформлены на всех этапах цепи поставки. Предприятие по фракционированию необходимо уведомлять о любых отклонениях от установленной температуры. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

8 Оценка и выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье

8.1 Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) может производиться только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество, необходимое для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию или производителю только после документального подтверждения ответственным лицом того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих договорах, а также того, что все стадии были проведены в соответствии с настоящим стандартом.

8.2 Использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию должно быть разрешено уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что плазма соответствует всем требованиям фармакопейных статей.

9 Обработка плазмы для фракционирования

9.1 Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают различные операции фракционирования, а некоторые из них могут способствовать инактивации или удалению возможной контаминации.

9.2 Должны быть установлены требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования и инактивации или удаления вирусов, которые необходимо соблюдать.

9.3 Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, необходимо применять со строгим соблюдением валидированных процедур. Такие методы должны соответствовать методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Должно проводиться тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риски для безопасности готовой продукции. Должны быть в наличии процедуры, которые учитывают указанные риски.

9.4 Какую-либо повторную обработку или переработку можно производить только после проведения мероприятий по управлению рисками для качества и только на определенных стадиях технологического процесса, что указывается в соответствующем промышленном регламенте.

9.5 Должна быть организована система для четкого разделения и (или) различения лекарственных препаратов или промежуточной продукции, которые прошли и которые не прошли процедуру снижения вирусной нагрузки.

9.6 В зависимости от результата тщательно проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) может быть разрешено производство по принципу производственных циклов в случае, если на одной

D'ZSTANDART AGENTLIGI 159
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVL T N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMISI

производственной площадке обрабатывают плазму или промежуточную продукцию различного происхождения, включая необходимые процедуры четкого разделения и наличие установленных валидированных процедур очистки. Требования для таких мероприятий должны основываться на соответствующих нормативных актах Республики Узбекистан. С помощью процесса управления рисками должен быть решен вопрос о необходимости использования специального оборудования в случае реализации программ фракционирования по договору с третьими сторонами.

9.7 Срок хранения для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, необходимо устанавливать на основании данных о стабильности.

9.8 Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортировке промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставок. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

10 Контроль качества

10.1 Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты должны устанавливаться с учетом новых знаний об инфицирующих агентах и наличия валидированных методов испытаний.

10.2 Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от плазмы) необходимо контролировать с использованием валидированных методов с надлежащей чувствительностью и специфичностью согласно соответствующим фармакопейным статьям.

11 Выдача разрешения на выпуск промежуточной и готовой продукции

11.1 Должен быть разрешен выпуск только таких серий, которые произведены из пулов плазмы, признанных в результате контроля негативными в отношении маркеров вирусных инфекций, передаваемых через кровь, а также соответствующими требованиям фармакопейных статей (включая какие-либо специальные пределы, ограничивающие содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (в частности, основному досье плазмы).

11.2 Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри производственной площадки или поставки на другую производственную площадку, а также выдача разрешения на выпуск готовых лекарственных препаратов должны осуществляться уполномоченным лицом с соблюдением установленных требований.

11.3 Уполномоченное лицо (ЦРЛ) должно осуществлять выдачу разрешения на выпуск промежуточной или готовой продукции.

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

12 Хранение образцов пулов плазмы

Один пул плазмы может быть использован для производства нескольких серий и (или) лекарственных препаратов. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующие записи должны храниться не менее одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного препарата с наибольшим сроком хранения из всех лекарственных препаратов, полученных из этого пула плазмы.

13 Удаление отходов

Необходимо утвердить процедуры безопасного хранения и удаления отходов, одноразовых и забракованных материалов (например, контаминированных единиц, единиц от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной продукции или готовых лекарственных препаратов с истекшим сроком годности), что должно оформляться документально.

D'ZSTANDART AGENTLIG
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMISI

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

(обязательное)

КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ**1 Принцип**

В данном приложении описаны принципы квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных средств. Согласно требованиям, GMP производители должны определить, какая работа по валидации необходима для подтверждения контроля критических аспектов проводимых ими конкретных операций. Значительные изменения, вносимые в технические средства, оборудование и процессы, которые могут повлиять на качество продукции, должны пройти валидацию. Для определения области проведения и объема валидации следует использовать подход, основанный на оценке рисков.

2 Планирование валидации

2.1 Всю деятельность по валидации следует планировать. Ключевые элементы программы валидации следует четко определить и задокументировать в основном плане валидации (validation master plan - VMPj или соответствующих документах).

2.2 Основной план валидации должен быть обобщающим документом, лаконичным, точным и четким.

2.3 Основной план валидации должен содержать, как минимум, следующую информацию:

- а) политика валидации;
- б) организационная структура деятельности по валидации;
- в) краткое описание технических средств, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;
- г) форма документации; форма, которую следует использовать для протоколов и отчетов;
- д) планирование и составление графика;
- е) контроль изменений;
- ж) ссылки на существующие документы.

2.4 В случае крупных проектов может возникнуть необходимость составления отдельных основных планов валидации.

3 Документация

3.1 Следует разработать письменный протокол с указаниями, каким образом будет проведена квалификация и валидация. Такой протокол должен быть проверен и утвержден. В протоколе должны быть указаны критические этапы и критерии приемлемости.

3.2 Должен быть подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и/или валидации, обобщающий полученные результаты и содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

рекомендуемые изменения, необходимые для исправления недостатков. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, следует документировать с соответствующим обоснованием.

3.3 После завершения квалификации с удовлетворительными результатами следует оформить официальное письменное разрешение для перехода к следующей стадии квалификации и валидации.

4 Квалификация

Квалификация проекта

4.1 Первым элементом валидации новых технических средств, систем или оборудования может быть квалификация проекта (Design Qualification - DQ).

4.2 Следует доказать и задокументировать соответствие проекта требованиям GMP.

Квалификация монтажа

4.3 Квалификацию монтажа (Installation Qualification - IQ) следует проводить для новых или модифицированных технических средств, систем и оборудования.

4.4 Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- а) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие действующим техническим чертежам и спецификациям;
- б) подбор и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;
- в) требования к калибровке;
- г) проверку материалов, использованных в конструкциях.

Квалификация функционирования

4.5 Квалификация функционирования (Operational Qualification - OQ) должна следовать за квалификацией монтажа.

4.6 Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- а) испытания, разработанные на основании знаний о процессах, системах и оборудовании;
- б) испытания, включающие условие или ряд условий, охватывающих верхний и нижний пределы рабочих параметров, которые иногда относят к условиям «наихудшего случая».

4.7 Успешное завершение квалификации функционирования должно способствовать окончательному оформлению методик калибровки, проведения работ и очистки, обучения операторов, а также требований к профилактическому техническому обслуживанию. Это позволит официально «выпустить» технические средства, системы и оборудование.

Квалификация эксплуатационных качеств

4.8 Квалификация эксплуатационных качеств (Performance Qualification - PQ) должна следовать за успешным завершением квалификации монтажа и квалификации функционирования.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

4.9 Квалификация эксплуатационных качеств должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) испытания с использованием материалов, применяемых в производстве, заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

б) испытания, включающие условие или ряд условий, охватывающих верхний и нижний пределы рабочих параметров.

4.10 Хотя квалификация эксплуатационных качеств (PQ) описана как отдельный вид деятельности, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования (OQ).

Квалификация установленных (используемых) технических средств, систем и оборудования

4.11 Необходимо иметь данные, обосновывающие, подтверждающие рабочие параметры и пределы для критических переменных эксплуатируемого оборудования. Кроме того, следует задокументировать процедуры по калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации, обучению операторов, а также вести протоколы по этим видам деятельности.

5 Валидация процесса

Общие положения

5.1 Требования и принципы, кратко изложенные в данном приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и ревалидацию.

5.2 Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до дистрибуции и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может потребоваться валидировать процессы во время серийного производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

5.3 Используемые технические средства, системы и оборудование должны быть квалифицированы, а аналитические методы испытаний - валидированы. Персонал, принимающий участие в работе по валидации, должен быть соответствующим образом обучен.

5.4 Следует проводить периодическую оценку технических средств, систем, оборудования и процессов для подтверждения того, что они продолжают функционировать утвержденным образом.

Перспективная валидация

5.5 Перспективная валидация должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) краткое описание процесса;

б) краткая сводка критических этапов процесса, подлежащих исследованию;

в) перечень используемого оборудования/технических средств (включая измерительное/контролирующее/регистрирующее оборудование), а также статус их калибровки;

г) спецификации на готовую продукцию при выпуске;

д) перечень аналитических методов, если необходимо;

е) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;

ж) при необходимости дополнительные испытания, которые следует провести, совместно с критериями приемлемости и аналитической валидацией;

з) план отбора проб;

и) методы регистрации и оценки результатов;

к) функции и обязанности;

л) предлагаемый временной график.

5.6 С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при рутинных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным, чтобы позволить установить обычную степень вариации и тенденции, а также обеспечить необходимое количество данных для оценки. Обычно допускается, что для надлежащей валидации процесса достаточны три последовательные серии/цикла в пределах окончательно согласованных параметров.

5.7 Серии, произведенные для валидации процесса, должны быть такого же размера, что и серии, планируемые для промышленного производства.

5.8 Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия, при которых они изготовлены, должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям GMP, включая удовлетворительный результат валидации.

Сопутствующая валидация

5.9 В исключительных случаях допускается не завершать программу валидации до начала серийного производства.

5.10 Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, задокументировано и утверждено уполномоченным персоналом.

5.11 Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

Ретроспективная валидация

5.12 Ретроспективная валидация применима только для хорошо отработанных процессов и является неприемлемой, если недавно были внесены изменения в состав препарата, рабочие методики или оборудование.

5.13 Валидация таких процессов должна основываться на ретроспективных данных. Необходимым этапом является составление специального протокола и отчета о результатах обзора данных с последующей выдачей заключения и рекомендаций.

5.14 Источники данных для такой валидации должны включать (но не ограничиваться ими): протоколы обработки и упаковки серии, диаграммы контроля процесса, журналы

технического обслуживания, протоколы замены персонала, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, включая таблицы, отражающие тенденции, а также результаты изучения стабильности при хранении.

5.15 Серии, выбранные для ретроспективной валидации, должны быть репрезентативны для всех серий, произведенных в течение проверяемого периода, включая все серии, не соответствующие спецификациям; их количество должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. Чтобы ретроспективно утвердить процесс, могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

5.16 При ретроспективной валидации для оценки постоянства процесса, как правило, следует изучить данные для 10-30 последовательных серий, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

Валидация очистки

5.17 Валидацию очистки следует проводить для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков препарата, моющих средств, а также микробной контаминации должно логически основываться на свойствах применяемых материалов. Пределы должны быть такими, чтобы их можно было достичь и проверить.

5.18 Для обнаружения остатков или загрязняющих веществ следует использовать валидированные аналитические методы. Предел обнаружения для каждого аналитического метода должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или загрязняющего вещества.

5.19 Как правило, необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако следует уделять внимание и участкам, не контактирующим с продукцией. Отрезки времени между использованием и очисткой, а также между очисткой и повторным использованием оборудования должны быть валидированы. Необходимо определить время и способы очистки.

5.20 Для процедур очистки, связанных с очень сходными препаратами и процессами, считается допустимым выбрать репрезентативный ряд сходных препаратов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода «наихудший случай», при котором учтены все критические вопросы.

5.21 Для доказательства того, что способ валидирован, как правило, следует трижды последовательно выполнить процедуру очистки и показать, что все попытки оказались успешными.

5.22 Практика «испытывать до тех пор, пока не будет чисто» не считается альтернативой валидации очистки.

5.23 Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них можно использовать продукты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

6 Контроль изменений

6.1 Необходимо иметь письменные методики с описанием действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение сырья, компонентов препарата, технологического оборудования, окружающей среды (или участка), способа производства или метода испытания или любое другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений должны обеспечить получение достаточного количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию желаемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

6.2 Все изменения, которые могут повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть официально затребованы, задокументированы и утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменения технических средств, систем и оборудования на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Следует определить необходимость и объем реквалификации и ревалидации.

7 Ревалидация

Следует проводить периодическую оценку технических средств, систем, оборудования и процессов, включая очистку, для подтверждения, что они остаются в том состоянии, которое было утверждено. Если в технические средства, системы, оборудование и процессы, имеющие статус валидированных, не были внесены значительные изменения, то для ревалидации необходимо провести проверку, доказывающую их соответствие установленным требованиям.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 14**СЕРТИФИКАЦИЯ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ СЕРИИ ПРОДУКЦИИ
С ЦЕЛЬЮ ЕЕ ВЫПУСКА****1 Область применения**

1.1 Настоящее Приложение определяет порядок подтверждения соответствия, выполняемого Уполномоченным Лицом (далее УЛ), при вводе в гражданский оборот серий лекарственных средств (в том числе зарегистрированных или произведенных для экспорта лекарственных препаратов).

1.2 Настоящее Приложение также распространяется на случаи, когда производство серии продукции или проведение анализов разделено на несколько этапов, выполняемых в разных местах или разными производителями, а также когда серию промежуточной или нерасфасованной продукции разделяют на две и более серии готовой продукции. Настоящее Приложение может быть применено к лекарственным препаратам, предназначенным для клинических исследований.

1.3 Если нормативными актами РУз установлены специальные требования к вводу в гражданский оборот некоторых препаратов крови и иммунобиологических лекарственных препаратов, такие требования должны соблюдаться.

1.4 Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в соответствующих регистрационном досье, промышленном регламенте и спецификациях. Положения настоящего Приложения применяются в части, не противоречащей таким основным требованиям.

2 Принцип

2.1 Каждая серия готовой продукции должна получить от УЛ подтверждение ее соответствия установленным требованиям до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.

2.2 Целями регулирования процедуры выпуска серии продукции являются:

- гарантия того, что серия была произведена и проверена в соответствии с лицензией на производство лекарственных средств, требованиями регистрационного досье, требованиями настоящего стандарта.

- гарантия того, что при необходимости исследования брака или отзыва серии УЛ, которое выдало разрешение на ее выпуск, и соответствующие записи могут быть легко идентифицированы.

3 Введение

3.1 Производство серии лекарственных средств, в том числе контроль качества, разделяется на стадии, которые могут выполняться на разных производственных площадках и разными производителями. Каждая стадия должна выполняться в соответствии с требованиями промышленного регламента, требованиями настоящего стандарта. УЛ,

осуществляющее процедуру подтверждения соответствия серии готовой продукции установленным требованиям перед ее выпуском, должно руководствоваться указанными требованиями.

3.2 На практике одно УЛ может не знать особенностей каждого этапа производства. УЛ, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других УЛ. В таких случаях УЛ должно быть заранее уверено в надежности этих заключений, исходя из личного опыта или на основании подтверждения, полученного от других УЛ внутри установленной системы качества.

3.3 При выполнении отдельных стадий производства в другой стране аналогичные требования к соответствию производства и проведению контроля качества предъявляются и к участнику производства в этой стране. В этом случае производство лекарственных средств также должно осуществляться в соответствии с требованиями регистрационного досье. Производитель должен иметь лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполнять требования настоящего стандарта или правил надлежащего производства лекарственных средств, требования которых не ниже, чем требования настоящего стандарта.

4 Общие требования

4.1 Различные стадии (этапы) производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии готовой продукции перед ее выпуском могут осуществляться на разных производственных площадках. Все эти производственные площадки должны быть лицензированы и должны осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного УЛ, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска. Однако надлежащее производство конкретной серии продукции независимо от числа задействованных производственных площадок должно находиться под общим надзором УЛ, подтверждающего соответствие этой серии готовой продукции установленным требованиям перед выпуском.

4.2 Различные серии продукции могут производиться или импортироваться и выпускаться в разных странах, имеющих соглашение с РУз о взаимном признании условий производства и реализации. При этом лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, а также каждая производственная площадка, имеющая право на выпуск серии продукции, должны иметь в своем распоряжении точное указание адреса площадки, на которой была выпущена конкретная серия продукции, и информацию об УЛ, ответственном за подтверждение соответствия ее качества установленным требованиям.

4.3 УЛ, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям перед выдачей разрешения на выпуск, может основывать свое решение на личном знании всех используемых в производстве помещений и процессов, опыта участвовавшего в производстве персонала и применяемой системы качества, в рамках которой осуществляется производство. Указанное УЛ может также опираться на заключение со стороны одного или более УЛ о соответствии промежуточных стадий производства установленным требованиям.

4.4 Такое заключение, выдаваемое другими УЛ, должно быть оформлено документально и должно четко определять предмет подтверждения соответствия. Порядок подтверждения должен быть оформлен документально.

4.5 Порядок подтверждения, указанный в пункте 4.4 настоящего приложения, должен соблюдаться во всех случаях, когда УЛ опирается на заключение другого УЛ. Такой документ должен соответствовать требованиям, предусмотренным разделе 4.7 настоящего стандарта. УЛ, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, должно гарантировать выполнение мероприятий, определенных в указанном документе. Форма документа, в котором изложен порядок подтверждения, должна соответствовать взаимоотношениям сторон. Например, такой документ может представлять собой стандартную операционную процедуру производителя или договор между различными производителями, даже если они входят в одну и ту же группу компаний.

4.6 Указанный договор между производителями включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящего стандарта, расследованиях, претензиях или других событиях, которые должно принимать во внимание УЛ, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям.

4.7 Если для документального оформления подтверждения соответствия и выдачи разрешения на выпуск серии продукции используют компьютеризированную систему, необходимо обратить особое внимание на выполнение требований, предусмотренных Приложением 9 к настоящему стандарту.

4.8 При наличии подтверждения соответствия серии готовой продукции, выданного УЛ, не требуется повторения этой процедуры в странах, имеющих с РУз соглашение взаимном признании результатов подобной процедуры.

4.9 Вне зависимости от конкретных мероприятий по подтверждению соответствия и выпуску серий должна существовать процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей.

5 Проведение испытаний и выпуск серии продукции

5.1 В случае если производство расположено на одной лицензированной производственной площадке:

Если все стадии производства и контроля осуществляются на одной производственной площадке, выполнение отдельных проверок и контрольных операций может быть передано другим лицам. УЛ этой производственной площадки, подтверждающее соответствие серии готовой продукции, обычно несет персональную ответственность за достоверность результатов проверки в рамках установленной системы качества. Однако УЛ может принимать во внимание также заключения о соответствии установленным требованиям промежуточных стадий, выданные другими УЛ на этой площадке, которые несут ответственность за эти стадии.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.2 В случае если различные стадии производства выполняются на разных производственных площадках одного производителя:

Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных площадках в пределах одной организации (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство лекарственных средств или нет), то УЛ должно отвечать за каждую стадию производства. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно выполняться УЛ производителя, которое либо несет персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные УЛ, ответственными за эти стадии.

5.3 В случае если некоторые промежуточные стадии производства осуществляются по договору другой организацией:

Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут выполняться в другой организации по договору в соответствии с требованиями, предусмотренными раздела 7 настоящего стандарта. УЛ заказчика может принимать во внимание заключение УЛ исполнителя о соответствующей стадии, но оно несет ответственность за обеспечение того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями договора. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно быть выполнено УЛ производителя, ответственного за выпуск серии продукции.

5.4 В случае если из серии нерасфасованной продукции на разных производственных площадках производятся несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании одного регистрационного удостоверения:

а) УЛ производителя, имеющего лицензию на производство лекарственных средств, выпускающее серию нерасфасованной продукции, может подтверждать соответствие всех серий готовой продукции перед их выпуском. В этом случае УЛ либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения в отношении стадии фасовки и (или) упаковки, выданные УЛ площадок, осуществляющих эти стадии;

б) Допускается также подтверждение соответствия каждой серии готовой продукции до момента ее выпуска УЛ производителя, который выполнил заключительную операцию фасовки и (или) упаковки. В этом случае УЛ либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключение о качестве серии, полученное от УЛ с места выпуска серии нерасфасованной продукции;

в) Во всех случаях организации производства готовой продукции в разных местах на разных производственных площадках в рамках одного регистрационного удостоверения должно быть определено одно лицо (как правило, УЛ производителя серии нерасфасованной продукции), которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо должно знать о любых проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции, и координировать осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи

с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.

Несмотря на то, что номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, необходимо документально оформить связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите.

5.5 В случае если из одной серии нерасфасованной продукции в разных местах на разных производственных площадках фасуются и (или) упаковываются несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на основании разных регистрационных удостоверений (что имеет место, например, когда транснациональная компания владеет национальными регистрационными удостоверениями на лекарственный препарат в нескольких государствах или производитель воспроизведенных лекарственных препаратов приобретает нерасфасованный лекарственный препарат, фасует и (или) упаковывает его, и выпускает готовый лекарственный препарат по своему собственному регистрационному удостоверению):

а) УЛ производителя готовой продукции, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может либо взять на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо основываться на заключении, полученном от уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции;

б) Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, источником которой могла явиться исходная серия нерасфасованной продукции, должна быть сообщена УЛ, ответственному за подтверждение качества этой серии нерасфасованной продукции. После этого указанное УЛ должно предпринять все необходимые действия в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из данной серии нерасфасованной продукции. Порядок действий в этом случае должен быть установлен в соглашении.

5.6 В случае если серию готовой продукции закупает и реализует производитель, имеющий лицензию на производство лекарственных средств в соответствии с собственным регистрационным удостоверением (что имеет место, например, когда производитель, поставляющий воспроизведенный лекарственный препарат, является лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат, производимый другим производителем), и первый производитель закупает готовую продукцию, соответствие которой еще не было подтверждено ее производителем, и выпускает ее на основании собственной лицензии на производство лекарственных средств и собственного регистрационного удостоверения:

УЛ производителя, закупающего продукцию и не имеющего документальных результатов подтверждения ее соответствия, должно само подтвердить соответствие установленным требованиям этой серии готовой продукции перед ее выпуском. При этом УЛ закупающего производителя принимает на себя ответственность за все стадии производства или основывается на заключении о качестве серии продукции УЛ производителя-поставщика.

5.7 В случае если лаборатория контроля качества лекарственных препаратов и производитель являются разными организациями:

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

УЛ, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может принять на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной лабораторией, или учитывать подтверждение в отношении испытаний, выданное другим УЛ. При отсутствии такого подтверждения УЛ должно знать работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции.

6 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных настоящими Правилами, используются также следующие основные понятия:

оценка соответствия серии готовой продукции - документальное оформление соответствия серии готовой продукции установленным требованиям до ее выпуска;

подтверждение - подписанное свидетельство того, что процесс или испытания выполнены в соответствии с требованиями Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств и требованиями, установленными при государственной регистрации, согласованное в письменной форме с УЛ, отвечающим за оценку соответствия серии готовой продукции до ее выпуска;

серия готовой продукции - серия продукции в окончательной упаковке, готовая к выпуску;

серия нерасфасованной продукции - серия продукции установленного при регистрации лекарственного препарата размера, готовая к фасовке, окончательной упаковке, либо находящаяся в индивидуальных упаковках и готовая для комплектования окончательных упаковок. Серия нерасфасованной продукции может содержать, например, жидкий нерасфасованный продукт, твердые лекарственные формы (таблетки или капсулы) или наполненные ампулы;

соглашение о взаимном признании - соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производится (из которой поставляются) ввозимые лекарственные средства.

7 Уполномоченное лицо фармацевтического предприятия

(обязательно для предприятий переходящих на стандарт GMP)

На уполномоченное лицо (далее УЛ) возлагается ответственность по подтверждению того, что лекарственное средство (далее ЛС) было произведено в соответствии с лицензионными условиями, принципами GMP и другими нормативно-правовыми документами.

7.1 Применение

1. Предназначено для применения работниками предприятий, имеющих статус УЛ, как постоянно, так и временно.

2. Распространяется на всех УЛ, занятых в сфере обращения ЛС - производителей лекарственных препаратов, АФИ и вспомогательных веществ, а также дистрибуторов.

3. Нормы, опираются на общие профессиональные и моральные принципы, принятые в международной практике:

- Профессиональная компетентность;
- Профессиональная ответственность;
- Социальная (гражданская) ответственность;
- Честность;

• Уважение прав и достоинств каждого работника предприятия, представителя собственника и государственных структур.

4. Настоящее приложение не устанавливает дополнительных нормативных требований в отношении GMP/GDP и должно оцениваться с позиции существующих нормативных требований.

5. Каждое УЛ может добавлять свои принципы, исходя из собственных обязанностей, восприятия и опыта, но не нарушая при этом нормы законодательства.

7.2 Компетентность Уполномоченного Лица

6. Профессиональная деятельность УЛ осуществляется исключительно в пределах компетентности, основанной на его образовании и опыте, полученном под соответствующим руководством.

7. К дополнительным требованиям относятся знание и понимание основных принципов международных требований в отношении:

- Функционирования системы фармаконадзора
- Методологии управления рисками по качеству, биозагрязнений и т.п.
- Основных мер по предотвращению перекрестного и микробного загрязнения, организации текущего контроля чистых помещений;
 - процедур государственной регистрации ЛС и внесения изменений для всех стран-импортеров, в которые экспортируется продукция предприятия;
 - биодоступности и биоэквивалентности ЛС, организации и сопровождения клинических испытаний;
 - процессный подход в соответствии с ISO 9001, ICH Q10;
 - системы управления поставщиками исходного сырья и упаковочных материалов;
 - структуры и деятельности международных профессиональных организаций (ICH, PIC/S, EC, WTO и др.)

7.3 Статус уполномоченного лица

8. Работник, выполняющий функции УЛ должен иметь статус УЛ, помимо своей основной должности. Соответственно должностные функциональные обязанности не могут идти вразрез с функциями УЛ. Ответственность за обеспечение несет высшее руководство предприятия.

9. На УЛ распространяются Уставы, Положения, Правила трудового распорядка и другие организационно-правовые документы предприятия, с которым оно имеет трудовые отношения. УЛ должно иметь доступ к таким документам.

10. УЛ должно осознавать ограниченность своих профессиональных возможностей, объема имеющихся ресурсов и браться за выполнение только тех задач, которые могут быть

достигнуты в рамках существующих ограничений.

7.4 Принцип независимости уполномоченного лица

11. УЛ, выдающее разрешение на реализацию серии ЛС, должно быть независимо от производства.

12. Для сохранения принципа независимости УЛ не может отвечать за следующие направления деятельности предприятия:

- Фармацевтическая разработка новых лекарственных препаратов;
- Организация закупок исходного сырья, расходных и упаковочных материалов;
- Организация коммерческого сбыта готовой продукции

13. Для возможности реализации всех своих функций, статус УЛ целесообразно предоставлять одному из представителей высшего руководства.

7.5 Обязанности Уполномоченного лица

14. Обязанности УЛ основаны на рассмотренных ранее общих принципах, и направлены на получение достаточных данных в отношении соответствия спецификации на выпуск и безопасности ЛС.

15. К основным текущим обязанностям УЛ относят:

- Принятие решения о выпуске серии ЛС для реализации (согласно настоящего приложения);
- Принятие решений о возможных действиях при выявлении отклонений в ходе изготовления серии ЛС;
- Участие в рассмотрении претензий, сообщений о серьезных побочных реакциях у выпущенных ЛС;
- Формирование годового обзора качества по ЛС.

16. До момента выдачи разрешения на реализацию конкретной серии лекарственного препарата УЛ должно убедиться в выполнении следующих правил:

- Для оцениваемой серии ЛС выполнены все требования лицензии на производство регистрационного досье;
- Соблюдены все заявленные принципы GMP;
- Все используемые процессы и методики контроля качества имеют документальное подтверждение о пригодности (подтверждены валидацией);
- Выполнены все предусмотренные контрольные испытания и проверки (инспекции), рассмотрены протоколы изготовления и упаковки серии;
- Любые плановые изменения или отклонения, выявленные в ходе изготовления и контроля качества серии ЛС, оформлены в установленном порядке до выдачи разрешения на реализацию серии;
- Проведены дополнительные испытания, проверки и работы, направленные на подтверждение допустимости таких плановых изменений или их отклонений включая, размещение образцов серии на текущее подтверждение стабильности;
- Вся необходимая документация по изготовлению и контролю качества надлежащим образом оформлена и подписана руководителями, прошедшими необходимое обучение;

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHIQARMASI

- Записи (протоколы, журналы и т.п.) по контрольным испытаниям подтверждают надежность и достоверность полученных результатов;

- Контрольные и архивные образцы являются репрезентативными, отобраны обученным персоналом и в требуемом объеме (согласно Приложения 19 GMP);

- Обученным компетентным персоналом проведены все необходимые самоинспекции и аудиты поставщика;

- Учтены все воздействующие факторы, в том числе те, которые не имеют прямого отношения к оцениваемой серии ЛС;

- Результаты текущего контроля производственной среды (перепад давлений в чистых помещениях, контроль биозагрязнений) подтверждают невозможность загрязнения продукта;

- Выполнены все законодательные требования страны-импортера.

17. УЛ должно уделять достаточно времени для оценки производства, чтобы иметь возможность адекватно оценивать реальные условия изготовления продукции, вносимые изменения и компетентность персонала.

18. Принимая решения по выдаче разрешения на реализацию серии ЛС, УЛ должно принимать во внимание все получаемые результаты, в том числе результаты, выходящие за пределы спецификации (OOS).

19. В связи с тем, что во многом успешная работа УЛ зависит от организации и функционирования фармацевтической системы качества, основанной на GMP, ICH Q10, ИСО 9001 и др., может считаться приемлемым включение в функции УЛ надзор за функционированием системы качества.

20. УЛ может выполнять другие совместимые обязанности, если это не создает для него чрезмерной загрузки и не противоречит принципу независимости.

- Участие в валидационных работах

- Надзор за проведением самоинспекций и устранением выявленных несоответствий;

- Одобрение введения на производственный участок нового препарата, после всесторонней оценки результатов валидации очистки;

- Одобрение и/или оценка целесообразности предлагаемых изменений,

- Сопровождение внешних инспекций и т.п.

7.6 Численность Уполномоченных Лиц

21. В соответствии с ожиданиями лицензирующего органа, каждое предприятие, имеющее лицензию на производство ЛС, должно пользоваться услугами по крайней мере одного УЛ.

22. Учитывая то, что конкретное предприятие может иметь сложную организационную структуру, и/или несколько отдаленных производственных участков, отдельные специфические ЛС, может потребоваться передача функций УЛ и другим работникам предприятия или частичное делегирование полномочий на других компетентных работников.

23. В некоторых случаях (в соответствии с европейской Директивой 2001/20/ЕС), может потребоваться назначение УЛ ответственного за выдачу разрешений на препараты для клинических испытаний.

24. В зависимости от сложности фармацевтической системы качества, может оказаться целесообразным назначение нескольких УЛ - одно из которых обеспечивает текущий надзор за фармацевтической системой качества, другие - отвечают за оценку документации на выпускаемые серии ЛС. В зависимости от организационной структуры предприятия, при наличии нескольких УЛ приемлемым может считаться выделение их в отдельное структурное подразделение и/или введение статуса Старшего (ведущего, главного) УЛ.

25. При наличии нескольких УЛ особое внимание необходимо уделить четкой регламентации ответственности УЛ и распределению функций между всеми УЛ.

7.7 Делегирование полномочий

26. УЛ несет персональную и профессиональную ответственность за проведение необходимых испытаний и проверок. Это не означает, что УЛ должно само выполнять эти испытания и проверки или непосредственно руководить их проведением.

27. УЛ вправе делегировать свои отдельные функции другим работникам предприятия (как правило, представителям службы качества). Любая делегированная функция должна быть четко регламентирована, выполняться компетентным и обученным персоналом, который должен письменно подтвердить выполнение своих обязанностей в рамках делегированной ответственности.

28. Степень доверия лицу, которому делегируется ответственность, напрямую зависит от опыта и компетентности такого лица, его восприятию настоящего стандарта.

29. Объем передаваемых функций напрямую зависит от того, насколько действующая фармацевтическая система качества предприятия дает гарантии соблюдения всех регламентированных требований в отношении выпускаемой продукции.

30. В конечном итоге, УЛ, принимая любое решение, должно получить достаточные гарантии и документальные свидетельства того, что все делегированные функции были выполнены в полном объеме и надлежащим образом. Если будет выявлено, что УЛ не отслеживает качества выполнения делегированных функций при выдаче разрешения на серию ЛС, это может стать предметом рассмотрения на несоответствие УЛ профессиональным требованиям.

7.8 Временное замещение Уполномоченного Лица

31. Каждое УЛ должно четко определить механизм передачи полномочий и перечень передаваемых функций на период своего временного отсутствия (отпуск, командировка, больничный и т.п.).

32. Выдача разрешения на реализацию серии (выпуск серии) другими лицами без надлежащего делегирования полномочий является следствием непрофессиональности самого УЛ.

33. Профессиональным долгом УЛ является отказ от выполнения своих функций при выпуске продукции, если оно не имеет достаточного опыта и знаний. Особенно это относится к специалистам, на которых временно возложены функции УЛ.

7.9 Функции Уполномоченного Лица при контрактном производстве ЛС

34. Если готовая продукция изготавливается от имени держателя (заявителя) регистрационного удостоверения, то ответственность и полномочия УЛ должны быть отражены в отдельном разделе соответствующего контракта для каждого отдельного случая.

35. Согласно руководству надлежащей производственной практике (GMP), Исполнитель (владелец лицензии на производство ЛС) может взять на себя ответственность за выпуск продукции только в том случае, если его УЛ располагает всей необходимой информацией и полномочиями для реализации своих функций.

36. Аналогичным образом, если Заказчик (держатель регистрационного удостоверения) пользуется услугами своего УЛ, тогда в соответствии с контрактом, он должен обеспечить УЛ беспрепятственный доступ ко всей необходимой информации.

7.10 Взаимоотношения с собственниками и руководством предприятия

37. Поступая на работу, УЛ должно предоставлять работодателю точную и полную информацию о своей профессиональной квалификации и опыте работы.

38. Высшее руководство предприятия обязано обеспечить УЛ всем необходимым для выполнения своих обязанностей, а также обеспечить работу всех систем, в том числе средств связи, УЛ обязано докладывать руководству, при необходимости в письменной форме, если обнаруживается тенденция отклонения от требований GMP. Эта обязанность должна быть указана в должностной инструкции УЛ или специалиста на которого возложены функции УЛ.

39. Прямой обязанностью УЛ является информирование высшего руководства о всех известных ему отклонениях и несоответствиях, выявленных потенциальных рисках, связанных с обеспечением качества ЛС.

40. Выполняя профессиональные обязанности, УЛ никогда не должно сознательно искажать истину, какие бы обстоятельства ни провоцировали его на действия такого рода.

41. Во взаимоотношениях с собственниками предприятия и работодателем, УЛ должно строго соблюдать принципы конфиденциальности. УЛ не должно использовать информацию, собранную конфиденциально, таким образом, чтобы она компрометировала собственников предприятия, представителей высшего руководства, коллег, представителей регуляторных органов и других лиц. Исключение составляют случаи, когда в соответствии с профессиональными или этическими принципами УЛ обязано уведомить о ситуации национальный лицензирующий орган.

7.11 Взаимоотношения с УЛ поставщиков / заказчиков

42. В отношении поставщиков и заказчиков, УЛ должно строго соблюдать условия, предусмотренные договорными обязательствами.

43. Участвуя в одобрении поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов, а также оказываемых услуг, УЛ обязано сохранять честность и непредвзятость по отношению к потенциальным поставщикам и не прибегать к использованию неформальных отношений с представителями поставщика и/или коллегами, ответственными за организацию поставок.

44. Взаимоотношения с УЛ Заказчиков/Исполнителей аутсорсинговых услуг

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHIQARMA SI

необходимо строить в соответствии с настоящим приложением.

7.12 Непрерывное развитие компетентности

45. На УЛ возлагается персональная и профессиональная обязанность поддерживать свои знания и опыт на надлежащем уровне в соответствии с достигнутым уровнем развития фармацевтической отрасли, независимо от существующей загрузки.

46. При значительном изменении сферы ответственности (например, при расширении ассортимента за счет новых лекарственных форм), УЛ должно критично оценить свои знания и опыт, и при необходимости пройти дополнительное обучение или отказаться от расширения своих функций.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH XAL
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTRASHI
BOSHO XAL S

ПРИЛОЖЕНИЕ 15
(обязательное)

ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ

1 Принцип

1.1 Определение термина «выпуск по параметрам» («Parametric Release»), используемого в данном приложении, основано на определении, предложенном Европейской организацией по качеству (European Organization for Quality): «Система выпуска, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям GMP, относящимся к выпуску по параметрам».

1.2 Выпуск по параметрам должен отвечать основным требованиям GMP, соответствующим приложениям и изложенным ниже правилам.

2 Выпуск по параметрам

2.1 Признано, что всеобъемлющий комплекс испытаний и контрольных операций, проводимых в процессе производства, может обеспечить большую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.

2.2 Выпуск по параметрам может быть санкционирован в отношении некоторых специальных параметров в качестве альтернативы рутинному испытанию готовой продукции. Санционировать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать разрешение должны совместно лица, отвечающие за оценку продукции, вместе с инспекторами по GMP.

3 Выпуск по параметрам для стерильной продукции

3.1 В данном приложении рассматривается только та сторона выпуска по параметрам, которая касается рутинного выпуска готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение испытания на стерильность является обоснованным только при наличии данных, доказывающих, что достигнуты предварительно определенные валидированные условия стерилизации.

3.2 Испытание на стерильность предоставляет возможность обнаружить только значительные нарушения в системе гарантирования стерильности, что обусловлено статистическими ограничениями метода.

3.3 Выпуск по параметрам может быть санкционирован, если данные, доказывающие правильность обработки серии, сами по себе дают достаточную гарантию того, что разработанный и валидированный для обеспечения стерильности продукции процесс действительно был осуществлен.

3.4 В настоящее время выпуск по параметрам может быть утвержден только для препаратов, подвергаемых конечной стерилизации в окончательной первичной упаковке.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.5 Для выпуска по параметрам могут быть рассмотрены методы стерилизации, предусматривающие в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи, или нормативных документах гармонизированных с Европейской фармакопеей использование пара, сухого жара и ионизирующего излучения.

3.6 Маловероятно, чтобы выпуск по параметрам мог быть признан пригодным для совершенно нового препарата, так как часть критериев приемлемости должны составлять удовлетворительные результаты испытаний на стерильность в течение определенного периода. Возможны случаи, когда данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других препаратов, можно считать достаточными для нового препарата, в который внесено только незначительное изменение с точки зрения гарантии стерильности.

3.7 Следует проанализировать систему гарантирования стерильности, сосредоточив внимание на оценке риска выпуска продукции, не подвергнутой стерилизации.

3.8 Предшествующий опыт производства должен свидетельствовать о надлежащем соблюдении производителем требований GMP.

3.9 При оценке соответствия требованиям GMP следует принимать во внимание предшествующий опыт производства препаратов, которые оказались не стерильными,

а также результаты испытаний на стерильность рассматриваемого препарата вместе с данными о препаратах, обрабатываемых в соответствии с той же или аналогичной системой гарантирования стерильности.

3.10 На участке производства и стерилизации, как правило, должны быть квалифицированный инженер, имеющий опыт работы, связанной с обеспечением стерильности, и квалифицированный микробиолог.

3.11 Соответствующая разработка препарата и первоначальная валидация должны гарантировать, что при любых условиях целостность системы будет сохранена.

3.12 Система контроля изменений должна предусматривать их анализ персоналом по обеспечению стерильности.

3.13 Должна быть система контроля микробиологической контаминации препарата перед стерилизацией.

3.14 Следует исключить возможность перепутывания между продукцией, подвергшейся стерилизации, и непростерилизованной продукцией. Такая гарантия может быть обеспечена с помощью физического разделения или валидированных электронных систем.

3.15 Протоколы стерилизации следует проверять на соответствие спецификации с помощью не менее чем двух независимых систем контроля. Такой контроль могут осуществлять 2 человека или можно также использовать валидированную компьютерную систему с привлечением одного человека.

3.16 Перед выпуском каждой серии препарата следует дополнительно подтвердить, что:

а) выполнены все плановые работы по техническому обслуживанию и рутинные проверки используемого стерилизатора;

б) все работы по ремонту и модификации утверждены инженером по обеспечению стерильности и микробиологом;

в) вся аппаратура была прокалибрована;

г) стерилизатор на настоящий момент валидирован в отношении данной загрузки для обработки продукции.

3.17 Если выдано разрешение на выпуск по параметрам, решения о выпуске или отбраковке серии должны основываться на утвержденных спецификациях. Несоответствие спецификации для выпуска по параметрам нельзя признать недействительным при успешном проведении испытаний на стерильность.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 16

(обязательное)

ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО УЧАСТКА**1 Введение**

Досье производственной площадки составляется фармацевтическим производителем и должно содержать конкретную информацию о политике и мероприятиях по управлению качеством, технологических и/или контрольных операциях фармацевтического производства, проводимых на указанной производственной площадке, и любых других тесно связанных операциях в смежных и соседних зданиях. Если на данной производственной площадке проводится только часть фармацевтических операций, то в Досье следует описывать только эти операции, например, анализ, упаковка и т.д.

Поскольку Досье производственной площадки подается в уполномоченные регуляторные органы, оно должно содержать четкие сведения о мероприятиях производителя по соблюдению GMP, которые могут быть полезными и для получения общего представления, и для эффективного планирования и проведения инспекций на соответствие GMP.

Досье производственной площадки должно содержать необходимую информацию, но по возможности не превышать 30-40 страниц формата А4 без учета приложений. Простые схематичные чертежи или схематичные планировки предпочтительнее текстовых описаний. Досье производственной площадки, включая приложения, распечатанное на листах формата А4, должно быть хорошо читаемым.

Досье производственной площадки должно быть частью документации системы менеджмента качества производителя и соответственно поддерживаться в актуальном состоянии. Это досье должно иметь номер версии, а также дату введения в действие и дату пересмотра. Оно должно подвергаться регулярному пересмотру для обеспечения постоянного обновления и отражения текущих мероприятий. Каждое приложение может иметь индивидуальную дату введения, позволяющую проводить его обновление независимо от других разделов Досье.

2 Общие требования и рекомендации**Общая информация**

2.1 Краткая информация о производителе (включая название и адрес), отношение к другим участкам и особенно любая информация, относящаяся к пониманию производственных операций.

Рекомендуется:

2.2 Описать в общих чертах деятельность фирмы и других участков в дополнение к описанию деятельности участка, который является предметом данного досье; не должно быть более 250 слов (1 страница формата А4).

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

2.3 Информация о деятельности по производству лекарственных средств, лицензированной национальным уполномоченным органом.

Рекомендуется:

2.4 Привести ссылку на документ, выданный компетентным уполномоченным органом, срок действия лицензионного документа, а также любые условия и/или ограничения.

2.5 Информация о любой другой производственной деятельности, осуществляемой на участке.

Рекомендуется:

2.6 Привести информацию как о фармацевтической, так и о нефармацевтической деятельности.

2.7 Название и точный адрес участка, включая телефон, факс и номера телефонов, работающих круглосуточно.

Рекомендуется:

2.8 Привести название и адрес участка:

Название предприятия-производителя и/или компании (и название торгующей организации, если оно отличается). Почтовый адрес с индексом.

2.9 Номер контактного телефона.

2.10 Номер контактного факса.

2.11 Номер контактного телефона, работающего круглосуточно.

2.12 Виды продукции, фактически производимой на участке (см. раздел «Виды производимой продукции» данного приложения), и информация о любых особо токсичных или опасных веществах, используемых в работе, со ссылкой на способ их производства (с использованием специально предназначенных технических средств или на основании принципа проведения кампаний).

Рекомендуется:

2.13 Привести виды продукции, действительно производимой на участке:

2.14 Перечень видов препаратов, производимых в настоящее время, как это описано в разделе «Виды производимой продукции» данного приложения.

2.15 Перечень любых токсичных или опасных АФИ, используемых в работе, например: антибиотики, гормоны, цитостатики. Указать, производится ли продукция с помощью специально предназначенных технических средств или на основании принципа проведения кампаний.

2.16 Краткое описание участка (размер, расположение, непосредственно окружающая его среда и другая производственная деятельность на участке).

Рекомендуется:

2.17 Привести краткое описание участка (не более 250 слов/1 страница формата А4):

2.18 Описать расположение участка и окружающую его среду.

2.19 Указать размер участка, типы зданий и длительность их эксплуатации.

2.20 Указать другую производственную деятельность на участке.

2.21 Количество сотрудников, занятых в производстве, контроле качества, хранении и распределении (дистрибуции).

Рекомендуется:

2.22 Указать количество сотрудников, занятых:

2.23 Технологическим процессом.

2.24 Контролем качества (обеспечением качества).

2.25 Хранением и распределением (дистрибуцией).

2.26 Техническими и инженерными вспомогательными работами.

2.27 Указать общее количество сотрудников, включая работников с неполным и полным рабочим днем, и соотношение между лицами, имеющими и не имеющими высшее образование.

2.28 Использование посторонней научной, аналитической или другой технической помощи, относящейся к производству и анализу.

Рекомендуется:

2.29 Для каждого стороннего подрядчика указать:

2.30 Название и адрес организации или предприятия (компании).

2.31 Номер телефона.

2.32 Номер факса.

2.33 Краткое описание деятельности (не более 100слов/1/2 страницы формата А4).

2.34 Краткое описание системы управления качеством предприятия-производителя или фирмы, ответственной за производство.

Рекомендуется:

2.35 Привести краткое описание (не более 750слов/3 страницы формата А4):

2.36 Изложить политику качества фирмы.

2.37 Указать ответственных за функционирование системы обеспечения качества.

2.38 Описать элементы системы обеспечения качества, например:

организационную структуру, ответственность, методики, процессы; спецификации, методы испытаний и другие данные, относящиеся к качеству.

2.39 Описать программы самоинспекции или аудита, проводимого сторонними организациями.

2.40 Описать, как проверяются результаты для демонстрации адекватности системы качества в отношении объекта, т.е. качества, эффективности и безопасности препарата.

2.41 Указать, если для оценки поставщиков используются стандарты ISO 9001.

2.42 Описать подробно как проведена оценка поставщиков критического исходного сырья и упаковочных материалов: лекарственных и вспомогательных веществ, контейнеров (первичного упаковочного материала), укупорочных и печатных материалов (если эта оценка проведена).

2.43 Описать процедуру выдачи разрешения на выпуск готовой продукции.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3 Персонал

3.1 Организационная схема, в которой перечислены мероприятия по обеспечению качества, включая изготовление и контроль качества.

3.2 Квалификация, опыт и обязанности руководящего персонала.

3.3 Описание в общих чертах мероприятий по основному обучению и обучению на местах, по ведению протоколов.

3.4 Требования к здоровью персонала, занятого в производстве.

3.5 Гигиенические требования к персоналу, в частности, к одежде.

Рекомендуется:

Изложить информацию о персонале (500слов/2 страницы формата А4):

3.6 Организационная схема:

Привести организационную схему (в виде рисунка) обеспечения качества, включающую изготовление и контроль качества. Записывать только главных руководителей и начальников.

3.7 Указать квалификацию, опыт и ответственность руководящего персонала.

Привести краткую информацию, относящуюся к научной квалификации и работе в соответствии с данной квалификацией, а также указать период (годы) приобретения соответствующего опыта со времени получения этой квалификации.

3.8 Привести общее описание мероприятий по основному обучению и обучению на местах, а также по хранению протоколов.

Дать краткое описание программы обучения, включая мотивацию и непрерывное обучение в следующем порядке:

3.9 Описать, как и кем определяется необходимость обучения.

3.10 Подробно описать процесс обучения, связанного с освоением требований GMP.

3.11 Указать форму обучения, например очное и заочное, а также, как приобретается практический опыт и какой персонал для этого привлекается.

3.12 Объяснить, как оценивается эффективность обучения, например, с помощью анкетирования.

3.13 Объяснить, как определяется необходимость переподготовки.

3.14 Дать краткое описание хранения протоколов.

3.15 Указать требования, предъявляемые к здоровью персонала, занятого в производстве.

3.16 Указать, кто отвечает за контроль состояния здоровья персонала.

3.17 Указать, проводится ли медицинский осмотр перед приемом на работу.

3.18 Указать, проверяется ли периодически состояние здоровья работников в зависимости от характера выполняемой работы.

3.19 Указать, существует ли система сообщений о болезни или контакте с больным перед работой в критической зоне.

3.20 Указать, существует ли система сообщений о выходе на работу после болезни.

3.21 Указать, проходят ли дополнительно контроль сотрудники, работающие в чистых зонах (класс А-D).

3.22 Привести информацию о гигиенических требованиях к персоналу, в частности, к одежде с указанием:

3.23 Имеются ли удобные зоны для умывания, смены одежды и отдыха?

3.24 Имеется ли одежда, подходящая для выполняемой работы? Кратко описать одежду.

3.25 Имеются ли четкие инструкции по использованию защитной одежды с указанием, когда ее нужно менять. Подробные методики не требуются. Используется собственная или другая прачечная.

4 Помещения и оборудование

Помещения

4.1 Простой план или описание производственных зон с указанием масштаба (архитектурные или инженерные чертежи не требуются).

4.2 Тип конструкции и отделки.

4.3 Краткое описание вентиляционных систем. Более подробное описание должно быть дано для критических зон с потенциальным риском контаминации с потоком воздуха (желательно приложить схематические чертежи систем). Должна быть указана классификация помещений для производства стерильных препаратов.

4.4 Специальные зоны для работы с высокотоксичными, опасными и сенсibiliзирующими веществами.

4.5 Краткое описание систем водоснабжения (желательно приложить схематические чертежи систем), включая санитарную обработку.

4.6 Техническое обслуживание (описание программ планируемого профилактического обслуживания и системы его протоколирования).

Оборудование

4.7 Краткое описание основного технологического оборудования и оборудования контрольных лабораторий (перечень оборудования не требуется).

4.8 Техническое обслуживание (описание программ планируемого профилактического обслуживания и системы его протоколирования).

4.9 Квалификация и калибровка, включая систему протоколирования. Мероприятия по валидации компьютеризированных систем.

Санитария

4.10 Наличие письменных спецификаций и методик по очистке производственных зон и оборудования.

Рекомендуется:

4.11 Привести краткую информацию о помещениях и оборудовании:

4.12 Помещения:

4.13 Представить план участка, на котором отображены производственные зоны.

4.14 Представить простой план каждой производственной зоны с указанием масштаба. Отметить зоны и снабдить план примечаниями с указанием названий.

4.15 Изображение планов должно быть четким и выполнено на бумаге формата А4. При необходимости планы могут выполняться на бумаге формата А3.

4.16 Для зон, в которых производится стерильная продукция, указать классификацию помещений и зон, а также разность давления между прилегающими зонами различных классов.

4.17 Указать тип конструкции и отделки (500 слов / 2 страницы формата А4) предпочтительно в повествовательной форме изложения.

Чтобы сократить объем описания большого сложного завода, необходимо подробно описывать только критические зоны, включая все зоны обработки и упаковки, а также критические зоны хранения.

4.18 Привести краткое описание вентиляционных систем и т.д. (500слов/2 страницы формата А4).

Необходимо подробно описать критические зоны с потенциальным риском контаминации частицами, переносимыми воздухом. Это относится как к зонам производства стерильной продукции, так и к зонам обработки порошков, гранулирования и таблетирования. Для зон производства стерильной продукции должно быть представлено краткое описание результатов самой последней квалификации /реквалификации.

Чтобы сократить объем описания, необходимо использовать схематические чертежи.

Предоставить следующие данные:

4.19 Критерии проекта, например:

- спецификация системы подачи воздуха;
- температура;
- влажность;
- разность давления и кратность воздухообмена;
- простая подача или рециркуляция (%).

4.20 Конструкция и эффективность фильтров.

Подробно описать любые системы оповещения, относящиеся к вентиляционной системе.

4.21 Указать сроки замены фильтров.

4.22 Если используют диоктилфталат, указать место.

4.23 Указать частоту ревалидации системы.

4.24 Указать специальные зоны для работы с высокотоксичными, опасными и сенсibiliзирующими веществами, описывая их аналогично изложенному выше в п. 4.4

4.25 Привести краткое описание систем водоснабжения, включая санитарную обработку (500 слов/2 страницы формата А4).

Желательно предоставить схематические чертежи систем, а также следующую информацию:

4.26 Схему, включая соединение с городской системой.

4.27 Мощность системы (максимальное количество, производимое за час).

4.28 Конструкционные материалы сосудов и трубопровода.

4.29 Спецификации любых фильтров в системе.

4.30 Если вода хранится и циркулирует, то указать температуру в точке возврата.

4.31 Спецификацию производимой воды:

а) химический состав;

б) электропроводность;

в) микробиологическая чистота.

4.32 Точки отбора проб и частоту испытаний.

4.33 Методику и частоту санитарной обработки.

4.34 Описать техническое обслуживание (250 слов/1 страница формата А4):

(В контексте данного приложения «техническое обслуживание» выполняется производителем, а «сервисное обслуживание» - другим подрядчиком).

4.35 Описать программу планового профилактического технического обслуживания.

4.36 Указать, имеются ли письменные методики и подходящие формы отчетности для технического и сервисного обслуживания? Протоколируются ли тип, частота сервисного обслуживания/проверок, подробности сервисного обслуживания, ремонтов и модификаций?

4.37 Указать, четко ли установлена возможность влияния определенных режимов технического обслуживания на качество продукции?

4.38 Указать, ознакомлены ли пользователи с протоколами?

4.39 Оборудование:

Кратко описать основное технологическое оборудование и оборудование контрольных лабораторий (250 слов/1 страница формата А4).

Модели и номера моделей оборудования не требуются. Однако рекомендуется указать следующее:

4.40 Изготовлено ли оборудование из соответствующего материала (например, нержавеющей стали соответствующей марки для оборудования, контактирующего с продукцией)?

4.41 Прошли ли соответствующую валидацию другие материалы (например, полипропилен, хромированная листовая латунь, неактивные пластиковые материалы и т.д.)?

4.42 Сконструировано ли оборудование так, чтобы облегчить его очистку?

4.43 Для технологического оборудования только общее описание, например, роторный таблеточный пресс и т.д. Если оборудование снабжено дополнительными устройствами, то это должно быть указано, например, автоматические весы с принтером; маркировочная машина для этикеток со встроенным устройством считывания штрих-кода; принтер для нанесения номера серии и срока годности; сублимационная сушилка с устройством для стерилизации паром; реактор-смеситель с пультом управления, снабженный скребковой, лопастной и турбинной мешалками и т.д.

4.44 Для лабораторного оборудования только общее описание, например: параметры хроматографического оборудования для газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с компьютерными системами, анализаторы размера частиц.

4.45 Для оборудования, предназначенного для микробиологических исследований, общее описание, например; инкубаторы (диапазоны температур), устройства для выполнения LAL-тест, для испытания на стерильность методом мембранной фильтрации, для анализа антибиотиков и т.д.

4.46 Краткую информацию об использовании на заводе компьютеров, микропроцессоров и т.д.

4.47 Техническое обслуживание:

Кратко описать (250 слов/1 страница формата А4) техническое обслуживание с указанием:

4.48 Кто несет ответственность за техническое и сервисное обслуживание?

4.49 Имеются ли в письменном виде методики и подробно составленные договора для работы, осуществляемой по контракту ?

4.50 Четко ли установлена возможность влияния определенных режимов технического обслуживания на качество продукции ?

4.51 Регистрируются ли в протоколах:

1) вид и частота сервисного обслуживания/проверок;

2) детальное описание ремонтного обслуживания и модификаций?

4.52 Ознакомлены ли пользователи с протоколами?

4.53 Квалификация, валидация и калибровка (750слов/3 страницы формата А4):

4.54 Кратко описать общую политику предприятия-производителя (компании) и протоколы в отношении квалификации и валидации (перспективной и ретроспективной).

4.55 Указать, проводится ли регулярная ревалидация критического оборудования.

4.56 Привести описание в общих чертах валидации процесса или сделать ссылку на информацию в соответствии с пунктом 5.4данного приложения.

4.57 Описать систему выдачи разрешения на выпуск или на поставку серий, произведенных во время разработки и валидации.

4.58 Указать, каковы мероприятия по валидации компьютеров, включая валидацию программного обеспечения.

4.59 Описать политику в отношении калибровки оборудования и указать, имеются ли протоколы.

4.60 Санитария. Кратко описать (250слов/1 страница формата А4) методики очистки производственных зон и оборудования с указанием:

4.61 Имеются ли письменные спецификации на моющие средства и методики очистки с указанием концентрации моющего средства для данного метода и частоты очистки?

4.62 Меняются ли периодически моющие средства?

4.63 Прошли ли валидацию методики очистки? Какой метод использовался для оценки их эффективности?

4.64 Контролируются ли постоянно способы очистки химическими или микробиологическими методами?

4.65 Каковы способы очистки (и их частота) для системы водоснабжения, системы обработки воздуха и системы удаления пыли?

5 Документация

5.1 Мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению необходимой для производства документации.

5.2 Любая другая документация, относящаяся к качеству препарата, которая больше нигде не упоминается (например, микробиологический контроль воздуха и воды).

Рекомендуется:

5.3 Привести краткую информацию (500слов/2 страницы формата А4) о документации:

(Данный раздел относится ко всей документации, используемой при производстве. Производство включает все виды деятельности, относящиеся к технологическому процессу и контролю лекарственных средств.)

5.4 Мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению документации:

Указать, имеется ли описание системы документации?

Указать, кто несет ответственность за подготовку, пересмотр и распределение документов?

Указать, где хранятся основные документы?

5.5 Указать, имеются ли стандартные формы и инструкции о том, как должны быть составлены документы, в частности:

- а) спецификации на продукцию/процесс;
- б) спецификации на сырье;
- в) спецификации на компоненты упаковки;
- г) технологические инструкции, включая инструкции по упаковке;
- д) протоколы серии, включая упаковку;
- е) аналитические методики;
- ж) методики обеспечения качества.

5.6 Указать, как контролируется документация.

5.7 Указать, как долго хранятся документы после выпуска серии?

5.8 Подробно описать способ регистрации электронных или микрофильмированных протоколов.

5.9 Привести информацию о другой документации, относящейся к качеству продукции; в частности, указать, имеются ли в наличии и используются ли следующие документы:

- 5.10 Спецификации на оборудование.
- 5.11 Спецификации на материалы для очистки.
- 5.12 Стандартные операционные процедуры.
- 5.13 Методики контроля качества.
- 5.14 Методики обучения.
- 5.15 Спецификации на компьютерные программы.
- 5.16 Документация по контролю отклонений в процессах.

D‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N‘ZOR‘TINI
MUYOFIQLASHTIRISH
BO‘SHI QISM‘S

5.17 Документы по калибровке и испытаниям.

5.18 Документы по валидации.

5.19 Документация по составлению баланса сырья, основных упаковочных материалов, то есть материалов первичной упаковки и печатных материалов для серий готовой продукции.

5.20 Любая дополнительная типовая документация, которой регулярно пользуются (перечислить и кратко пояснить использование).

6 Технологический процесс

6.1 Краткое описание технологических процессов с приложением по возможности технологических схем, таблиц, в которых указаны важные параметры (см. раздел «Виды производимой продукции» данного приложения).

6.2 Мероприятия по работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение.

6.3 Мероприятия по работе с забракованным сырьем или продукцией.

6.4 Краткое описание общей политики относительно валидации процессов.

Рекомендуется:

6.5 Кратко описать технологический процесс с указанием следующего:

(Сведения о технологическом процессе следует представлять в описательной форме; они должны иметь минимальный объем; по возможности следует использовать обобщенные схемы).

6.6 Описания операций, которые могут проводиться на участке с помощью имеющихся технических средств, и указания видов производимой продукции (см. п. 2.14 и раздел «Виды производимой продукции» данного приложения).

Если проводится только упаковка, необходимо дать ее краткое описание (например, маркировка, фасовка и т. д.) и указать вид используемых первичных упаковочных материалов (например, пакеты, стеклянные контейнеры, тубы алюминиевые и т.д.).

В случае работы с цитотоксическими или радиоактивными веществами необходимо дать подробное описание продукции.

Описать операции технологического процесса, используя по возможности технологические схемы. Технические подробности не требуются.

Описать, как продукция идентифицируется, и как организовано хранение во время технологического процесса.

6.7 Описать мероприятия по работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение, в частности по:

а) идентификации номера серии поставщика и номера серии предприятия-производителя (компании),

б) планам отбора проб,

D‘ZSTANDART AGENTLIEI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZOR‘TINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO‘RMASI

в) маркировке статуса (например, с использованием этикеток или с помощью компьютера),

г) выдаче веществ и материалов для производства и упаковки; контролю взвешивания,

д) методам контроля,

е) идентификации веществ, применяемых в производстве, и выдаче разрешения на их использование.

6.8 Описать контроль производства нерасфасованной продукции, в частности:

а) проверку основных параметров во время производства (например, время смешивания, испытания на целостность фильтров и т.д.),

в) составление протоколов основных параметров,

г) контроль в процессе производства,

д) составление протоколов контроля в процессе производства,

е) оценку соответствия регистрационному досье.

6.9 Описать упаковку, в частности:

а) порядок выдачи разрешения на использование нерасфасованной продукции, промежуточной продукции, упаковочных материалов,

б) порядок подтверждения идентичности и проверки чистоты технологической линии,

в) контроль в процессе упаковки.

6.10 Описать порядок карантина и выдачу разрешения на выпуск готовой продукции; оценку соответствия регистрационному досье.

6.11 Объяснить роль Уполномоченного(ых) лица (лиц).

6.12 Описать мероприятия по работе с отбракованными веществами и препаратами с указанием:

6.13 Четко ли маркируют отбракованные вещества и препараты? Хранят ли их отдельно в зонах с ограниченным доступом?

6.14 Мероприятий по вынесению решения относительно этих материалов и их устранению. Протоколируется ли уничтожение?

6.15 Кратко описать общую политику валидации процессов.

Требуется только описать в общих чертах протокол валидации процесса (см. п. 4.56)

7 Контроль качества

7.1 Описание системы контроля качества и деятельности отдела контроля качества. Методики по выдаче разрешения на выпуск готовой продукции.

Рекомендуется:

7.2 Привести информацию о контроле качества с указанием:

7.3 Деятельности отдела контроля качества.

7.4 Краткого описания деятельности по аналитическим испытаниям, испытаниям упаковочных и укупорочных материалов, биологическим и микробиологическим испытаниям.

7.5 Подробного описания обзора документации серии и процедуры выдачи окончательной документации, если она осуществляется в отделе контроля качества (см. также п. 2.40).

7.6 Описания в общих чертах участия в мероприятиях по подготовке, пересмотру и распределению документов, особенно тех, которые касаются методик испытаний, включенных в спецификации, и критериев выдачи разрешения на выпуск, если они нигде не упоминались (см. также п. 2.35 и подраздел 5 «Документация»).

8 Производство и анализ по контракту

8.1 Описание способа оценки исполнителя на соответствие требованиям GMP.

Рекомендуется:

8.2 Кратко описать производство и анализ по контракту, в частности, детали технического контракта между заказчиком и исполнителем, а также способ оценки выполнения требований надлежащей производственной практики (GMP) для обеспечения соответствия качества препарата требованиям регистрационного досье.

9 Дистрибуция, рекламации и отзыв продукции

9.1 Мероприятия по распределению (дистрибуции) и система протоколирования.

9.2 Мероприятия по работе с рекламациями и отзыву продукции.

Рекомендуется:

9.3 Привести информацию о дистрибуции:

9.4 Описать деятельность по хранению и дистрибуции с указанием:

Охраняется ли склад?

Контролируется ли окружающая среда?

Возможно ли хранение в охлажденном состоянии?

Как вещества и материалы хранятся, например, уложенные на полках.

Как контролируется статус продукции, например, с помощью компьютера, с помощью этикеток?

Какие существуют методы дистрибуции продукции потребителям?

Обеспечивает ли порядок отправки нужную очередность и идентификацию номера серии?

9.5 Привести информацию о протоколировании деятельности по дистрибуции.

Указать, позволяют ли сохраняемые протоколы полностью проследить всю историю серии от предприятия до потребителя относительно даты продажи, информации о покупателе и отправленного количества? Кроме того, описать:

9.5.1 Порядок работы с рекламациями с указанием:

- Имеется ли письменная методика по рекламациям?

9.5.2 Кто несет ответственность за:

- 1) регистрацию,
- 2) классификацию,
- 3) исследование рекламаций?

D'ZSTANDART AAGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

-Составляются ли отчеты в письменном виде?

-Кто рассматривает эти отчеты?

-Как долго хранятся протоколы рекламаций?

9.5.3 Порядок отзывов продукции с указанием:

- Существует ли письменная методика, устанавливающая последовательно такие действия:

а) найти данные распределения,

б) уведомить покупателей,

в) получить/изолировать/осмотреть возвращенную продукцию,

г) исследовать причину и отчитаться,

д) отчитаться о корректирующем действии?

- Кто несет ответственность за координацию отзывов продукции?

- Кто уведомляет компетентный уполномоченный орган о рекламациях и отзывах?

- Участвует ли компетентный уполномоченный орган в рассмотрении рекламаций и принятии решения об отзыве?

- Существует ли возможность эффективных отзывов из розничной торговли?

10 Самоинспекция

10.1 Краткое описание системы самоинспекции.

Рекомендуется:

10.2 Описать, как система самоинспекции подтверждает, что те виды деятельности, которые влияют на качество, соответствуют запланированным мероприятиям.

10.3 Указать, эффективна ли система качества.

10.4 Указать, существуют ли письменные методики для системы самоинспекции и для последующих действий.

10.5 Указать, документируются ли результаты самоинспекций и доводятся ли они до сведения лиц, несущих ответственность за зону и деятельность, которые проинспектированы.

10.6 Указать, гарантирует ли данная система, что лица, ответственные за зону или деятельность, предпримут своевременные корректирующие действия в отношении обнаруженных недостатков.

11 Виды производимой продукции

А. Стерильные лекарственные средства:

А. 1 Жидкие лекарственные формы (растворы большого объема, включая растворы большого объема для парентерального введения, и растворы для промывания):

А. 1.1 Препараты, изготавливаемые в асептических условиях.

А. 1.2 Препараты, стерилизуемые в первичной упаковке.

А.2. Жидкие лекарственные формы (растворы малого объема, включая растворы малого объема для парентерального введения, и глазные капли):

А.2.1 Препараты, изготавливаемые в асептических условиях.

O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N°ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

A.2.2 Препараты, стерилизуемые в первичной упаковке.

A.3 Мягкие лекарственные формы.

A.4 Твердые лекарственные формы:

A.4.1 Фасуемые в твердом состоянии.

A.4.2 Лиофилизированные.

B. Нестерильные лекарственные средства:

B.1. Жидкие лекарственные формы.

B.2. Мягкие лекарственные формы.

B.3. Твердые лекарственные формы:

B.3.1. Однодозовая форма (таблетки, капсулы, суппозитории, пессарии).

B.3.2. Многодозовая форма (порошки, гранулы).

C. Биологические лекарственные средства:

C.1 Вакцины.

C.2 Сыворотки.

C.3 Препараты крови.

C.4 Другие препараты (описать).

D. Особо токсичные и опасные АФИ:

D.1 Пенициллины.

D.2 Цефалоспорины.

D.3 Гормоны.

D.4. Цитостатики.

D.5 Другие АФИ (описать).

E. Только упаковка:

E.1 Жидкие лекарственные формы.

E.2 Мягкие лекарственные формы.

E.3 Твердые лекарственные формы.

F. Производство по контракту (вид препаратов):

Фирмой, представляющей отчет, является:

F.1. Исполнитель.

F.2 Заказчик.

G. Анализ по контракту:

Фирмой, предоставляющей отчет, является:

E.1 Исполнитель.

E.2 Заказчик.

H. Лекарственные средства для клинических испытаний.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 17**(обязательное)****КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ****1 Область применения**

1.1 Настоящее приложение к стандарту по надлежащей производственной практике лекарственных средств (данному стандарту по GMP) предоставляет руководящие указания в отношении отбора и хранения контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

1.2 Специальные требования в отношении исследуемых лекарственных средств представлены в Приложении 11 к данному стандарту.

1.3 Настоящее приложение также содержит руководящие указания в отношении отбора архивных образцов для параллельно импортируемых/поставляемых лекарственных средств.

2 Принцип

2.1 Образцы хранят с двумя целями; во-первых, чтобы обеспечить образец для аналитических исследований, и, во-вторых, чтобы обеспечить образец полностью готовой продукции. Образцы, таким образом, могут быть поделены на две категории:

- **Контрольный образец (Reference sample):** образец из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранят с целью анализа при необходимости, возникающей в течение срока хранения имеющей отношение к делу серии. Если позволяет стабильность, следует хранить контрольные образцы с критических промежуточных стадий (например, требующих аналитических испытаний и выдачи разрешения на выпуск) или промежуточных продуктов, которые поставляют за пределы контроля производителя.

- **Архивный образец (Retention sample):** образец полностью упакованной единицы из серии готовой продукции. Его хранят в целях идентификации. Например, в течение срока хранения имеющей отношение к делу серии может возникнуть необходимость в представлении образца или упаковки, маркировки, листка-вкладыша (инструкции по применению), информация о номере серии, сроке годности. Могут быть исключительные обстоятельства, когда это требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, например, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных средств.

Для готовой продукции во многих случаях контрольные и архивные образцы будут представлены одинаково, то есть, как полностью упакованные единицы. В таких случаях контрольные и архивные образцы можно рассматривать как взаимозаменяемые.

2.2 У производителя, импортера или на участке по выдаче разрешения на выпуск серии (как указано в разделах 7 и 8 данного приложения) должны храниться контрольные и/или архивные образцы от каждой серии готовой продукции, а у производителя -

DAVLAT N'ZORATINI
 MUHOFIQLASHTIRISH
 BUSHQ'AM'SI

контрольные образцы от каждой серии исходного сырья (кроме исключений - см. п. 3.2 данного приложения) и/или промежуточной продукции. На каждом участке по упаковке следует хранить контрольные образцы от каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Может быть приемлемым наличие печатных материалов как части контрольных и/или архивных образцов готовой продукции.

2.3 Контрольные и/или архивные образцы являются частью протокола серии готовой продукции или исходного сырья и могут быть оценены в случае, например, рекламаций в отношении качества лекарственной формы, запросов касательно соответствия регистрационному досье, запросов по поводу маркировки/упаковки или отчета по фармаконадзору.

2.4 Следует хранить протоколы прослеживаемости образцов; они должны быть доступны для обзора компетентными уполномоченными органами.

3 Длительность хранения

3.1 Контрольные и архивные образцы от каждой серии готовой продукции следует хранить, по меньшей мере, один год после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичный контейнер, в котором препарат находится на рынке.

3.2 За исключением случаев, когда в соответствии с действующим законодательством РУз требуется более длительный срок, образцы исходного сырья (за исключением растворителей, газов или воды, используемых в производственном процессе) следует хранить, по меньшей мере, два года после выпуска препарата. Этот период может быть сокращен, если срок стабильности материала (вещества), как указано в соответствующей спецификации, короче. Упаковочные материалы следует хранить в течение срока хранения имеющей отношение к делу готовой продукции.

4 Количество контрольных и архивных образцов

4.1 Контрольный образец должен быть достаточного размера, позволяющего проведение, по меньшей мере, двух полных аналитических исследований серии в соответствии с документами регистрационного досье, оцененных и утвержденных соответствующим компетентным органом/органами. Если необходим такой анализ, то каждый раз при проведении аналитических исследований следует использовать невскрытые упаковки. Любое предлагаемое исключение этого условия должно быть обосновано и согласовано с компетентным уполномоченным органом.

4.2 Необходимо соблюдать действующие требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов.

4.3 Контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии исходного сырья, промежуточной продукции или готовой продукции, из которой они отобраны. Также могут быть отобраны другие образцы для контроля наиболее напряженных этапов процесса (например, начала или конца процесса). Если серию упаковывают с помощью двух или более отдельных операций по упаковке, по меньшей мере, по одному архивному образцу следует

отобрать на каждой отдельной операции по упаковке. Любое предлагаемое исключение этого условия должно быть обосновано и согласовано с компетентным уполномоченным органом.

4.4 Необходимо обеспечить, чтобы еще один год после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии (или были легко доступны) все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний.

5 Условия хранения

5.1 Хранить контрольные образцы готовой продукции и активных АФИ следует в соответствии с действующей версией руководства по декларированию условий хранения лекарственных препаратов и действующих веществ.

5.2 Условия хранения должны соответствовать регистрационному досье (например, хранение при пониженной температуре, если необходимо).

6 Письменные соглашения

6.1 Если владелец регистрационного свидетельства не является одновременно юридическим лицом, представляющим участок (участки), ответственный за выпуск серии в РУз, обязанность по отбору и хранению контрольных/архивных образцов должна быть определена в письменном соглашении между двумя сторонами в соответствии с разделом 7 данного стандарта по надлежащей производственной практике. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии проводится не на том участке, который несет общую ответственность за серию на рынке РУз; в письменном соглашении должны быть определены договоренности между каждым из участков относительно отбора и хранения контрольных и архивных образцов.

6.2 Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию для продажи, должно гарантировать, что все соответствующие контрольные и архивные образцы доступны в течение приемлемого времени. При необходимости все соглашения в отношении такого доступа должны быть определены в письменном соглашении.

6.3 Если в производстве готовой продукции принимает участие более одного участка, наличие письменных соглашений является ключевым условием для управления отбором и расположением контрольных и архивных образцов.

7 Контрольные образцы - общие положения

7.1 Контрольные образцы существуют в целях анализа, следовательно, они должны быть легко доступны для лаборатории с валидированной методологией. Для исходного сырья, используемого для произведенных в РУз лекарственных средств, таким местом хранения образцов является первоначальный участок производства готовой продукции. Для готовых препаратов, произведенных в РУз, таким местом хранения образцов является первоначальный участок производства.

Для готовой продукции, произведенной в других странах:

7.2 Если имеется действующее соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement - MRA), контрольные образцы могут быть отобраны и храниться на участке производителя. Это должно быть определено в письменном соглашении (как указано выше в разделе 6 данного приложения) между импортером/участком по выпуску серии и производителем, расположенным вне РУз.

7.3 Если нет действующего соглашения о взаимном признании (MRA), контрольные образцы готовых лекарственных средств следует отбирать и хранить у уполномоченного производителя, расположенного в РУз. Эти образцы следует отбирать в соответствии с письменным соглашением(ями) между всеми имеющими отношение к делу сторонами. Эти образцы преимущественно следует хранить в том месте, где осуществляют испытание импортируемой продукции.

7.4 Контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов следует хранить на том участке, на котором они используются при производстве лекарственного препарата.

8 Архивные образцы - общие положения

8.1 Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных средств в том виде, в котором они поставляются дистрибьюторами в РУз и могут понадобиться для анализа с целью подтверждения нетехнических характеристик на соответствие регистрационному досье или законодательным положениям РУз. Следовательно, архивные образцы в любом случае должны находиться в РУз. Их желательно хранить на участке, на котором находится Уполномоченное лицо, сертифицирующее серию готовой продукции.

8.2 В соответствии с п. 8.1 (см. выше), если имеется действующее соглашение о взаимном признании (MRA) и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося в стране за пределами РУз (см. п. 7.2 выше), отдельные архивные образцы должны храниться в РУз в соответствии с действующим законодательством.

8.3 Архивные образцы следует хранить в помещениях лицензированного производителя с целью обеспечения быстрого доступа компетентного уполномоченного органа.

8.4 Если более одного производственного участка в РУз участвуют в производстве/импорте/упаковке/испытании/выдаче разрешения на выпуск серии соответствующего препарата, ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена в письменном соглашении(ях) между участвующими сторонами.

9 Контрольные и архивные образцы параллельно импортируемых/поставляемых препаратов

9.1 Если вторичную упаковку не вскрывают, необходимо хранить только используемый упаковочный материал, поскольку отсутствует риск перепутывания продукции или он незначителен.

9.2 Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или листка-вкладыша (инструкции по применению), один контрольный образец, содержащий

U'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

препарат, должен быть отобран после операции по упаковке, поскольку существует риск перепутывания продукции во время процесса комплектации. Важно иметь возможность быстро установить, кто несет ответственность в случае перепутывания (первоначальный производитель или упаковщик параллельно импортируемых препаратов), что может повлиять на масштаб производимого в результате этого отзыва продукции.

10 Контрольные и архивные образцы в случае прекращения работы производителя

10.1 Если производитель прекращает работу, а лицензия на производство прекращает действие, аннулируется или прекращает существование, возможно, что на рынке остаются много серий произведенных этим производителем лекарственных средств с не истекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель должен составить детальные соглашения по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации по GMP) на уполномоченный участок по хранению. Производитель должен удовлетворить компетентный уполномоченный орган в отношении того, что соглашения на хранение являются удовлетворительными, а образцы, если необходимо, могут быть легко доступны и проанализированы.

10.2 Если производитель отсутствует на месте для составления необходимых соглашений, это может быть делегировано другому производителю. Владелец регистрационного свидетельства несет ответственность за такое делегирование и за предоставление всей необходимой информации в компетентный уполномоченный орган. Кроме того, владелец регистрационного свидетельства должен консультироваться с компетентным уполномоченным органом РУз, на рынке которой находится серия с не истекшим сроком годности, относительно пригодности предлагаемых соглашений касательно хранения контрольных и архивных образцов.

10.3 Эти требования применимы также в случае прекращения работы производителя, находящегося вне РУз. В таких случаях импортер несет особую ответственность за обеспечение того, что удовлетворительные соглашения имеют место и что проведены консультации с компетентным уполномоченным органом/органами.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 18
(Рекомендательное)

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА

Введение

Принципы управления рисками эффективно используются во многих областях бизнеса и государственного управления, включая финансы, страхование, охрану труда, здравоохранение, фармаконадзор и учреждения, управляющие этими секторами. Несмотря на то, что сегодня известны примеры применения управления рисками для качества в фармацевтической промышленности, они достаточно ограничены и не отражают полноту сферы применения, которую может предложить управление рисками. К тому же в фармацевтической промышленности была признана важность систем качества, и стало очевидно, что управление рисками для качества является ценным элементом эффективной системы качества.

Обычно принято считать, что риск - это сочетание вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда. Однако сложно достичь общего понимания в применении управления рисками между различными заинтересованными сторонами, так как каждая заинтересованная сторона может усматривать различный потенциальный ущерб, по-разному оценивать вероятность каждого возможного ущерба и приписывать различную тяжесть для каждого вида ущерба. В отношении фармацевтических препаратов, несмотря на большое количество заинтересованных сторон, включая пациентов и практикующих врачей, а также правительство и промышленность, защита пациента путем управления рисками для качества должна восприниматься как наиважнейшее направление.

Производство и применение лекарственных препаратов, включая их компоненты, всегда включает в себя определенную степень риска. Риск для их качества является лишь одним из компонентов общего риска. Важно понимать, что качество продукта должно сохраняться на протяжении его жизненного цикла таким образом, чтобы все свойства лекарственного средства, важные для качества, оставались такими же, как и в тех образцах, которые использовались в клинических исследованиях. Подход эффективного управления рисками для качества может сверх того обеспечить высокое качество лекарственного средства для пациента, предлагая профилактические меры для определения и контроля потенциальных проблем качества в ходе разработки и производства. К тому же применение управления рисками для качества может улучшить процесс принятия решений в случае возникновения проблем с качеством. Эффективное управление рисками для качества может помочь в принятии лучших, более информированных решений, предоставить уполномоченным регуляторным органам большую уверенность в способности компании работать с потенциальными рисками, может благоприятно повлиять на объем и уровень надзора контролирующими органами.

Цель этого документа - предложить систематический подход к управлению рисками для качества. Он служит основой или справочным материалом, который независимо от

других документов ИСН в разделе «Качество» поддерживает и дополняет существующие методические материалы по качеству, требования, стандарты и руководства в фармацевтической промышленности и ее регуляторном окружении. Он, в частности, предоставляет руководящие указания в отношении принципов и некоторых инструментов управления рисками для качества, которые могут способствовать более эффективным и последовательным решениям, основанным на рисках, как для уполномоченных регуляторных органов, так и для промышленности, в отношении качества лекарственных средств на протяжении их жизненного цикла. Документ не преследует цель введения каких-либо новых регуляторных ожиданий в дополнение к уже существующим требованиям.

Не всегда уместно и необходимо использование формализованного процесса управления рисками (использование известных инструментов и/или внутренних процедур, например, стандартных операционных процедур (СОП)). Может также быть приемлемым использование неформального процесса управления рисками (эмпирические методы и/или внутренние процедуры). Надлежащее использование управления рисками для качества может облегчить, но не устранить обязательства производителей соблюдать требования уполномоченных регуляторных органов и не заменяет надлежащую коммуникацию между промышленностью и уполномоченными регуляторными органами.

1 Область действия

Это руководство предоставляет принципы и примеры инструментов управления рисками для качества, которые могут применяться к различным аспектам фармацевтического качества, включая разработку, производство, реализацию, инспектирование, представление и рассмотрение заявок на регистрацию на протяжении жизненного цикла лекарственных средств, биологических и биотехнологических препаратов (включая использование сырья, растворителей, вспомогательных веществ, материалов для упаковки и маркировки).

2 Принципы управления рисками для качества

Следующие два принципа являются основополагающими в управлении рисками для качества:

- Оценка риска качества должна быть основана на научных знаниях и в конечном итоге связана с защитой пациента; и
- Уровень усилий, формализации и документирования процесса управления рисками для качества должен быть соразмерным уровню риска.

3 Общий процесс управления рисками для качества

Управление рисками для качества является систематическим процессом для оценки, контроля, коммуникации и пересмотра рисков для качества лекарственных средств в течение всего жизненного цикла продукта. Модель управления рисками для качества изображена на схеме (рис. 1). Могут использоваться и другие модели. Значение каждого отдельного компонента этой системы может меняться от случая к случаю, но надежный процесс

включает рассмотрение всех элементов до такой степени детализации, которая будет соразмерной определенному риску.

На приведенной выше схеме не указаны точки принятия решений, так как решение может быть принято в любой точке процесса. Эти решения могут быть следующими: возврат к предыдущему шагу и поиск дополнительной информации, регулировка моделей риска или даже завершение процесса управления рисками, основанное на информации, поддерживающей такое решение. Примечание: «неприемлемый» в этой схеме относится не только к выполнению нормативных, законодательных или регуляторных требований, но также означает необходимость возврата к процессу оценки рисков.

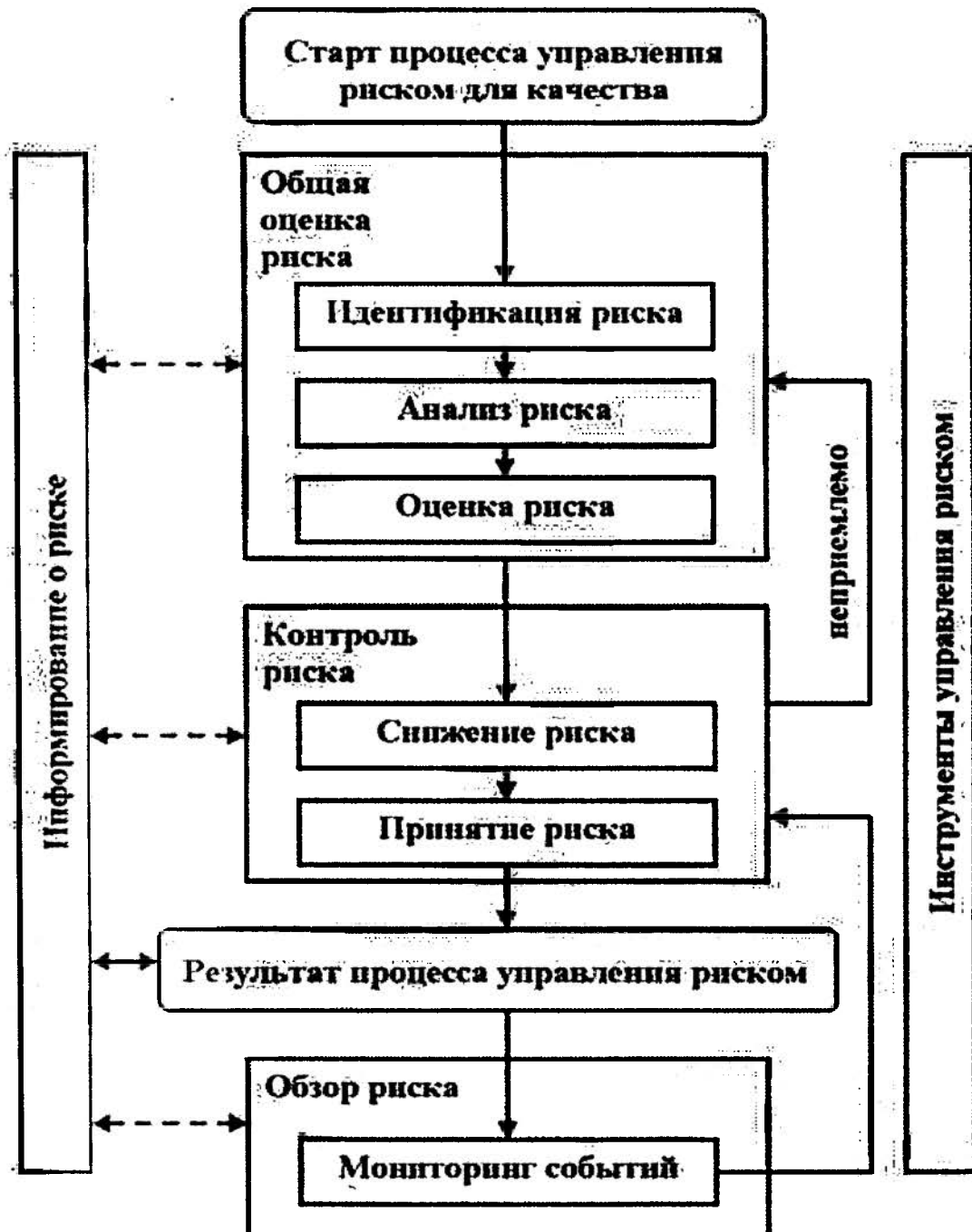


Рисунок 1

4 Ответственность

Как правило, хотя и не всегда, действия по управлению рисками для качества предпринимаются командами специалистов из разных областей. При формировании команды в нее необходимо включать, в дополнение к специалистам в области процессов управления рисками для качества, экспертов из соответствующих областей (служба качества, отдел развития бизнеса, инженерная служба, регуляторные вопросы, производство, сбыт и маркетинг, юридический отдел, группа статистики, клинические исследования).

Лица, принимающие решения, должны:

- отвечать за координацию управления рисками для качества между различными службами и подразделениями своей организации; и
- гарантировать, что процесс управления рисками для качества определен, используется и пересматривается, и что для этого имеются адекватные ресурсы.

5 Иницирование процесса управления рисками для качества

Управление рисками для качества должно включать систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и улучшения научно обоснованных решений в отношении риска. Возможны следующие шаги, применяемые для иницирования и планирования процесса управления рисками для качества:

- Определить проблему и/или риски, включая соответствующие предположения, определяющие возможности рисков;
- Собрать важную для оценки риска исходную информацию и данные о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека;
- Назначить руководителя и выделить необходимые ресурсы;
- Определить график работ, ожидаемые результаты и надлежащий уровень принятия решений для процесса управления рисками.

6 Оценка рисков

6.1 Оценка рисков состоит в идентификации опасностей, анализе и заключении о рисках, связанных с воздействием этих опасностей (как определено ниже). Оценка рисков для качества начинается с подробного описания проблемы или рисков. Когда четко определен рассматриваемый риск, легче выбрать подходящие методы управления рисками (см. примеры в разделе 5) и виды информации, необходимой для рассмотрения этого риска. В качестве помощи для четкого определения риска (рисков) в оценке рисков часто бывают полезными три фундаментальных вопроса:

1. Что может пойти неправильно?
2. Какова вероятность, что это пойдет неправильно?
3. Каковы могут быть последствия (тяжесть)?

6.2 Идентификация рисков - это систематическое использование информации для идентификации опасностей со ссылкой на рассматриваемый риск или описание проблемы.

Информация может содержать исторические данные, теоретический анализ, мнения информированных лиц, опасения заинтересованных сторон. Идентификация риска касается вопроса «Что может пойти неправильно?», включая также определение возможных последствий. Это создает основу для дальнейших шагов в процессе управления рисками для качества.

6.3 Анализ рисков - это оценивание рисков, связанных с идентифицированными опасностями. Это качественный или количественный процесс, связывающий вероятность наступления и тяжесть вреда. В некоторых методах управления рисками дополнительным фактором в оценивании риска является возможность обнаружения вреда.

6.4 Заключение о рисках сравнивает идентифицированный и проанализированный риски с заданными критериями риска. Заключение о рисках рассматривает убедительность доказательств по всем трем фундаментальным вопросам.

Для эффективной оценки рисков важна надежность полученных данных, так как она определяет качество результата. Пояснение предположений и обоснование источников неопределенности увеличивает доверие к результату и/или помогает определить его пределы. Неопределенность возникает в результате сочетания неполной информации о процессе и его ожидаемой и непредвиденной вариабельности. Типичными источниками неопределенности являются пробелы в знаниях (например, пробелы в фармацевтической науке и понимании процесса), причины вреда (например, механизмы отказа процесса, источники изменчивости) и вероятность обнаружения проблемы.

Результатом оценки рисков является либо количественная оценка риска или качественное описание диапазона риска. Если риск выражен количественно, то используют цифровую шкалу вероятностей. Либо риск может быть выражен с использованием качественных определителей, например «высокий», «средний» или «низкий», которые следует описать как можно подробнее. Иногда используется балльная оценка рисков для определения показателей при ранжировании рисков. При количественной оценке рисков приблизительная оценка показывает вероятность специфических последствий в заданных обстоятельствах, характеризуемых набором источников рисков. Таким образом, количественная оценка рисков полезна лишь для одного конкретного последствия. В некоторых альтернативных методах управления рисками используется относительное измерение риска путем комбинации нескольких степеней тяжести и вероятности в общей оценке сравнительного риска. На промежуточных этапах в процессе установления шкалы иногда используется количественная оценка рисков.

7 Контроль риска

7.1 Контроль риска включает в себя принятие решения по снижению и/или принятию риска. Целью контроля риска является снижение риска до приемлемого уровня. Количество усилий, затраченных на контроль риска, должно быть пропорционально значительности риска. Лица, принимающие решения, могут использовать различные процессы для понимания оптимального уровня контроля риска, включая анализ соотношения польза/затраты.

O‘Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Контроль риска может фокусироваться на следующих вопросах:

- Выходит ли риск за пределы приемлемого уровня?
- Что может быть сделано для снижения или устранения риска?
- Каков оптимальный баланс между пользой, рисками и ресурсами?
- Возникают ли новые риски в результате контроля идентифицированных рисков?

7.2 Снижение риска направлено на процессы уменьшения или устранения риска для качества, когда он выходит за определенные (приемлемые) пределы (см. рис. 1). Снижение риска может включать в себя действия по снижению тяжести и вероятности причинения вреда. Процессы, улучшающие способность к обнаружению опасностей и рисков для качества, также могут использоваться как часть стратегии контроля рисков. При выполнении мер по снижению рисков в системе могут возникать новые риски или может возрасти значимость других, уже существующих рисков. Поэтому имеет смысл пересматривать оценку риска для определения и оценивания возможных изменений в риске после осуществления процесса снижения риска.

7.3 Принятие риска - это решение принять риск. Принятие риска может быть формальным решением принять остаточный риск или это может выражаться в пассивном неприятии решения, при котором остаточные риски не определены. Для некоторых типов ущерба даже лучшие способы управления рисками для качества не могут полностью устранить риск. В этих случаях можно согласиться с тем, что использована оптимальная стратегия по управлению рисками для качества и что риск для качества снижен до определенного (приемлемого) уровня. Этот приемлемый уровень зависит от многих параметров и должен определяться в каждом конкретном случае.

8 Информирование о риске

8.1 Информирование о риске - обмен или передача информации о риске и управлении им между принимающими решение и другими лицами. Стороны могут связываться друг с другом на любой стадии процесса управления рисками (см. рис. 1: пунктирные стрелки). Результат процесса управления рисками для качества должен быть соответственно сообщен и задокументирован (см. рис. 1: сплошные стрелки). Обмен информацией может включать в себя связь между заинтересованными сторонами, например, контролирующими органами и промышленностью, производителями и пациентами, контакты внутри компании, отрасли или уполномоченного регуляторного органа. При этом информация может относиться к существованию, природе, форме, вероятности, тяжести, приемлемости, контролю, исправлению, возможности обнаружения или к другим аспектам риска для качества. Нет необходимости осуществлять подобный обмен информацией по каждому случаю принятия риска. Коммуникация между производителями и контролирующими органами в отношении управления рисками для качества может осуществляться по существующим каналам, установленным в соответствующих нормативных документах и руководствах.

8.2 Пересмотр рисков

Управление рисками должно быть продолжающейся частью процесса управления качеством. Необходимо внедрить механизм пересмотра или мониторинга событий.

Результаты процесса управления рисками необходимо пересматривать, чтобы принимать во внимание новые знания и опыт. Процесс управления рисками для качества, начавшись однажды, должен продолжаться, чтобы можно было применять его к событиям, способным повлиять на первоначальное решение по управлению рисками для качества, независимо от того, запланированы они (например, результаты обзора продукции, инспекции, аудиты, контроль изменений) или не запланированы (например, выявленная причина несоответствия, отзыв продукции). Периодичность пересмотра должна определяться уровнем риска. Пересмотр рисков может включать переоценку решений по принятию риска (раздел 4).

8.3 Методология управления рисками

Управление рисками для качества поддерживает научный и практический подход к принятию решения. Оно предоставляет документированные, прозрачные и воспроизводимые методы для выполнения этапов процесса управления рисками для качества, базирующиеся на текущем уровне знаний об оценке вероятности, тяжести, а иногда и выявляемости, т.е. вероятности обнаружения риска.

Традиционно риски для качества оценивались и управлялись разнообразными неформальными способами (эмпирические методы и/или внутренние процедуры) основанными, например, на обобщении наблюдений, тенденций и другой информации. Такие подходы продолжают давать полезную информацию, которая могла бы использоваться в таких областях, как разбор претензий, дефекты качества, отклонения от процедур и спецификаций, распределение ресурсов.

Дополнительно фармацевтическая промышленность и уполномоченные регуляторные органы могут проводить оценку и управление рисками, используя признанные методы управления рисками и/или внутренние процедуры (например, стандартные операционные процедуры (СОП)). Ниже приведен перечень некоторых из этих методов, не являющийся исчерпывающим (более подробно см. в Приложении 1 и в главе 8):

- Базовые методы, облегчающие управление рисками (сетевые графики, контрольные карты и т.д.);
- Анализ видов и последствий отказов (FMEA);
- Анализ видов, последствий и критичности отказов (FMECA);
- Анализ дерева ошибок (FTA);
- Анализ опасности и критические контрольные точки (НАССР);
- Исследования опасности и пригодности к эксплуатации (HAZOP);
- Предварительный анализ опасности (PNA);
- Ранжирование и фильтрация рисков;
- Поддерживающие статистические инструменты

Может потребоваться адаптация этих методов для использования в специализированных областях, относящихся к качеству активной фармацевтической АФИ или лекарственного препарата. Методы управления рисками для качества и поддерживающие статистические инструменты могут использоваться одновременно (например, оценка вероятности риска). Комбинированное использование дает гибкость, которая может облегчить применение принципов управления рисками для качества.

Степень жесткости и формализации управления рисками для качества должны соответствовать уровню сложности и/или критичности проблемы, к которой они относятся.

8.4 Интеграция управления рисками для качества в производственные и регуляторные операции

Управление рисками для качества - это процесс, который, будучи интегрированным в системы качества, поддерживает научно обоснованные и практичные решения (см. Приложение II). Как отмечено во введении, надлежащее использование управления рисками для качества не освобождает промышленность от обязанности следовать требованиям контролирующих органов. Эффективное управление рисками для качества может помочь в принятии лучших и более информированных решений, предоставить контролирующим органам большую уверенность в способности компании работать с потенциальными рисками, и оказать влияние на степень регуляторного надзора. Кроме того, управление рисками для качества может содействовать лучшему использованию ресурсов всеми сторонами.

Обучение управлению рисками для качества специалистов производства и сотрудников контролирующих органов ведет к лучшему пониманию процессов принятия решений и укрепляет доверие к результатам управления рисками для качества.

Управление рисками для качества должно быть интегрировано в уже существующие операции и должным образом задокументировано. В Приложении II представлены примеры ситуаций, в которых использование управления рисками для качества может предоставить информацию, применимую в разнообразных фармацевтических операциях. Эти примеры приведены только для иллюстрации; их не следует рассматривать как окончательный и исчерпывающий перечень. Эти примеры не имеют цели создать новые ожидания, выходящие за пределы требований, изложенных в действующих регуляторных документах.

Примеры производственных и регуляторных операций (см. Приложение II):

- Управление качеством.

Примеры производственных операций (см. Приложение II):

- Разработка (препаратов и процессов);
- Здания, оборудование, вспомогательные системы;
- Управление материалами;
- Производство;
- Лабораторный контроль и испытание на стабильность;
- Упаковка и маркировка;

Примеры регуляторных операций (см. Приложение II):

UZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- Инспектирование и рассмотрение регистрационных заявок.

Хотя регуляторные решения будут и дальше приниматься на региональном уровне, общее понимание и применение принципов управления рисками для качества может содействовать взаимодоверию и способствовать принятию более согласованных решений между контролирующими органами на основе одной и той же информации. Это сотрудничество может быть важно в вопросе разработки политики и руководств, которые сближают и поддерживают практику управления рисками для качества.

8.5 Определения

Анализ риска

Определение уровня риска, связанного с идентифицированными опасностями.

Вред

Ущерб для здоровья, включая вред, который может быть нанесен в результате потери качества или доступности препарата

Выявляемость

Способность обнаруживать или определять существование, присутствие или факт опасности.

Жизненный цикл продукта

Все фазы жизни продукта, начиная с первоначальной разработки, включая сбыт, вплоть до прекращения его производства и использования.

Заинтересованная сторона

Лицо, группа или организация, способная повлиять, подвергнуться воздействию или осознающая себя подвергнутой воздействию рисков. Лица, принимающие решения, также могут быть заинтересованной стороной. Для целей данного руководства важнейшими заинтересованными сторонами являются: пациент, работник здравоохранения, контролирующий орган и промышленность.

Заключение о риске

Сравнение приблизительно оцененного риска с заданными критериями риска с использованием количественной или качественной шкалы для определения значимости риска.

Идентификация риска

Систематическое использование информации для определения потенциальных источников вреда, относящихся к рассматриваемому риску или описанию проблемы.

Информирование о риске

Обмен или передача информации о риске и управлении рисками между лицом, принимающим решение, и другими заинтересованными сторонами.

Качество

Степень, в которой набор неотъемлемых свойств продукта, системы или процесса удовлетворяет требованиям (определения термина «качество» применительно к лекарственным субстанциям и препаратам - см. документ ICH Q6A).

Контроль риска

Действия по реализации решения по управлению рисками (Руководство ИСО/МЭК 73).

Лицо (лица), принимающее решения

Лицо (лица), компетентное и наделенное полномочиями принимать соответствующие и своевременные решения по управлению рисками для качества.

Опасность

Потенциальный источник вреда (Руководство ИСО/МЭК** 51)

Оценка рисков

Систематический процесс организации информации для поддержки принятия решения в отношении риска в рамках процесса управления рисками. Состоит из идентификации опасностей, анализа и заключения о рисках, связанных с воздействием этих опасностей.

Пересмотр рисков

Пересмотр или мониторинг результатов процесса управления рисками с учетом (там, где это применимо) новых знаний и опыта в отношении рисков.

Принятие риска

Решение принять риск (Руководство ИСО/МЭК 73).

Риск

Комбинация вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда (Руководство ИСО/МЭК 51).

Система качества

Совокупность всех аспектов системы, реализующей политику качества и обеспечивающей достижение целей в области качества.

Снижение риска

Действия, принятые для снижения вероятности наступления вреда и тяжести этого вреда.

Тенденция

Статистический термин, относящийся к направлению или скорости изменения переменных параметров.

Требования

Заявленные или подразумеваемые нужды и ожидания пациентов или тех, кто их заменяет (например, специалистов здравоохранения, сотрудников уполномоченных регуляторных органов, законодателей). В этом документе термин «требования» касается не только нормативных, законодательных или регуляторных требований, но также упомянутых нужд и ожиданий.

Тяжесть

Мера возможных последствий опасности.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Управление рисками

Систематическое применение политики управления качеством, процедур и методов для решения задач по оценке и контролю рисков, обмену информацией о рисках и пересмотру рисков.

Управление рисками для качества

Систематический процесс оценки, контроля, обмена информацией и пересмотра рисков для качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла.

**** Примечание:** МЭК - Международная электротехническая комиссия (аналог ИСО в отношении электроприборов).

Приложение I: Методы и инструменты управления рисками

Целью этого приложения является представление общего обзора и ссылок на некоторые первичные инструменты, которые могут быть использованы в управлении рисками для качества промышленностью и уполномоченными регуляторными органами. Ссылки включены в качестве помощи для получения более полных знаний и деталей об отдельных инструментах. Это не исчерпывающий список. Важно отметить, что нет одного инструмента или набора инструментов применимого к любой ситуации, в которых используется процедура управления рисками для качества.

I.1 Базовые методы, облегчающие управление рисками

Ниже перечислены некоторые из простых методов, обычно используемых для структурирования управления рисками путем организации данных и упрощения принятия решения:

- Сетевые графики
- Контрольные листы
- Карты процесса
- Диаграммы причин и следствий (называемые также диаграммами Ишикава (Ishikawa diagram) или диаграммами рыбьего скелета)

I.2 Анализ видов и последствий отказов (FMEA)

FMEA (см. МЭК 60812) позволяет оценивать виды потенциальных отказов процессов и их вероятное влияние на результаты и/или важнейшие свойства продукта. После установления вида отказа можно использовать снижение риска для устранения, снижения или контроля потенциальных отказов. FMEA основан на понимании продукта и процесса. FMEA методически разбивает анализ сложных процессов на управляемые шаги. Это мощный инструмент для обобщения важных механизмов отказа, факторов, вызывающих эти отказы, и возможных последствий этих отказов.

Возможная сфера применения

FMEA используется для определения относительной важности рисков и мониторинга эффективности действий по контролю рисков.

FMEA может применяться к оборудованию и производственным участкам, использоваться для анализа технологических операций и их влияния на продукт или процесс. Этот инструмент идентифицирует элементы/операции внутри системы, которые делают ее

уязвимой. Результат FMEA может использоваться в качестве основы для планирования или дальнейшего анализа, либо для решений о выделении ресурсов.

I.3 Анализ видов, последствий и критичности отказов (FMECA)

FMEA может быть расширен и включать исследования степени тяжести последствий, вероятности их возникновения и возможности быть обнаруженными. В этом случае он превращается в Анализ видов, последствий и критичности отказов (FMECA; см. МЭК 60812 или ГОСТ 27.310-95). Для проведения такого анализа необходимо утвердить спецификации на продукт или процесс. FMECA может выявить те места, где введение дополнительных превентивных действий может минимизировать риски.

Возможная сфера применения

В фармацевтической промышленности FMECA следует использовать, главным образом, в отношении отказов и рисков, связанных с процессом производства. Однако применение этого метода не ограничено данной сферой. Результатом FMECA является относительная «бальная оценка» риска для каждого вида отказа, которая используется для ранжирования этих видов на основе относительного риска.

I.4 Анализ дерева ошибок (FTA)

Метод FTA (см. МЭК 61025) представляет собой подход, который допускает отказ в функциональности продукта или процесса. Этот метод оценивает систему (или подсистему) отказов одну за другой, но может объединять множественные причины ошибок, выявляя цепочки причин. Результаты представляются графически в виде дерева видов ошибок. На каждом уровне дерева описаны комбинации видов ошибок при помощи логических операторов (и, или, и т.д.). FTA опирается на понимание процесса экспертами для выявления причинных факторов.

Возможная сфера применения

Метод может использоваться для выяснения глубинных причин отказов. FTA может применяться при расследовании претензий или отклонений для полного понимания их первопричины и гарантии того, что запланированные улучшения полностью разрешат проблему и не повлекут за собой других проблем (т.е. решение одной проблемы не вызовет появления разных других). Анализ дерева ошибок - эффективный метод для оценки влияния многих факторов на конкретную проблему. Результат FTA включает в себя визуальное представление видов отказов. Он применяется как для оценки риска, так и при разработке программ мониторинга.

I.5 Анализ опасности и критические контрольные точки (НАССР)

НАССР - систематический, превентивный, профилактический метод для обеспечения качества продукции, надежности и безопасности (см. серию технических докладов ВОЗ, № 908, 2003 Приложение 7). Это структурированный подход, применяющий технический и научные принципы для анализа, оценки, предупреждения и контроля риска или его неблагоприятных последствий, касающихся концепции, разработки, производства и применения продуктов. НАССР состоит из следующих семи шагов:

(1) Проведение анализа опасности и определение превентивных мер для каждого этапа процесса;

- (2) Определение критических контрольных точек;
- (3) Определение критических пределов;
- (4) Создание системы мониторинга критических контрольных точек;
- (5) Определение корректирующих действий, которые необходимо выполнить, если мониторинг показывает, что критические контрольные точки не находятся в состоянии контроля;
- (6) Создание системы верификации того, что система НАССР работает эффективно;
- (7) Создание системы хранения документации.

Возможная сфера применения

НАССР может использоваться для идентификации и управления рисками, связанными с физическими, химическими или биологическими опасностями (включая микробиологическое загрязнение). НАССР наиболее полезен в случаях, когда понимание продукта и процесса достаточно полно для идентификации критических контрольных точек. Результат анализа НАССР является инструментом управления рисками, упрощающим мониторинг критических точек не только в процессе производства, но также и в других фазах жизненного цикла.

I.6 Анализ опасностей и пригодности к эксплуатации (HAZOP)

HAZOP (см. МЭК 61882) основывается на теории, которая предполагает, что случаи риска вызваны отступлением от проекта или намеченных действий. Это методика систематического «мозгового штурма» для выявления опасности с использованием так называемых «ключевых слов». «Ключевые слова» (например, «нет», «более», «отличные от», «часть» чего - либо, и т.д.) применяются для значимых параметров (например, загрязнение, температура) и помогают идентифицировать потенциальные отступления от нормального использования или планов, заложенных в проект. Часто используется работа команды лиц, обладающих знаниями относительно проекта процесса или продукта и его применения.

Возможная сфера применения

HAZOP может применяться для процессов производства, включая контрактное производство и разработку технологических процессов, а также для поставщиков исходных компонентов, для оборудования и технических средств для активных фармацевтических АФИ и лекарственных препаратов. Этот метод также используется, главным образом, в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процессов. Аналогично НАССР, результат анализа HAZOP представляет собой перечень критических действий для управления рисками. Это способствует регулярному мониторингу критических точек в процессе производства.

I.7 Предварительный анализ опасности (РНА)

РНА представляет собой метод анализа, основанный на применении предшествующего опыта или знаний об опасности отказа для выявления возможных опасностей в будущем, опасных ситуаций и событий, способных причинить вред, а также для оценки возможности их возникновения для данной работы, производственного участка, продукта или системы. Метод включает: 1) определение вероятности возникновения ситуации риска, 2) количественную оценку степени возможного вредного воздействия на

здоровье, 3) относительное ранжирование опасности с использованием комбинации факторов «тяжесть» и «вероятность», и 4) определение возможных мер для исправления ситуации.

Возможная сфера применения

РНА используется для анализа существующих систем или для ранжирования опасностей в ситуациях, когда нет возможности применить более совершенные процедуры. Он может использоваться для продуктов, процессов, проектов предприятий, а также для оценки типов опасности для общего вида продукции, класса продуктов и, наконец, для конкретного продукта. РНА чаще всего используется на ранней стадии разработки проекта, когда еще мало информации по деталям проекта или операционным процедурам; таким образом, он часто становится предшественником для последующих исследований. Обычно выявленные в РНА риски далее оцениваются другими инструментами управления рисками, указанными в данном разделе.

I.8 Ранжирование и фильтрация рисков

Ранжирование и фильтрация рисков - инструмент для сравнения и ранжирования рисков. Ранжирование рисков сложных систем обычно требует оценки большого количества различных количественных и качественных факторов для каждого риска. Этот инструмент разбивает основной рассматриваемый риск на множество компонентов, необходимых для понимания факторов, связанных с риском. Эти факторы объединяются в единую относительную балльную оценку риска, которая используется для ранжирования рисков. «Фильтры», в форме показателей «веса» или границ уровней рисков могут использоваться для установления шкалы или применения ранжирования рисков для целей управления или политики.

Возможная сфера применения

Ранжирование и фильтрация рисков используется при определении приоритетов для инспекции/аудита производственных участков уполномоченными регуляторными органами или промышленностью. Методы ранжирования рисков особенно полезны в ситуациях, когда наборы рисков и последствий, которыми необходимо управлять, различаются и сложны для сравнения при использовании одного инструмента. Ранжирование рисков полезно, когда руководству требуется оценка рисков как на качественной, так и на количественной основе внутри одной организационной системы.

I.9. Поддерживающие статистические инструменты

Статистические инструменты могут поддержать и упростить управление рисками для качества. Они могут содействовать эффективной оценке данных, определению значимости набора данных и облегчить принятие более надежных решений. Ниже перечислены некоторые наиболее важные статистические инструменты, обычно используемые в фармацевтическом производстве:

- Контрольные карты, например:
 - карты приемочного контроля (см. ИСО 7966);
 - контрольные карты со средним арифметическим значением и предупредительными пределами (см. ИСО 7873);

- карты накопленной суммы (см. ИСО 7871);
- контрольные карты Шухарта (см. ИСО 8258);=
- взвешенное скользящее среднее значение.
- Планирование эксперимента (DOE);
- Гистограммы;
- Диаграммы Парето;
- Анализ возможностей процесса.

Приложение II: Потенциальные возможности применения управления рисками для качества

Данное приложение определяет возможности использования принципов и инструментов управления рисками для качества производителями и уполномоченными регуляторными органами. Однако выбор определенного инструмента управления рисками полностью зависит от специфических фактов и обстоятельств.

Данные примеры приведены в качестве иллюстраций и могут лишь предлагать возможное использование управления рисками для качества. Данное приложение не направлено на то, чтобы создать новые ожидания помимо существующих регуляторных требований.

II.1 Управление рисками для качества как часть интегрированного управления качеством

Документация

Для обзора сложившихся интерпретаций регуляторных требований и ожиданий.

Для определения необходимости и/или для разработки содержания СОП, руководств и т.п.

Образование и обучение

Для определения пригодности начального и/или периодического обучения на основе образования, опыта работы и навыков персонала, а также периодических оценок предыдущего обучения (например, его эффективности).

Для выявления уровня обучения, опыта работы, квалификации и физических возможностей персонала, позволяющих выполнять операции надежно и без вредного воздействия на качество продукта.

Дефекты качества

Для предоставления основы для выявления, оценки и информирования о возможном воздействии на качество подозреваемого дефекта качества, претензии, тенденции, отклонения, результата с отклонением от спецификации и др.

Для облегчения информирования о рисках и определения необходимого действия в отношении значительных дефектов продукта, совместно с уполномоченными регуляторными органами (например, отзыв).

Проведение аудитов / инспектирование

Для определения частоты и объема аудитов, как внешних, так и внутренних, учитывая такие факторы, как:

- Существующие законодательные требования

D'ZSTANDART AGENTLIGI 216
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT NAZORATINI
 MUVOFIQLASHTIRISH
 BUSHQARMASI

- Общее состояние соответствия требованиям и история компании или участка
- Надежность деятельности компании по управлению рисками для качества
- Сложность производственного участка
- Сложность технологического процесса
- Сложность продукта и его терапевтическая значимость
- Количество и значимость дефектов качества (например, отзыв)
- Результаты предыдущих аудитов/инспекций;
- Важные изменения, касающиеся зданий, оборудования, процессов, ключевого
- Персонала
- Опыт в производстве препарата (например, частота, объем, количество серий)
- Результаты анализов в государственных контрольных лабораториях.

Периодический обзор

Для выбора, оценки и интерпретации результатов анализа тенденций данных в рамках обзора качества продукта.

Для интерпретации данных мониторинга (например, в поддержку оценки необходимости ревалидации или изменения методики отбора образцов).

Управление изменениями /контроль изменений

Для управления изменениями на основе знаний и информации, накопленных в процессе фармацевтической разработки и в ходе производства.

Для оценки воздействия изменений на доступность готового продукта.

Для оценки воздействия на качество продукта изменений в производственных помещениях, оборудовании, материалах, технологическом процессе или при технических перемещениях.

Для определения необходимых мероприятий, предшествующих выполнению изменения, например дополнительные испытания, (ре)квалификация, (ре)валидация, согласование с уполномоченными регуляторными органами.

Непрерывное улучшение

Для облегчения непрерывного улучшения процессов на протяжении жизненного цикла продукта.

II.2 Управление рисками для качества как часть регуляторных операций

Действия по инспектированию и рассмотрению заявок на регистрацию

Для содействия в распределении ресурсов, включая, например, планирование, частоту и интенсивность инспекций (см. раздел «Проведение аудитов» в Приложении II.1).

Для оценки значимости, например, дефектов качества, потенциальных отзывов и результатов инспектирования.

Для определения уместности и типа постинспекционного регуляторного контроля.

Для оценки информации, представленной на рассмотрение производителями, включая информацию по фармацевтической разработке.

Для оценки воздействия предлагаемых изменений на условия регистрации.

Для идентификации рисков, информация о которых должна передаваться инспекторам и экспертам, рассматривающим регистрационные досье, для улучшения

понимания способов контроля риска (например, выпуск по параметрам, технология анализа процессов (РАТ)).

II.3 Управление рисками для качества как часть фармацевтической разработки

Для проектирования продукта высокого качества и соответствующего технологического процесса, с тем чтобы последовательно обеспечивать запланированную эффективность продукта (см. ICH Q8).

Для расширения знаний о действии продукта в широком диапазоне свойств материалов (например, гранулометрический состав, содержание влаги, характеристики сыпучести), модификаций процесса и параметров процесса.

Для оценки критических свойств сырья, растворителей, исходных материалов для активных фармацевтических субстанций (АФС), АФС, вспомогательных веществ или упаковочных материалов.

Для составления соответствующих спецификаций, определения критических параметров процесса и установления элементов контроля производства (например, используя информацию, полученную в процессе фармацевтической разработки, касающейся клинического значения показателей качества и возможности их контроля во время производства).

Для снижения вариабельности показателей качества:

- снижения числа дефектов продукта и материала;
- снижения числа производственных дефектов.

Для оценки необходимости дополнительных исследований (например, биоэквивалентности, стабильности), относящихся к масштабированию и переносу технологии.

Для использования концепции «пространство разработки» (см. ICH Q8).

II.4 Управление рисками для качества для участков, систем и оборудования

Проектирование участков / оборудования

Для определения соответствующих зон при проектировании зданий и участков, например:

- потоки материалов и персонала;
- минимизация загрязнения;
- меры борьбы с паразитами/вредителями;
- предотвращение перепутывания;
- открытое или закрытое оборудование;
- чистые помещения или изоляторная технология;
- выделенные или отдельные участки и оборудование.

Для определения подходящих материалов для оборудования и тары, находящихся в контакте с продуктом (например, выбор класса нержавеющей стали, прокладок, смазочных веществ).

Для проектирования необходимых инженерных систем (например, пар, газы, энергоснабжение, сжатый воздух, отопление, вентиляция и кондиционирование, вода).

Для выбора необходимой программы технического обслуживания оборудования (например, перечень требуемых запасных частей).

Вопросы гигиены на производстве

Для защиты продукции от вредного воздействия окружающей среды, включая химическое, микробиологическое и физическое воздействие (например, определение необходимой технологической одежды и переодевания, вопросы гигиены).

Для защиты окружающей среды (например, персонал, возможность перекрестного загрязнения) от возможного вредного воздействия производимого продукта.

Квалификация зданий, оборудования, систем

Для определения объема квалификации помещений, зданий, производственного оборудования и/или лабораторных приборов, включая необходимые методы калибровки.

Очистка оборудования и контроль окружающей среды

Для дифференциации действий и решений, основанных на использовании по назначению (например, много- или одноцелевое использование, серийное/непрерывное производство).

Для определения критериев приемлемости при валидации очистки.

Калибровка /профилактическое обслуживание

Для установления необходимых графиков калибровки и профилактического обслуживания.

Компьютеризированные системы и оборудование с программным управлением

Для выбора модели устройств и программного обеспечения (например, модульные, структурные, отказоустойчивые).

Для определения объема валидации, например:

- идентификация критических параметров эксплуатации;
- выбор требований и конструкции систем;
- проверка кодов;
- объем и методы тестирования;
- надежность электронных записей и подписей.

II. 5 Управление рисками для качества как часть управления материалами***Оценка поставщиков и производителей по контракту***

Для обеспечения всесторонней оценки поставщиков и производителей по контракту (например, аудиты, соглашения по качеству с поставщиками).

Исходные материалы

Для оценки различий и возможных рисков для качества, связанных с вариабельностью исходных материалов (например, срок хранения, путь синтеза).

Использование материалов

Для определения пригодности использования материалов, находящихся в карантине (например, для дальнейшей внутренней обработки).

Для определения возможности переработки, переделки, использования возвращенных товаров.

Условия хранения, логистики и реализации

Для оценки соответствия мероприятий по обеспечению поддержания соответствующих условий хранения и транспортировки (например, температура, влажность, вид транспортной упаковки).

Для определения влияния на качество продукта несоблюдения условий хранения и транспортировки (например, поддержание Холодовой цепи) совместно с другими руководствами ИСН.

Для поддержания инфраструктуры (например, мероприятия по обеспечению требуемых условий отправки, внутреннего хранения, обращения с опасными материалами и контролируемыми веществами, таможенная очистка).

Для предоставления информации по обеспечению доступности фармацевтических препаратов (например, ранжирование рисков в цепи поставки).

II.6 Управление рисками для качества как часть производства***Валидация***

Для определения объема работ по верификации, квалификации и валидации (например, аналитические методики, процессы, оборудование, методы очистки).

Для определения объема последующих действий (например, отбор образцов, мониторинг и ревалидация).

Для установления различий между критическими и некритическими этапами процесса с целью облегчения разработки плана валидационных исследований.

Отбор образцов и тестирование во внутрипроизводственном контроле

Для оценки частоты и объема внутрипроизводственного контроля (например, для обоснования снижения уровня тестирования в условиях надежного контроля).

Для оценки и обоснования использования технологии анализа процессов (PAT) в сочетании с выпуском по параметром и выпуском в режиме реального времени.

Планирование производства

Для определения необходимого планирования производства (например, последовательность проведения технологических процессов как выделенных, кампаниями и сопутствующих).

II.7 Управление рисками для качества как часть лабораторного контроля и исследования стабильности***Результаты с отклонениями от спецификации***

Для определения потенциальной причины и корректирующих действий в ходе расследования результатов с отклонениями от спецификации.

Срок повторного контроля или срок годности

Для оценки адекватности условий хранения и порядка тестирования промежуточных продуктов, вспомогательных веществ и исходных материалов.

II.8 Управление рисками для качества как часть упаковки и маркировки

Дизайн упаковки

Для проектирования вторичной упаковки с целью защиты первично упакованного продукта (например, для обеспечения подлинности продукта, четкости маркировки).

Выбор упаковочно-укупорочной системы

Для определения критических параметров упаковочно-укупорочной системы.

Контроль маркировки

Для разработки процедур контроля этикеток, основанных на учете возможного перепутывания, включая разные этикетки для продукта, различные варианты одной этикетки.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATI
MUVOFIQLASHIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 19
(обязательное)

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (АФИ)

1 Принципы

Способы производства лекарственных веществ и ГЛС фундаментально отличаются друг от друга, поэтому строгое соблюдение правил надлежащей производственной практики, настоящего стандарта, не всегда может быть осуществимо. В приложении 19 изложены в общих чертах только те правила, которые предприятиям-производителям следует соблюдать, чтобы управление производством действующих веществ и применяемые при производстве методы, средства и все виды контроля обеспечивали соответствующее качество и чистоту АФИ, которые требуются при их использовании в производстве ГЛС.

2 Общие требования

2.1 При производстве лекарственных веществ «ангро», а также вспомогательных веществ должен осуществляться всесторонний контроль, без которого невозможно обеспечение высокого качества. Случайные (бессистемные) операции не допустимы при производстве АФИ, которые предназначены для использования в составе продукции для предотвращения беременности, профилактики, диагностики и лечения заболеваний или для изменения состояния и функций организма, поскольку от этой продукции может зависеть спасение жизни, восстановление или поддержание здоровья людей.

2.2 Правила производства действующих веществ изложены ниже. Их строгое соблюдение в комплексе с различными контрольными испытаниями, проводимыми от начала до конца производственного процесса, должно способствовать идентичности (однородности) различных серий лекарственных веществ и достижению их высокого качества.

2.3 Ответственность за качество продукции (лекарственных веществ) должно нести предприятие-производитель, которое обязано строго соблюдать способы производства и методы контроля во избежание нарушений и выпуска некачественной продукции. Предприятие должно осуществлять производство в полном соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP), начиная со стадии (операции), на которой использование исходного сырья и/или параметры технологического процесса делают ее критической для качества лекарственных веществ. Эта стадия (операция) должна быть определена для каждого конкретного случая и согласована предприятием-производителем с уполномоченным государственным органом в установленном порядке.

2.4 Правила GMP, описанные в приложении 19, при необходимости, могут быть адаптированы к конкретным производствам с учетом их особенностей при условии соответствия качества производимых лекарственных веществ требованиям нормативной документации (спецификаций). Правила GMP, касающиеся производства лекарственных

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA 222
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

веществ, должны распространяться на производственные процессы, обязательно включающие стадии упаковки и маркировки.

2.5 При совместном производстве лекарственного вещества несколькими предприятиями (включая стадии упаковки и маркировки) готовая продукция, которая была упакована и маркирована на одном предприятии, может быть переупакована и/или перемаркирована для иного назначения на другом предприятии. Эта часть технологического процесса должна осуществляться в соответствии с правилами GMP

2.6 Правила, изложенные в приложении 19, должны распространяться на производство лекарственных веществ для выпуска ГЛС.

3 Требование к персоналу

3.1 Каждое предприятие должно иметь персонал, обладающий необходимой квалификацией и компетенцией для производства и контроля качества лекарственных веществ. Требуется наличие необходимого штата сотрудников с соответствующим образованием, техническими знаниями и практическим опытом касательно выполняемой ими работы.

3.2 Предприятие должно иметь организационную структуру, представленную в виде схемы. Необходимо, чтобы сферы ответственности каждого сотрудника были отражены в должностных инструкциях. Персонал следует расставлять так, чтобы в процессе производства, с одной стороны, обязанности и полномочия отдельных сотрудников не перекрывались, а, с другой стороны, не оказывалось рабочих мест, обслуживание которых документально не предусмотрено. Сферы ответственности любого сотрудника не должны быть чрезмерными, чтобы избежать ненадлежащего выполнения им своих обязанностей и возникающего при этом риска потери качества.

3.3 Весь персонал должен быть обучен надлежащим образом, чтобы успешно выполнять стоящие перед ним задачи в соответствии с возложенными обязанностями.

3.4 На предприятии должны быть приняты меры, гарантирующие, что ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или ранами на открытых частях тела не будет допущен к работе ни на одной стадии производства, где возможен непосредственный контакт с лекарственными веществами.

4 Требования к помещениям

4.1 Помещения, включая зоны с открытыми резервуарами, должны иметь соответствующую конструкцию. Необходимо, чтобы помещения обеспечивали подходящую окружающую среду для производственных операций, были к ним адекватно приспособлены, а также имели достаточные габаритные размеры, соответствующие своему назначению. Конструкция помещений не должна способствовать возникновению условий для смешивания или контаминации лекарственных веществ. Их планировка должна обеспечивать последовательный ход производственного процесса.

4.2 Особые производства, например, стерильной продукции и АФИ определенных антибиотиков, гормонов и цитостатиков, должны быть обеспечены отдельными специально

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZOR TINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO'RM SI

спроектированными закрытыми помещениями с полностью изолированными системами обработки воздуха.

4.3 Для обеспечения гигиены труда следует иметь соответствующие вспомогательные помещения, в которых должны быть предусмотрены все необходимые условия для смены одежды, мытья, туалета, курения, приема пищи и напитков.

5 Требования к оборудованию

5.1 Производственное оборудование необходимо проектировать, конструировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы соблюдались следующие условия:

- а) оборудование соответствовало своему назначению;
- б) была обеспечена возможность для проведения тщательной очистки оборудования и уборки помещений;
- в) был сведен к минимуму или устранен риск контаминации продукции и емкостей (реакторов, сборников и др.) в процессе производства;
- г) была обеспечена эффективность и надежность проведения всех стадий и операций технологического процесса, прошедших валидацию.

5.2 Технологическое оборудование и оборудование для испытаний должно быть чистым и, при необходимости, стерильным. Его следует идентифицировать, эксплуатировать и обслуживать в соответствии со специальными производственными инструкциями. Перед началом производства другого вида продукции используемое многоцелевое оборудование должно быть тщательно очищено, а чистота его проконтролирована. Эти работы необходимо протоколировать.

5.3 При необходимости, следует проверять пригодность технологического и испытательного оборудования для ведения процессов, предусматривающих использование этого оборудования.

5.4 Где необходимо, должны быть системы надзора за технологическим процессом. Следует проводить регулярную калибровку и периодическую поверку измерительного, регистрирующего и контрольного оборудования соответствующими методами. Эти работы необходимо протоколировать

5.5 Неисправное оборудование следует сразу же маркировать как дефектное. После этого оно должно быть отремонтировано или удалено из производственного помещения. Техническое обслуживание и ремонт оборудования требуется протоколировать.

6 Требования к производственной санитарии

6.1 Необходимо иметь стандартные операционные процедуры по производственной санитарии. Они должны включать в себя прошедшие валидацию методики уборки помещений и очистки оборудования, требования к качеству воды, инструкции по производственной санитарии, инструкции, касающиеся охраны здоровья, личной гигиены и одежды персонала, а также способов удаления отходов и неиспользованных остатков. Такие стандартные операционные процедуры следует разрабатывать как самостоятельные нормативные документы, на которые необходимо приводить ссылки в технологических

O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

регламентах. Если нормативный документ по производственной санитарии специфичен для конкретного производства, то его следует составлять на основании технологического регламента.

6.2 Работы, связанные с соблюдением санитарных норм и правил, должны регулярно выполняться. Порядку проведения этих работ следует уделять особое внимание во время инструктажа и переподготовки персонала.

6.3 Персонал должен использовать технологическую одежду и средства индивидуальной защиты в соответствии с характером выполняемых работ.

6.4 В производственных помещениях не допускается есть, курить и нарушать правила гигиены.

7 Требования к документации

7.1 Требования к технологическим регламентам и производственным инструкциям

7.1.1 Производство лекарственных веществ должно осуществляться на основании технологических регламентов и производственных инструкций. Для предприятий химической или другой промышленности при производстве какого-либо одного лекарственного вещества допускается наличие двух регламентов, соответствующих требованиям отраслевых нормативных документов, принятых в медицинской промышленности. При этом, начиная со стадии (операции) технологического процесса, указанной в п. 7.1.2 регламент обязательно должен соответствовать требованиям, установленным для продукции медицинской промышленности. На промежуточную продукцию, переданную на стадию, указанную в п. 7.1.2 должна иметься спецификация (например, НД), которую необходимо согласовать в установленном порядке вместе с технологическим регламентом на производство лекарственного вещества. Технологический регламент должен быть разработан на производство серии лекарственного вещества определенного размера.

7.1.2 Производственный процесс должен также регламентироваться производственными инструкциями и стандартными операционными процедурами, охватывающими все стадии и операции технологического процесса, хранения и контроля качества продукции, а также другие аспекты производства. Если производственная инструкция (стандартная операционная процедура) специфична для технологического процесса получения только одного лекарственного вещества, то она составляется на основании технологического регламента; если изложенные в ней вспомогательные работы касаются производства нескольких АФИ, то производственная инструкция (стандартная операционная процедура) разрабатывается как отдельный документ, на который делается ссылка в технологическом регламенте. При необходимости, а также периодически в соответствии с графиком технологические регламенты и производственные инструкции (стандартные операционные процедуры) должны приводиться в соответствие с достигнутым уровнем техники и пересматриваться в установленном порядке. Документы, имеющие статус стандарта предприятия, должны пересматриваться не реже 1 раза в год.

7.1.3 Должны быть назначены компетентные лица, имеющие опыт работы на производстве и в ОКК, которые несут ответственность за оформление и распределение на предприятии производственных инструкций, стандартных операционных процедур и технологических регламентов. Эти документы должны быть в установленном порядке подписаны разработчиками, датированы, согласованы и утверждены уполномоченными лицами.

7.1.4 Регламенты с истекшим сроком действия должны быть изъяты из производства и помещены в архив, чтобы, при необходимости, можно было провести сравнение. При изготовлении копий технологических регламентов, производственных инструкций и стандартных операционных процедур требуется исключить любую возможность внесения ошибок, связанных с копированием.

7.1.5 При определенных обстоятельствах, например, при постановке на производство нового лекарственного вещества, после выпуска первых промышленных серий и обработки полученных данных может возникнуть необходимость разработки изменений к технологическим регламентам, которые должны быть согласованы и утверждены в установленном порядке. Технологический регламент с учетом этих изменений следует переработать и заменить новым документом в соответствии с графиком пересмотра нормативной документации.

7.2 Требования к нормативным документам

7.2.1 На лекарственные вещества, которые производятся предприятиями Республики Узбекистан, должны иметься нормативные документации (ВФС, ФС, ФСП и др.), утвержденные в установленном порядке.

7.2.2 Если на одну и ту же субстанцию имеются нормативные документы, относящиеся к разным категориям (например, ВФС и СО, ФС и ГОСТ), то предприятие-производитель обязано при поставке АФИ для производства готовых лекарственных средств выдавать аналитический паспорт (сертификат качества) в соответствии с требованиями ВФС или ФС.

7.2.3 Для вспомогательных веществ, которые поставляются для производства готовых лекарственных средств и не имеют утвержденных ВФС или ФС, разрешается поставка по ГОСТ или ТУ.

7.3 Требования к протоколам серий

7.3.1 Протокол серии необходимо составлять во время производства каждой серии промежуточной продукции и готовой продукции (лекарственных веществ). Он должен основываться на соответствующих разделах действующего(их) регламента(ов), производственных инструкциях и стандартных операционных процедурах, а также содержать следующие сведения:

а) название продукции в соответствии с нормативной документацией, международное непатентованное название (при необходимости), номер и название стадии, на которой получена продукция (в случае промежуточной продукции), количество продукции в полученной серии и номер серии;

б) даты и время начала проведения основных технологических стадий и завершения производства;

в) подробные сведения о технологическом процессе, включая ссылки на основное используемое оборудование и выходы промежуточной и/или готовой продукции;

г) номер серии и/или номер аналитического паспорта серии каждого вида исходного сырья, а также фактически взятое его количество;

д) протоколы проведения контроля в процессе производства и полученные результаты;

е) подробные сведения о каждом отклонении от регламентных норм при производстве и любом отступлении от технологического регламента с указанием фамилии и условной подписью лица, выдавшего разрешение на это отступление (любое отклонение или отступление от предусмотренных норм должно быть расследовано касательно его причин и влияния на качество продукции);

ж) перечень всей регенерированной продукции и описание примененных при этом способов регенерации;

з) фамилии лиц, выполнявших работы на различных стадиях технологического процесса, а также фамилии и условные подписи лиц, ответственных за каждую стадию технологического процесса (с указанием даты);

и) протоколы всех испытаний, относящиеся к данной серии продукции, или ссылка, позволяющая их найти в соответствующих регистрационных и лабораторных журналах;

к) решение о выпуске или отбраковке серии с указанием фамилии лица, принявшего это решение, его условной подписью и датой;

л) обзор всех протоколов, относящихся к производству и контролю качества.

7.3.2 Если при производстве серии лекарственного вещества выполнялись работы по контракту сторонними организациями (производился полупродукт или были проведены контрольные испытания), то это должно быть отражено в протоколе серии.

7.3.3 Информация может быть запротоколирована с помощью электронных систем обработки данных, фотографических или других надежных средств. Должны иметься производственные инструкции или стандартные операционные процедуры, содержащие детальное описание используемой системы, и точность протоколов должна быть проконтролирована. Если с документацией работают с помощью методов электронной обработки данных, только уполномоченные лица могут вводить данные в компьютер или модифицировать их; изменения и стирания должны протоколироваться; доступ к информации следует ограничивать паролем или другими способами. Составление и ввод критических данных необходимо подвергать независимому контролю. Протоколы серий, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания запасной копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или использования другого способа. Особенно важно, чтобы при хранении информация была легкодоступна.

7.4 Требования к хранению протоколов и контрольных образцов

7.4.1 Протоколы должны храниться таким образом, чтобы можно было быстро ретроспективно проследить всю деятельность, связанную с производством и контролем качества каждой серии лекарственного вещества.

7.4.2 Протоколы, контрольные образцы АФИ и, при необходимости, промежуточной продукции следует хранить, как минимум, 1 год после истечения срока годности лекарственного вещества или в течение специально установленного периода, если не указана дата истечения срока годности.

7.4.3 Протоколы реализации каждой серии АФИ следует хранить таким образом, чтобы, при необходимости, обеспечить оперативный отзыв продукции. Отзывы должны проводиться в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами.

8 Требования к производству

8.1 Требования к технологическому процессу

8.1.1 Производство любого лекарственного вещества должно осуществляться в соответствии с технологическим регламентом и производственными инструкциями.

8.1.2 Критические стадии и операции технологического процесса должны быть четко определены, а применяемые на них способы обработки и испытаний должны пройти валидацию.

8.1.3 Осуществлять технологический процесс и проводить за ним надзор должен только компетентный и квалифицированный персонал.

8.1.4 При ведении технологического процесса емкости, тара и основное оборудование должны быть идентифицированы и четко маркированы с указанием наименования продукции и номера серии.

8.1.5 При ведении технологического процесса следует каждый день (каждую смену) вести записи о всей деятельности в любом цехе и отделе в дополнение к документации, характеризующей серию продукции. При необходимости, эта информация должна быть оперативно предоставлена компетентным лицам для анализа производственной ситуации.

8.1.6 Смешивание серий промежуточной продукции или АФИ. Смешивание определяется как процесс объединения материалов в рамках одной и той же спецификации для получения однородной промежуточной продукции или АФИ. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной серии, полученной при кристаллизации) или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

8.1.7 Смешивание серий, не отвечающих требованиям спецификаций, с другими сериями с целью обеспечения соответствия спецификациям является недопустимым. Каждая серия, входящая в состав смеси, должна быть произведена по установленной технологии, индивидуально проконтролирована и должна соответствовать установленным спецификациям перед смешиванием.

Операции смешивания приемлемы, в частности, для:

Смешивания небольших серий для увеличения размера серии;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARM'SI

Смешивания остатков (т.е. относительно небольших количеств выделенного материала) серий одной и той же промежуточной продукции или одного и того же АФИ для получения единой серии.

8.1.8 Процессы смешивания следует надлежащим образом контролировать и документировать. Полученную в результате смешивания серию при необходимости следует подвергать контролю на соответствие установленным спецификациям.

Протокол серии процесса смешивания должен обеспечивать возможность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

8.1.9 В тех случаях, когда физические характеристики АФИ являются критическими (например, АФИ предназначена для получения твердых лекарственных форм или суспензий для орального применения), операции смешивания следует валидировать, чтобы продемонстрировать однородность объединенной серии. Валидация должна включать проведение испытаний критических характеристик (например, распределения частиц по размерам, насыпной плотности и плотности после усадки), на которые может оказать влияние процесс смешивания.

8.1.10 Если смешивание может оказать отрицательное воздействие на стабильность, следует провести испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

8.1.11 Дату истечения срока годности или дату проведения повторных испытаний серии, полученной в результате смешивания, следует определять на основании даты производства самых «старых» остатков или самой «старой» серии в смеси.

8.2 Требования к исходному сырью, промежуточной и готовой продукции

8.2.1 Все действия по отношению к исходному сырью: получение, хранение в карантине, отбор проб, идентификация, контрольные испытания на соответствие требованиям спецификаций, выдача разрешения на использование или отбраковка, а также его хранение, маркировка и отпуск из складских помещений, необходимо осуществлять в соответствии с производственными инструкциями и стандартными операционными процедурами.

8.2.2 Разрешается не испытывать некоторые виды исходного сырья на соответствие требованиям нормативной документации ввиду опасности (например, иятихлористый фосфор и диметилсульфат). Это разрешается только при наличии сертификата качества серии, выданного поставщиком, и при условии существования серьезных проблем, связанных с безопасностью, или других веских причин.

8.2.3 Промежуточная продукция, при необходимости, должна быть испытана в соответствии с нормативной документацией, четко промаркирована и идентифицирована; ее следует хранить в надлежащих условиях.

8.2.4 Каждая серия готовой продукции (лекарственных веществ) должна соответствовать всем требованиям, предусмотренным в нормативной документации на конкретную субстанцию (см. подраздел 8.2), касательно ее качества, чистоты (включая качественные и количественные испытания на остаточные растворители и другие примеси), идентичности, количественного содержания действующего вещества или активности и др.

8.2.5 При производстве стерильных лекарственных веществ следует руководствоваться правилами, изложенными в приложении 1 настоящих методических указаний, начиная с тех стадий (операций) технологического процесса, которые указаны в п. 2.3.

8.2.6 Производитель должен иметь производственные инструкции, в которых описан порядок обращения с бракованной продукцией (исходным сырьем, промежуточной продукцией, упаковочными материалами или лекарственными веществами). Бракованная продукция должна быть четко идентифицирована как таковая и храниться под контролем вплоть до уничтожения, переработки или возврата поставщику.

8.3 Требования к упаковке и маркировке

8.3.1 Упаковку требуется предусматривать в нормативной документации (ВФС, ФС или ФСП и др.) на АФИ. Упаковочные материалы не должны оказывать отрицательного влияния на лекарственные вещества и должны обеспечивать их надлежащую защиту от внешнего воздействия и потенциальной контаминации.

8.3.2 При выполнении всех операций по упаковке персоналу следует быть предельно внимательным во избежание любых ошибок. Рекомендуется, чтобы способы упаковки и маркировки предусматривали предупреждающие звуковые сигналы для обеспечения правильности упаковки и маркировки.

8.3.3 Упаковки с лекарственным веществом должны иметь четкую маркировку со следующей информацией:

- а) название продукции;
- б) градация (если она определена);
- в) номер серии;
- г) дата окончания срока годности;
- д) необходимые меры предосторожности;
- е) необходимые условия хранения;
- ж) наименование производителя и поставщика.

8.4 Требования к хранению АФИ

Лекарственные вещества следует хранить в соответствии с требованиями нормативной документации. Условия хранения должны быть установлены предприятием-производителем на основании результатов изучения их стабильности.

9 Требования к контролю качества

9.1 Каждое предприятие-производитель должно иметь независимую службу контроля качества, руководитель которой несет ответственность непосредственно перед руководством предприятия. Основные обязанности службы контроля качества следующие:

а) согласовывать нормативную документацию (ВФС, ФС, ФСП и регламенты) и утверждать стандартные операционные процедуры, связанные с отбором проб и испытаниями исходного сырья, промежуточной продукции, упаковочных материалов (при

D'ZSTANDART AGENTLIGI 230
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORITINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHO IM S

необходимости) и готовой продукции (лекарственных веществ), производственные инструкции по санитарии и гигиене, производственные инструкции по переработке или регенерации продукции, а также другие инструкции и методики, касающиеся качества продукции;

б) проводить испытания исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции (при необходимости) и готовой продукции (лекарственных веществ) и принимать решения об их статусе (браковать продукцию, выдавать разрешения на использование в производстве или на реализацию и т.д.);

в) проводить исследование стабильности лекарственных веществ;

г) нести ответственность за расследование рекламаций, касающихся качества реализованных лекарственных веществ.

9.2 Каждое предприятие-производитель должно иметь испытательную (контрольную) лабораторию, штат и оснащение которой позволяют проводить все требуемые испытания. Допускается, чтобы эти испытания выполнялись по контракту испытательными лабораториями, которые не входят в состав предприятия-производителя. Испытания должны проводиться в соответствии с методами, прошедшими валидацию и изложенными в стандартных операционных процедурах. Необходимо, чтобы используемые приборы подвергались регулярной калибровке и периодической поверке, а реактивы были соответствующего качества.

9.3 Если контрольные испытания выполнялись по контракту сторонними организациями, то это должно быть отражено в протоколах испытаний.

9.4 Должны иметься утвержденные программы и стандартные операционные процедуры по исследованию стабильности лекарственных веществ.

9.5 При изучении стабильности образцы лекарственных веществ следует хранить в подходящих упаковках, которые предусмотрены нормативной документацией и в которых продукция поставляется потребителю, или в упаковках, которые позволяют моделировать продукцию, поставляемую потребителю. В последнем случае упаковка должна быть изготовлена из тех же материалов и иметь идентичные типы укупорки. Хранить АФИ следует при комнатной или другой рекомендуемой температуре, а также в экстремальных условиях.

9.6 По результатам изучения стабильности в процессе хранения для лекарственных веществ должен быть установлен срок годности.

10 Рекламации и бракованная продукция

10.1 Мероприятия, предпринимаемые предприятием- производителем в отношении рекламаций, касающихся качества лекарственных веществ, и бракованной продукции, должны осуществляться в соответствии со стандартными операционными процедурами.

10.2 Все необходимые корректирующие действия следует предпринимать быстро, рекламации необходимо тщательно расследовать, а все факты протоколировать и регистрировать.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BUSHQARM SI

10.3 Предприятие должно иметь систему, позволяющую контролировать всю продукцию, качество которой может измениться вследствие ошибок, повторяющихся в процессе производства, или недостатков в системе качества, и, при необходимости, осуществлять отзыв реализованных лекарственных веществ

11 Требования к самоинспекции и аудиту качества

11.1 Для обеспечения строгого соблюдения правил НПП, надлежащего выполнения всех производственных процессов и требуемого контроля на предприятии следует назначить группу экспертов-аудиторов, которая должна проводить регулярные независимые инспекции продукции, всех производственных процессов и контрольных испытаний, а также осуществлять аудит качества. Такие эксперты должны быть независимы от инспектируемых объектов.

11.2 Самоинспекции и аудит качества должны протоколироваться.

Ў'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 20
(Рекомендательное)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА

1 Предисловие

В целях обеспечения выполнения требований Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, производители разрабатывают и внедряют эффективную фармацевтическую систему качества.

Настоящая глава содержит описание примерной модели фармацевтической системы качества, которая предназначена для полного жизненного цикла продукции, в том числе для фармацевтической разработки, на которую не распространяются требования Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (за исключением случаев, когда речь идет о производстве лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований). Настоящая глава носит рекомендательный характер. Применение настоящей главы будет способствовать инновациям, постоянному улучшению и усилению взаимосвязи между фармацевтической разработкой и производством.

2 Фармацевтическая система качества

Введение

2.1 Настоящая глава подготовлена с учетом Руководства Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10), которое описывает модель эффективной системы управления качеством для фармацевтической промышленности

2.2 В настоящей главе описана единая всесторонняя модель эффективной фармацевтической системы качества, которая основывается на концепции качества Международной организации по стандартизации (ИСО), включает соответствующие требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств и дополняет положения главы II настоящих Рекомендаций. Настоящая глава содержит описание примерной модели фармацевтической системы качества, которая может применяться на различных этапах жизненного цикла продукции.

2.3 Применение настоящей главы на протяжении жизненного цикла продукции будет способствовать инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

3 Область применения

3.1 Настоящая глава распространяется на системы, обеспечивающие фармацевтическую разработку и производство фармацевтических АФИ (ФС), а также лекарственных препаратов, включая биотехнологические и биологические лекарственные препараты, на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3.2 Положения настоящей главы рекомендуются применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукций и различной цели каждого этапа (пункты 132-148 настоящих Рекомендаций).

3.3 В контексте настоящей главы жизненный цикл продукции включает следующую производственную деятельность для новых и уже зарегистрированных лекарственных средств:

- а) фармацевтическая разработка, в том числе:
 - разработка фармацевтической АФИ;
 - разработка состава и упаковки, включая средство укупорки;
 - производство лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований;
 - разработка системы доставки (если это необходимо);
 - разработка технологического процесса и масштабирование;
 - разработка методик анализа;
- б) перенос технологии, в том числе:
 - перенос лекарственных средств из этапа разработки в этап производства;
 - перенос технологии производства зарегистрированных лекарственных средств внутри или между производственными или контролируемыми подразделениями;
- в) промышленное производство, в том числе:
 - приобретение и контроль исходного сырья и упаковочных материалов;
 - обеспечение помещениями для производства, системами обеспечения и оборудования;
 - технологический процесс (включая упаковку и маркировку);
 - контроль качества и обеспечение качества;
 - выдача разрешения на выпуск продукции;
 - хранение;
 - реализация (за исключением оптовой торговли);
- г) прекращение выпуска продукции, в том числе:
 - хранение документации;
 - хранение образцов;
 - продолжающаяся оценка продукции и составление отчетов.

4 Цели настоящей главы

4.1 Внедрение модели фармацевтической системы качества приводит к достижению следующих целей.

а) достижение реализации продукции, что включает в себя создание, внедрение и поддержание системы, которая обеспечивает производство продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, приобретателей, а также установленным требованиям;

б) установление и поддержание контролируемого состояния, что включает в себя разработку и использование эффективных системы мониторинга и контроля эффективности

процесса и качества продукции, обеспечивая таким образом гарантию постоянного соответствия и возможностей процессов. При организации систем мониторинга и контроля может быть полезным использование системы управления рисками для качества;

в) способствование постоянному улучшению, что включает в себя выявление и внедрение соответствующих методов улучшения качества продукции и процессов, снижения их нестабильности, ввод инновационных решений и улучшение фармацевтической системы качества, обеспечивая, таким образом, постоянное соблюдение требований в отношении качества. При выявлении приоритетных областей, требующих постоянного улучшения, может быть полезным использование системы управления рисками для качества.

5 Средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества

Управление знаниями и управление рисками для качества являются средствами, которые дают возможность производителям эффективно и успешно внедрить настоящую главу. Эти средства способствуют достижению целей, посредством обеспечения принятия решений, основанных на научных знаниях и знаниях о рисках по отношению к качеству продукции.

6 Управление знаниями

Знаниями о продукции и процессах рекомендуется управлять при фармацевтической разработке, на протяжении периода нахождения продукции на рынке и до прекращения ее производства. Например, деятельность по разработке лекарственных средств с использованием научных подходов обеспечивает знание продукции и понимание процессов. Управление знаниями является систематической деятельностью, которая заключается в приобретении, анализе, накоплении и распространении информации о продукции, технологических процессах, исходном сырье и упаковочных материалах. Источники информации включают в себя (но не ограничиваются ими) первичные знания (находящиеся в открытом доступе или документально оформленные для внутреннего пользования персоналом производителя), исследования в области фармацевтических разработок, деятельность по переносу технологий, исследования по валидации процессов на протяжении жизненного цикла продукции, опыт производства, инновации, постоянное улучшение и деятельность, направленную на управление изменениями.

7 Управление рисками для качества

Управление рисками для качества неотделимо от эффективной фармацевтической системы качества. Управление рисками для качества может являться инструментом для профилактического выявления, научной оценки и контроля потенциальных рисков для качества, что способствует постоянному повышению эффективности процесса и качества продукции на всех этапах жизненного цикла продукции. Глава II настоящих Рекомендаций содержит принципы и примеры инструментов по управлению рисками для качества, которые могут применяться к различным аспектам фармацевтического качества.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

8 Рекомендации по структуре и содержанию

8.1 Рекомендуется, чтобы цели, организация и документальное оформление фармацевтической системы качества были четко структурированы и понятны для облегчения общего понимания и последовательного применения.

8.2 Положения настоящей главы применяются с учетом особенностей и различной цели каждого этапа жизненного цикла продукции.

8.3 При разработке новой фармацевтической системы качества или при модификации существующей системы учитывается объем и сложность деятельности производителя. В структуру фармацевтической системы качества включаются соответствующие принципы управления рисками. Хотя некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться в целом к деятельности производителя, а иные – только к определенным производственным площадкам, эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно доказывается на уровне производственной площадки.

8.4 Фармацевтическая система качества включает соответствующие процессы, ресурсы и распределение обязанностей для обеспечения качества работ, выполняемых по договору, исполнителей и закупки исходного сырья и упаковочных материалов.

8.5 В рамках фармацевтической системы качества определяются обязанности руководящего персонала.

8.6 Фармацевтическая система качества включает следующие элементы: мониторинг эффективности процесса и качества продукции, корректирующие и предупреждающие действия, управление изменениями и проверки со стороны руководящего персонала, как описано в пунктах 19-24.3 настоящих Рекомендаций.

8.7 Основные показатели результативности выявляются и используются для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества в соответствии пунктами 25-28 настоящих Рекомендаций.

9 Руководство по качеству

Рекомендуется разрабатывать руководство по качеству или равноценный документ, описывающий фармацевтическую систему качества. Указанное описание включает в себя:

- а) политику в области качества (пункты 12.1-12.4 настоящих Рекомендаций);
- б) сферу применения фармацевтической системы качества;
- в) определение процессов в рамках фармацевтической системы качества, а также их последовательности, взаимосвязи и взаимозависимости. Карты процессов и схемы могут быть полезными инструментами для облегчения их описания в графическом виде;
- г) обязанности руководящего персонала в рамках фармацевтической системы качества (пункт 11 настоящих Рекомендаций).

O‘ZSTANDART AGENSI
 STANDARTLASHIRISH
 DAVLAT NIZMATI
 MUVOFOTLASHIRISH
 BOSHQ

10 Ответственность руководящего персонала

Важное значение имеет роль руководящего персонала в установлении и обеспечении выполнения обязанностей в отношении качества и эффективности фармацевтической системы качества на уровне организации в целом.

11 Обязанности руководящего персонала

При определении обязанностей руководящего персонала рекомендуется учитывать следующее:

а) руководство несет основную ответственность за обеспечение внедрения эффективной фармацевтической системы качества, нацеленной на достижение целей в отношении качества, определение обязанностей, ответственности и полномочий работника, доведение их до сведения персонала, а также их исполнение во всех подразделениях производителя;

б) руководящий персонал:

участвует в разработке, внедрении, мониторинге и поддержании эффективности фармацевтической системы качества;

демонстрирует осязаемую поддержку функционирования фармацевтической системы качества и гарантирует ее внедрение на всех уровнях организации;

обеспечивает наличие своевременных и эффективных средств связи и процедур распространения информации для доведения сведений о проблемах качества до руководящего персонала соответствующего уровня;

определяет персональные и коллективные функции, ответственность и полномочия, а также взаимосвязи всех структурных подразделений, имеющих отношение к фармацевтической системе качества. Гарантирует, что эти взаимосвязи доведены до сведения и поняты на всех уровнях организации. Обеспечивает наличие независимого подразделения, ответственного за качество, имеющего соответствующие полномочия, связанные с фармацевтической системой качества;

проводит проверки в отношении эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества;

поддерживает постоянное улучшение фармацевтической системы качества;

выделяет соответствующие ресурсы.

12 Политика в области качества

12.1 Руководством устанавливается политика в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности организации в отношении качества.

12.2 Политика в области качества включает цели выполнения установленных требований, а также способствует постоянному улучшению фармацевтической системы качества.

12.3 Политика в области качества доводится до сведения и понимается персоналом на всех уровнях организации.

12.4 Для обеспечения постоянной эффективности политику в области качества рекомендуется периодически пересматривать.

13 Планирование качества

13.1 Руководством обеспечивается определение и доведение до сведения сотрудников целей в отношении качества, необходимых для внедрения политики в области качества.

13.2 Цели в отношении качества поддерживаются на всех соответствующих уровнях организации.

13.3 Цели в отношении качества соответствуют стратегическим планам производителя и согласуются с политикой в области качества.

13.4 Руководящий персонал предоставляет соответствующие ресурсы и обеспечивает обучение персонала для достижения целей в отношении качества.

13.5 Рекомендуется устанавливать, контролировать, постоянно доводить до сведения персонала и выполнять показатели эффективности, которые служат мерой достижения целей в отношении качества в соответствии с пунктом 26 настоящих Рекомендаций.

14 Управление ресурсами

14.1 Руководящий персонал определяет и обеспечивает наличие достаточных ресурсов (персонала, финансовых средств, исходного сырья и упаковочных материалов, помещений и оборудования) для внедрения и поддержания фармацевтической системы качества и постоянного повышения ее эффективности.

14.2 Руководящий персонал обеспечивает надлежащее использование ресурсов таким образом, чтобы это соответствовало конкретной продукции, процессу или производственной площадке.

15 Внутренний обмен информацией

15.1 Руководящим персоналом обеспечивается установление и внедрение внутри организации соответствующих механизмов обмена информацией.

15.2 Процессы обмена информацией обеспечивают передачу соответствующей информации между всеми уровнями организации.

15.3 Процессы обмена информацией обеспечивают своевременную передачу информации по вопросам качества продукции и фармацевтической системы качества до руководящего персонала соответствующего уровня.

16 Проверка со стороны руководящего персонала

16.1 Руководство посредством проведения проверок осуществляет управление фармацевтической системой качества для постоянного обеспечения ее эффективности и соответствия установленным требованиям.

16.2 Руководящий персонал оценивает результаты периодических проверок эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества в соответствии с пунктами 19-27 настоящих Рекомендаций.

17 Управление деятельностью, передаваемой другой организации (аутсорсинг), и закупаемыми исходным сырьем и упаковочными материалами

Фармацевтическая система качества, включая описанные в этом разделе обязанности руководящего персонала, распространяется на контроль и проверку какой-либо деятельности, передаваемой другой организации, и качества закупаемого исходного сырья и упаковочных материалов. Со стороны производителя обеспечивается контроль деятельности, передаваемой другой организации, и контроль качества закупаемого исходного сырья и упаковочных материалов. Эти процессы объединяются с управлением рисками для качества и включают в себя:

а) проведение оценки (например, путем проведения аудитов, контроля исходного сырья и упаковочных материалов, проведения квалификации) исполнителей работ и услуг по договору и поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов. Такая оценка проводится до осуществления исполнителями передаваемой деятельности или до выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на предмет их соответствия требованиям для осуществления такой деятельности или поставки исходного сырья и упаковочных материалов с использованием установленной цепи поставок;

б) определение сфер ответственности и процессов передачи информации в отношении действий заинтересованных сторон по обеспечению качества (в отношении деятельности, передаваемой для выполнения другой организации рекомендуется включать в соглашение между заказчиком и исполнителем);

в) мониторинг и проверка деятельности исполнителя или качества исходного сырья и упаковочных материалов от поставщика, а также определение необходимости каких-либо улучшений и их внедрение;

г) мониторинг исходного сырья и упаковочных материалов для обеспечения гарантии того, что они получены от утвержденных источников с использованием согласованной цепи поставок.

18 Управление изменениями при переходе права собственности на продукцию в результате реорганизации производителя

В случае если в результате реорганизации производителя происходит переход права собственности на продукцию, руководящему персоналу рекомендуется принимать во внимание сложность этого процесса и гарантировать, что:

- а) для каждой задействованной в процессе стороны определены обязанности;
- б) передана вся необходимая информация.

19 Постоянное улучшение эффективности процесса и качества продукции

В пунктах 20.1-24.3 настоящих Рекомендаций описаны цели различных этапов жизненного цикла продукции, а также четыре характерных элемента фармацевтической системы качества.

20 Цели этапов жизненного цикла продукции

20.1 Фармацевтическая разработка

Целью фармацевтической разработки является разработка продукции и процесса ее производства для обеспечения соответствия ожидаемым характеристикам и удовлетворения потребностей пациентов, медицинских работников, требований уполномоченных органов и внутренних потребителей. Результаты исследовательских работ и клинических исследований, хотя и не входят в сферу применения настоящей главы, являются исходными данными для фармацевтической разработки.

20.2 Перенос технологии

Цель переноса технологии – это передача знаний о продукции и процессе от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для обеспечения реализации продукции. Эти знания составляют основу производственного процесса, стратегии контроля, методов процесса валидации и непрерывного повышения эффективности процесса и качества продукции

20.3 Промышленное производство

Цели промышленного производства включают реализацию продукции, установление и поддержание контролируемого состояния и способствование постоянному повышению эффективности процесса и качества продукции. Фармацевтическая система качества обеспечивает постоянное поддержание желаемого качества продукции, достижение необходимой эффективности процесса, использование надлежащих средств контроля, определение и оценку возможностей улучшения, а также постоянное увеличение объема знаний.

20.4 Прекращение производства продукции

Цель мероприятий по прекращению производства продукции – эффективное управление конечным этапом жизненного цикла продукции. Для прекращения производства продукции рекомендуется использовать предварительно установленные методы управления такой деятельностью как хранение документации и образцов, постоянная оценка продукции (например, работа с претензиями и испытания стабильности), составление отчетов в соответствии с установленными требованиями.

20.5 Элементы фармацевтической системы качества

20.5.1 Модель, изложенная в настоящей главе, предназначена для усовершенствования элементов фармацевтической системы качества с целью содействия применению подхода к качеству, основанного на жизненном цикле продукции. Фармацевтическая система качества включает в себя следующие четыре элемента:

- а) система мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

- б) система корректирующих и предупреждающих действий (КАПА);
- в) система управления изменениями;
- г) проверка со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции.

20.5.2 Указанные элементы рекомендуется применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукции и различной цели каждого этапа. На каждом этапе жизненного цикла продукции производителям рекомендуется оценивать перспективы для внедрения инновационных подходов по улучшению качества продукции.

20.5.3 В настоящей главе описание каждого элемента фармацевтической системы качества завершается таблицей с примерами применения каждого элемента к конкретному этапу жизненного цикла продукции.

21 Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции

21.1 Производителям рекомендуется планировать и осуществлять мониторинг эффективности процесса и качества продукции, а также обеспечивать поддержание контролируемого состояния. Эффективная система мониторинга гарантирует постоянное функционирование процессов и механизмов контроля на уровне, необходимом для производства продукции желаемого качества и выявления сфер для постоянного улучшения.

21.2 Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции:

а) использует систему управления рисками для качества в целях установления стратегии контроля, в частности посредством определения параметров и характеристик, относящихся к фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и упаковочным материалам, условий эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификаций на готовую продукцию, а также соответствующие методы и частоту проведения мониторинга и контроля. Стратегия контроля способствует своевременной обратной и (или) прямой связи и соответствующим корректирующим и предупреждающим действиям;

б) обеспечивает инструменты для измерения и анализа параметров и свойств, определенных в стратегии контроля (например, управление данными и статистические инструменты);

в) анализирует параметры и характеристики, определенные в стратегии контроля, для постоянного обеспечения контролируемого состояния;

г) определяет источники отклонений, которые влияют на эффективность процесса и качество продукции, с целью возможного постоянного улучшения, направленного на снижение или контроль отклонений;

д) содержит информацию о качестве продукции, поступившую как от внутренних, так и от внешних источников, например, претензии, отказы от продукции, несоответствия, отзывы продукции, отклонения, аудиты, а также проверки уполномоченных органов и их результаты;

е) обеспечивает знаниями для улучшения понимания процесса, расширять пространство проектных параметров (если они установлены) и создает возможности для применения инновационных подходов к валидации процесса.

Таблица 1 Применение системы мониторинга эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Полученные в процессе разработки лекарственного препарата знания о процессе и продукции и результаты их мониторинга можно использовать для установления стратегии контроля на этапе производства.	Мониторинг при проведении работ по масштабированию может обеспечить предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство. Знания, полученные во время переноса технологий и масштабирования, могут быть полезными для дальнейшей разработки стратегии контроля.	Четко определенная система мониторинга эффективности процесса и качества продукции применяется для обеспечения эффективности в контролируемом состоянии и для выявления сфер, требующих улучшения.	При прекращении производства мониторинг (такой как испытания стабильности) продолжается до завершения всех испытаний. Испытания рекомендуется продолжать проводить на лекарственных препаратах, находящихся в обороте.

22 Система корректирующих и предупреждающих действий (КАПА)

Производителю рекомендуется обеспечить функционирование системы корректирующих и предупреждающих действий, которые основываются на результатах расследования претензий, отказов от продукции, несоответствий, отзывов, отклонений, аудита, проверок уполномоченных органов и их результатов, а также тенденциях, выявленных при проведении мониторинга эффективности процесса и качества продукции. С целью выявления основной причины в процессе расследования рекомендуется использоваться структурированный подход. Уровень усилий, формализации и документального оформления расследования соразмерен уровню рисков в соответствии с главой II настоящих Рекомендаций. Методология корректирующих и предупреждающих действий способствует улучшению продукции и процесса, а также улучшению понимания продукции и процесса.

Таблица 2 Применение системы корректирующих и предупреждающих действий на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства
-----------------------------	--------------------	---------------------------	--------------------------

STANDARTLASHTIRISH VA

242

DAVLAT N ZORATINI

MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMISI

			продукции
Исследуется изменчивость продукции или процесса. Методология КАПА может быть полезной, когда корректирующие и предупреждающие действия внедрены в повторяющийся процесс проектирования и разработки.	КАПА может использоваться в качестве эффективной системы для обратной связи, прямой связи и постоянного улучшения.	Рекомендуется использовать систему КАПА, при этом следует оценивать эффективность предпринятых действий.	Систему КАПА рекомендуется продолжать применять после прекращения производства продукции, учитывать при этом влияние на продукцию, которая остается в обороте, а также на другую продукцию, на которую могло быть оказано влияние.

23 Система управления изменениями

23.1 Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции, а также система КАПА приводят к изменениям. Для правильной оценки, утверждения и внедрения этих изменений производителю рекомендуется иметь эффективную систему управления изменениями. Управление изменениями до выдачи регистрационного удостоверения на лекарственный препарат или до внесения в государственный реестр лекарственных средств отличается от управления изменениями после завершения указанных процедур.

23.2 Система управления изменениями обеспечивает осуществление постоянного, своевременного и эффективного улучшения. Она обеспечивает высокую степень гарантии того, что изменение не приведет к непредсказуемым последствиям.

23.3 В зависимости от этапов жизненного цикла рекомендуется, чтобы система управления изменениями продукции включала следующее:

а) использование системы управления рисками для качества для оценки предлагаемых изменений, при этом уровень усилий и процедура оценки должны соответствовать уровню рисков;

б) оценку предлагаемых изменений относительно регистрационного досье, включая пространство проектных параметров (если они установлены), и (или) в отношении текущего понимания продукции и процессов. Рекомендуется проводить оценку для определения того, требуется ли внесение изменений в регистрационное досье в соответствии с установленными нормами. Изменения в рамках пространства проектных параметров не считается изменением с точки зрения установленных требований. Однако с точки зрения фармацевтической системы качества, все изменения должны оцениваться с помощью системы управления изменениями;

в) оценку предложенных изменений группой экспертов, которые имеют необходимый опыт и знания в соответствующей области (например, в сфере фармацевтической

разработки, производства, качества, медицины, взаимодействия с уполномоченными органами) для гарантии того, что изменения обоснованы с технической точки зрения. Для предлагаемого изменения рекомендуется установить критерии оценки возможных результатов;

г) после внедрения изменений оценка таких изменений для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции.

Таблица 3 Применение системы управления изменениями на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Изменения присущи процессу фармацевтической разработки. Все изменения оформляются документально. Процедура управления изменениями соответствует стадии фармацевтической разработки	Система управления изменениями обеспечивает управление и документальное оформление изменений, внесенных в процесс при переносе технологии	При промышленном производстве внедрена надлежаще оформленная система управления изменениями. Контроль, осуществляемый отделом качества, приводит к оценкам, основанным на научных знаниях и знаниях по анализу рисков	Любые изменения после прекращения производства продукции проходят через соответствующую систему управления изменениями

24 Проверка со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции

24.1 Проверка со стороны руководящего персонала гарантирует управление эффективностью процесса и качеством продукции на протяжении жизненного цикла продукции. В зависимости от размера и сложности структуры организации, проверка со стороны руководящего персонала может состоять из серии проверок на различных уровнях управления. Она включает своевременный и эффективный обмен информацией, а также механизмы доведения до сведения руководства информации о соответствующих проблемах, связанных с качеством, для их оценки.

24.2 Система проверок со стороны руководящего персонала включает:

а) результаты проверок уполномоченных органов и их результаты, аудиторские и другие оценки, выполнений предписаний уполномоченных органов;

б) периодические обзоры качества продукции, которые могут включать:

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- степень удовлетворенности приобретателей посредством расследования претензий и проведения отзывов продукции;

- заключения по результатам мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

- эффективность изменений процесса и продукции, включая те, которые являются результатом корректирующих и предупреждающих действий.

в) любые последующие мероприятия после проверок со стороны руководящего персонала.

24.3 Система проверок со стороны руководящего персонала определяет соответствующие мероприятия, такие как:

а) улучшение процесса производства и продукции;

б) обеспечение ресурсами, организация обучения и (или) перераспределение ресурсов;

в) приобретение и распространение знаний.

Таблица 4 Применение проверок со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологий	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Для обеспечения надлежащей разработки продукции и технологического процесса рекомендуется проводить проверки со стороны руководящего персонала.	Для обеспечения возможности производства разработанной продукции в промышленном масштабе рекомендуется проводить проверки со стороны руководящего персонала.	Проверку со стороны руководящего персонала рекомендуется организовывать в качестве структурированной системы, как это изложено выше, с тем чтобы она способствовала постоянному улучшению.	Проверка со стороны руководящего персонала включает такие аспекты, как стабильность продукции и расследование претензий в отношении ее качества.

25 Постоянное улучшение фармацевтической системы качества

В пунктах 26-28 настоящих Рекомендаций описаны мероприятия, которые необходимо осуществлять для управления и постоянного улучшения фармацевтической системы качества

26 Проверка фармацевтической системы качества со стороны руководящего персонала

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORITINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Руководящему персоналу рекомендуется использовать утвержденные процедуры для проведения периодических проверок фармацевтической системы качества. Такие проверки включают:

- а) систему мер для достижения целей, связанных с фармацевтической системой качества;
- б) оценку показателей эффективности, которые могут использоваться для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества, таких как:
 - (1) претензии, отклонения, КАПА и процессы управления изменениями;
 - (2) обратная связь в отношении работ, выполняемых по договору;
 - (3) самоинспекции, включая оценки рисков, анализ тенденций и аудиты;
 - (4) внешние оценки, такие как проверки уполномоченных органов и их результаты, а также проверки со стороны приобретателей.

27 Мониторинг внутренних и внешних факторов, которые влияют на фармацевтическую систему качества

Факторы, проверяемые руководящим персоналом, могут включать:

- а) новые нормативные требования, руководства и публикации по вопросам качества, которые могут влиять на фармацевтическую систему качества;
- б) инновации, способные улучшить фармацевтическую систему качества;
- в) изменения экономической ситуации;
- г) переход права собственности на продукцию в результате реорганизации.

28 Результаты проверки со стороны руководящего персонала и мониторинга

Итоги проверки фармацевтической системы качества со стороны руководящего персонала и мониторинга внутренних и внешних факторов могут включать:

- а) улучшение фармацевтической системы качества и связанных процессов;
- б) распределение или перераспределение ресурсов и (или) обучение персонала;
- в) пересмотр политики в области качества и целей в отношении качества;
- г) документальное оформление результатов проверки со стороны руководящего персонала и предпринятых действий, а также своевременный и эффективный обмен информацией о них, включая информирование руководства о соответствующих результатах.

29 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящей главы используются следующие основные понятия:

возможность процесса – способность процесса создавать продукцию, которая будет соответствовать требованиям к этой продукции. Понятие возможности процесса также может определяться при помощи статистических терминов;

руководство – лицо (лица), которые руководят и осуществляют на высшем уровне контроль за деятельностью организации или за его отдельной производственной площадкой, а также имеют полномочия и ответственность, чтобы задействовать ресурсы организации или его отдельной производственной площадки;

ЎЗСТАНДАРТ АГЕНТЛИГИ
STANDARTLASH TIRISH VA
DAVLAT M TEBRATINI
MUVOFIQLASH TIRISH
BOSHO MARKAZI

деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) – деятельность, осуществляемая исполнителем на основании договора с заказчиком;

инновация – внедрение новых технологий или методологий;

качество – степень соответствия совокупности неотъемлемых свойств продукции, системы или процесса установленным требованиям;

контролируемое состояние – условие, при котором комплекс контрольных мероприятий постоянно обеспечивает стабильную эффективность процесса и качество продукции;

корректирующее действие – действие, направленное на устранение причины выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации. Корректирующее действие осуществляют для предотвращения повторного события, в то время как предупреждающее действие осуществляют для предотвращения события;

обратная связь – модификация или контроль процесса или системы исходя из их результатов или эффективности;

планирование качества – часть деятельности по управлению качеством, направленная на установление целей в отношении качества и определение необходимых операционных процессов и соответствующих ресурсов для достижения целей в отношении качества;

показатели эффективности – измеряемые значения, используемые для количественного выражения целей в отношении качества и отражения эффективности организации, процесса и системы;

политика в области качества – общие цели и направление деятельности производителя в отношении качества, которые устанавливаются руководством;

постоянное улучшение – постоянная деятельность, направленная на повышение гарантий соблюдения производителем установленных требований;

предупреждающее действие – действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций;

пространство проектных параметров – многомерная комбинация и взаимодействие различных исходных переменных (например, свойств исходного сырья и упаковочных материалов), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества;

прямая связь – модификация или контроль процесса исходя из их ожидаемых результатов или эффективности.

реализация продукции – достижение производства продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, приобретателей, а также установленным требованиям;

руководство по качеству – документ, определяющий систему управления качеством, применяемую в организации;

средство улучшения – инструмент или процесс, который обеспечивает средства для достижения цели;

стратегия контроля – запланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на понимании данной продукции и процесса и обеспечивающий эффективность

процесса и качество продукции. Этот комплекс может включать контроль параметров и характеристик, относящихся к фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и упаковочным материалам и ингредиентам лекарственных препаратов, условиям эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификациям на готовую продукцию, а также соответствующие методы и частоту проведения мониторинга и контроля;

управление знаниями – систематическая деятельность по сбору, анализу, накоплению и распространению информации о продукции, производственных процессах и компонентах;

управление изменениями – систематическая деятельность по предложению, оценке, утверждению, внедрению и проверке изменений;

управление рисками для качества – систематический процесс для общей оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества лекарственных препаратов на протяжении жизненного цикла продукции;

фармацевтическая система качества, ФСК – система управления, посредством которой осуществляется руководство и контроль деятельности производителя в отношении качества;

цели в отношении качества – средства преобразования политики в области качества и стратегий в измеряемую деятельность.

30 Потенциальные возможности улучшения научных и основанных на анализе рисков надзорных подходов

30.1 Потенциальные возможности улучшения подходов, которые могут применяться уполномоченными органами:

План действий	Потенциальная возможность
1. Соответствовать требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств	Соответствие – обязательно
2. Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества, включая эффективное применение принципов управления рисками для качества (например, настоящая глава и глава 2 настоящих Рекомендаций).	Возможность для: <ul style="list-style-type: none"> увеличения использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении инспекций уполномоченными органами.
3. Демонстрировать понимание продукции и процесса, включая эффективное применение принципов управления рисками для качества (например, глава 2 настоящих Рекомендаций и Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8).	Возможность для: <ul style="list-style-type: none"> содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; внедрения механизмов выдачи разрешений на выпуск в реальном времени.

<p>4. Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества и понимание продукции и процесса, включая эффективное использование принципов управления рисками для качества (например, настоящая глава, Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8) и глава 2 настоящих Рекомендаций).</p>	<p>Возможность для:</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличения использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении инспекций уполномоченными органами; • содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; • оптимизации научно-обоснованных и основанных на анализе рисков процессов изменений, вносимых после регистрации лекарственных средств, для извлечения максимальной пользы от инноваций и постоянного улучшения; • обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; • внедрения механизмов выдачи разрешения на выпуск в реальном времени.
---	---

**Схема модели фармацевтической системы качества
в соответствии с настоящей главой**

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORITINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHIQ'RM'S

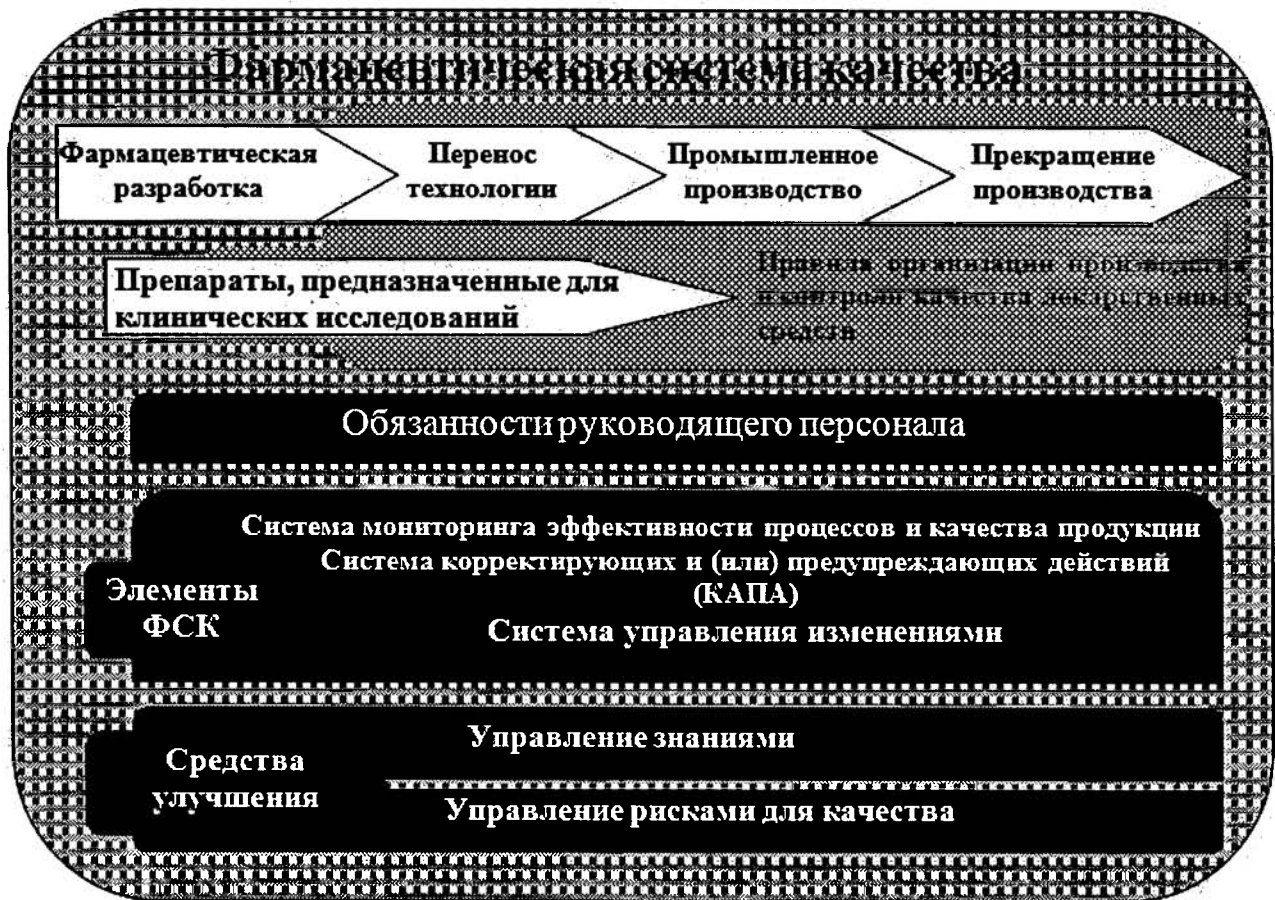


Рисунок 1

30.2 На представленной схеме показаны основные особенности модели фармацевтической системы качества (ФСК). Фармацевтическая система качества охватывает весь жизненный цикл продукции, включая фармацевтическую разработку, перенос технологии, промышленное производство и прекращение производства, как показано в верхней части схемы. Схема также показывает, что требования Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств распространяются на производство лекарственных препаратов для клинических исследований.

Следующий горизонтальный блок иллюстрирует важность обязанностей руководящего персонала (которые разъясняются в пункте 22.20. настоящих Рекомендаций) в отношении всех этапов жизненного цикла продукции. В следующем за ним горизонтальном блоке приведен перечень элементов фармацевтической системы качества, которые являются опорными для модели ФСК. Эти элементы следует применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукции и различной цели каждого этапа, осознавая возможности выявления сфер для постоянного улучшения.

В наборе горизонтальных блоков в нижней части схемы показаны средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества, которые применяются на протяжении всех этапов жизненного цикла. Эти средства улучшения способствуют достижению целей фармацевтической системы качества в отношении реализации продукции, установления и поддержания контролируемого состояния и содействуют постоянному улучшению.

31 Рекомендации по оформлению документов по сертификации серии

31.1 Основные требования

31.1.1 В настоящей главе изложены рекомендации к содержанию сертификата серии лекарственного средства (далее также – сертификат серии).

31.1.2 Каждую серию лекарственного средства, в том числе перемещаемую между странами, в которых соблюдаются требования по организации производства и контроля качества лекарственных средств, рекомендуется сопровождать сертификатом серии, выданным производителем лекарственного средства.

31.1.3 Сертификат серии рекомендуется выдавать после полного качественного и количественного анализа лекарственного средства для гарантии того, что качество лекарственного средства соответствует всем требованиям регистрационного досье. Сертификат серии подтверждает, что серия соответствует спецификациям и произведена в соответствии с регистрационным досье. В сертификате серии приводятся подробные спецификации на лекарственное средство, ссылки на аналитические методы, полученные результаты аналитических испытаний, а также содержится подтверждение того, что записи по производству, упаковке и контролю качества серии проверены и сделан вывод об их соответствии требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств. Сертификат серии подписывается лицом, ответственным за подтверждение того, что серия пригодна к выпуску.

31.1.4 Организации, реализующей лекарственное средство, рекомендуется получать и сохранять выданный производителем сертификат серии. По запросу указанный сертификат предоставляется представителям уполномоченных органов. Выданный производителем сертификат серии может иметь особое значение для того, чтобы не проводить повторный контроль, если это допускается соответствующими нормативными актами Республики Узбекистан.

31.1.5 При необходимости сертификат серии может выдаваться для продукции, не являющейся готовым лекарственным препаратом (в частности, для промежуточной продукции, нерасфасованной или частично упакованной продукции).

31.1.6 Сертификат серии также может выдаваться на фармацевтические АФИ и лекарственные препараты, предназначенные для клинических исследований.

31.2 Содержание сертификата серии лекарственного средства

Сертификат серии рекомендуется оформлять на бланке производителя с указанием следующих сведений:

- 1) название продукции;
- 2) страна - импортер;
- 3) номер регистрационного удостоверения или указание на проведение клинических исследований;
- 4) дозировка и (или) активность;
- 5) лекарственная форма;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NIZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- 6) размер и тип упаковки;
- 7) номер серии;
- 8) дата производства;
- 9) дата окончания срока годности;
- 10) названия (если применимо), адреса и номера лицензий в отношении всех производственных площадок и мест проведения контроля качества;
- 11) заключение о соответствии производителя требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств для всех производственных площадок;
- 12) результаты анализов;
- 13) комментарии;
- 14) заявление о сертификации;
- 15) фамилия, имя, отчество (при наличии) и должность уполномоченного лица;
- 16) подпись уполномоченного лица;
- 17) дата подписания.

31.3 Пояснения по оформлению сертификата серии лекарственного средства

31.3.1 Название продукции: патентованное название, торговое название или собственное название в стране-импортере (в зависимости от того, что применимо). В случае лекарственных препаратов для клинических исследований – номер кода, содержащийся в заявлении о получении разрешения на проведение клинического исследования.

31.3.2 Страна - импортер: если продукция предназначена для реализации на территории Республики Узбекистан, в том числе если такая продукция произведена на территории Республики Узбекистан, то страной - импортером является Республика Узбекистан.

31.3.3 Номер регистрационного удостоверения или указание на проведение клинических исследований: номер регистрационного удостоверения на лекарственное средство в стране - импортере. В отношении лекарственных препаратов для клинических исследований – указание на проведение клинических исследований.

31.3.4 Дозировка и (или) активность: название и количество в единице лекарственной формы всех фармацевтических АФИ. В отношении лекарственных препаратов для клинических исследований, включая плацебо, способ предоставления такой информации не должен приводить к раскодированию «слепого» исследования.

31.3.5 Лекарственная форма: указание конкретной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, мази).

31.3.6 Размер и тип упаковки: должна быть указана вместимость упаковки тары и его тип (например, ампулы, флаконы, блистеры).

31.3.7 Номер серии (номер партии, относящийся к продукции): уникальная комбинация цифр, букв или символов, идентифицирующая серию, по которой можно проследить историю производства и оптовой торговли серии.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
 STANDARTLASHTIRISH VA
 DAVLAT N ZORATINI
 MUVOF'QLASHTIRISH
 BOSHQ'RM SI

31.3.8 Дата производства: указывается в соответствии с требованиями, установленными в стране - импортере.

31.3.9 Дата окончания срока годности: указанная на таре и (или) этикетке дата, для определения времени, на протяжении которого ожидается, что продукция при ее хранении в требуемых условиях соответствует утвержденным в стране-импортере спецификациям, действующим в течение всего срока годности; после этой даты продукцию применять не следует.

31.3.10 Названия (если применимо), адреса и номера лицензий в отношении всех производственных площадок и мест проведения контроля качества: указываются все производственные площадки, связанные с данным производством, включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества серии с указанием названия (если применимо), адреса и номера соответствующей лицензии. Названия (если применимо) и адреса соответствуют лицензии на производство лекарственных средств.

31.3.11 Заключения о соответствии производителя требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств для всех производственных площадок.

31.3.12 Результаты анализов: приводятся утвержденные спецификации, все полученные результаты и ссылки на примененные методы (можно привести ссылку на отдельный подписанный с проставлением даты документ, подтверждающий качество, который должен быть приложен).

31.3.13 Комментарии: указывается какая-либо дополнительная информация, которая может быть полезной для импортера и (или) инспектора, подтверждающего соответствие серии (например, специальные условия хранения или транспортировки).

31.3.14 Заявление о сертификации: заявление охватывает производство, включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества. Рекомендуется использовать следующий текст: «Настоящим я подтверждаю, что приведенная выше информация является достоверной и точной. Эта серия продукции произведена (включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества) на вышеуказанной производственной площадке (площадках) в полном соответствии с требованиями Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, а также в соответствии с НД содержащимися в регистрационном досье страны - импортера или в наборе спецификаций на лекарственный препарат для клинических исследований. Записи по производству, упаковке и анализу проверены и установлено их соответствие требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

31.3.15 Фамилия, имя, отчество (при наличии) и должность уполномоченного лица: при указании данных сведений включается название и адрес производственной площадки, на которой такое уполномоченное лицо осуществляет свою деятельность.

31.3.16 Подпись уполномоченного лица: проставляется собственноручная подпись уполномоченного лица.

31.3.17 Дата подписания: проставляется дата подписания сертификата с указанием числа, месяца и года его подписания.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

31.3.18 При оформлении сертификата серии лекарственного средства термины «серия» и «партия», а также термины «контроль качества» и «испытания» используются как равнозначные.

D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMAS

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

OKC 01.020

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, область применения, термины и определения, принципы, помещение, оборудование, документация, отбор, протоколы, спецификации, персонал.

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N'ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQIRISH

БИБЛИОГРАФИЯ

Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики: В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. - М., 2007. - 48 с.

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

III/5272/94 Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation - control of starting materials for the production of blood derivatives

Council of Europe Recommendation of 29 June 1998 On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC)

Council of Europe Press. - Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

European Pharmacopoeia. 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. - 3308 p.

Human Plasma for Fractionation. - European Pharmacopoeia 6.0. - P. 2073-2075.

CPMP/ICH/381/95 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

**D'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N ZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI**

CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances.

CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products (3AQ4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology (3AB1a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of monoclonal antibodies (3AB4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95, 3AB8a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev. 3, 3AB12a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

ICH Q2A Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology ICH Q2B Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology

ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin

ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

UZSTANDART AGENTLISI

STANDARTLASHITIRISH A

257

DAVLAT NIZMOTI

MUVOFIQLASHITIRISH

BOSHIQ

ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8 Pharmaceutical development

ICH Q9 Quality Risk Management

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 1: Recommendations. - Second edition. - WHO, 1993. - X + 188 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Biological Standardization. Forty-third Report. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series № 840)

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. - Second edition. - WHO, 1996. - XVI + 973 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 3: Surveillance and Control of Community Water Supplies. - Second edition. - WHO, 1997. - XII + 238 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 1: Recommendations. - WHO, 1998. - VIII + 36 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. - Second edition. - WHO, 1998. - VIII + 283 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum: Microbiological Agents in Drinking-water. - WHO, 2001. - 141 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series № 908). - Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. - P. 99-112

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQIRMASI

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ

Первый заместитель директора Агентства
по развитию фармацевтической отрасли



Н.Н.Бердиев

Заместитель директора Агентства
по развитию фармацевтической отрасли



А.С.Темиров

Директор ГУП «Государственный центр экспертизы и
стандартизации лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники»



Ш.Х.Абдуганиев

Начальник отдела организации научных
исследований, разработки и освоения новых
лекарственных средств, внедрения систем качества
и инновационных технологий Агентства
по развитию фармацевтической отрасли

А.Ф.Дусматов

Заведующий лабораторией контроля качества и
стандартизации лекарственных средств

Г.Э.Болтабаева

Начальник отдела координации
внедрения международных стандартов в
фармацевтическую отрасль

А.Б.Ибрагимов

Главный специалист Фарминспекции

Н.О.Саркисянц

Кандидат фармацевтических наук, доцент

Д.Т.Саипова

U'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT N TARKIBI
MUVOFIQLASH R QH
BOSHQARMASI