

На основу члана 26, став 1. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 30/10), Министар здравља објављује

Смернице Добре произвођачке праксе

Смернице су објављене у "Службеном гласнику РС", бр. 86/2010 од 17.11.2010. године.

2. ДЕО - ОСНОВНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРОИЗВОДЊУ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ КОЈЕ СЕ УПОТРЕБЉАВАЈУ У ПРОИЗВОДЊИ ЛЕКОВА

1. Увод

Ове смернице су објављене у новембру 2000. године као анекс 18 Смерница Добре произвођачке праксе у циљу прихватања смернице ICH Q7A од стране ЕУ, а користили су их произвођачи и GMP инспекторати на добровољној основи. Члан 46 (ф) Директиве 2001/83/ЕС и члан 50 (ф) Директиве 2001/82/ЕС, измењени и допуњени Директивом 2004/27/ЕС, односно 2004/28/ЕС, постављају нове обавезе произвођачима лекова да користе само активне супстанце које су произведене у складу са Добром произвођачком праксом за полазне супстанце. У овим директивама се даље наводи да принципи Добре произвођачке праксе за полазне супстанце треба да буду усвојени као детаљне смернице. Земље чланице су се сагласиле да текст ранијег анекса 18. треба да чини основу детаљних смерница које ће представљати 2. Део Смерница Добре произвођачке праксе.

1.1 Циљ

Ове смернице треба да обезбеде упутства у погледу добре произвођачке праксе (GMP) у производњи активних супстанци у оквиру одговарајућег система управљања квалитетом. Такође, циљ је да се обезбеди да активне супстанце испуњавају захтеве у погледу квалитета и чистоће који су постављени или је наведено да их поседују.

У овим смерницама "производња" подразумева све операције прилежавања, контроле квалитета, пуштања у промет, складиштења и дистрибуције активних супстанци и њихове контроле. Термин "треба" означава препоруке за које се очекује да се примењују, осим ако се покаже да су неприменљиве, или да су измењене за коју је доказано да може да обезбеди бар исти ниво обезбеђења квалитета.

Смернице Добре произвођачке праксе као целина не обухватају аспекте безбедности особља запосленог у производњи, нити аспекте заштите животне средине. Те контроле представљају властиту обавезу произвођача и регулисане су другим законским прописима.

С обзиром да циљ ових смерница није да дефинишу захтеве за регистрацију или да измене фармакопејске захтеве, оне не утичу на могућност одговорних надлежних органа да поставе специфичне захтеве за регистрацију у погледу активних супстанци приликом издавања дозвола за производњу, односно промет. Све обавезе у погледу регистрационе документације морају да буду испуњене.

1.2 Обим (подручје примене)

Ове смернице се односе на производњу активних супстанци које се употребљавају у производњи лекова како за хуману, тако и за ветеринарску употребу. Оне се примењују на производњу стерилних активних супстанци само до фазе непосредно пре него што се активна супстанца стерилише. Стерилизација и асептични поступак израде стерилних активних супстанци нису обухваћени овим смерницама, већ треба да се спроводе у складу са принципима и смерницама добре произвођачке праксе на начин како је наведено у Директиви 2003/94/ЕС и детаљније разрађено у анексу 1 Смерница Добре произвођачке праксе.

У случају ектопаразитицида за ветеринарску употребу, могу да се користе и други стандарди осим ових смерница, који гарантују да је материјал одговарајућег квалитета.

Ове смернице се не односе на крв и плазму, јер Директива 2002/98/ЕС и технички захтеви који допуњавају ову директиву дају детаљне захтеве за прикупљање и тестирање крви; међутим, односе се на активне супстанце које су произведене из крви или плазме. Такође, ове смернице се не односе на полупроизводе лекова. Оне се односе на све остале активне полазне супстанце које су предмет било каквих одступања описаних у анексима Смерница Добре произвођачке праксе, нарочито у анексима 2.

до 7, у којима могу да се пронађу додатна упутства за одређене врсте активних супстанци. Ови анекси ће накнадно бити подвргнути ревизији, али у међувремену и само док се не заврши ова ревизија, произвођачи могу да наставе да користе 2. Део основних захтева и одговарајуће анексе за производе о којима се говори у тим анексима, или да већ сада примењују 2. Део.

У тачки 19. дата су упутства која се односе само на производњу активних супстанци које се користе у производњи лекова намењених за клиничка испитивања, мада треба имати у виду да његову примену, у овом случају, законски прописи Заједнице не захтевају, иако се она препоручује.

"Полазни материјал за производњу активне супстанце" је сировина, међупроизвод или активна супстанца која се користи у производњи активне супстанце и која представља значајан структурни део у структури активне супстанце. Полазни материјал за производњу активне супстанце може да буде комерцијални материјал набављен од једног или више добављача на основу уговора или комерцијалног споразума, или може да буде произведен од стране самог произвођача активне супстанце. Полазни материјали за производњу активне супстанце обично имају дефинисане хемијске особине и структуру.

Произвођач треба да одреди и документује аргументе за тачку у којој започиње производња активне супстанце. Код процеса синтезе, ово је познато као тачка у којој се "полазни материјали за производњу активне супстанце" уводе у процес. Код других процеса (нпр. ферментација, екстракција, пречишћавање, итд.), ови аргументи треба да се одреде за сваки случај појединачно. У табели 1. дата су упутства за одређивање тачке у којој се полазни материјал за активну супстанцу обично уводи у процес. Од ове тачке па надаље, треба да се примењује одговарајућа добра произвођачка пракса, онако како је дефинисана у овим смерницама, на производне фазе за ове међупроизоде и/или активне супстанце. Ово подразумева валидацију критичних фаза процеса за које је утврђено да утичу на квалитет активне супстанце. Међутим, треба имати у виду да то што је произвођач одлучио да валидира неку фазу процеса не значи обавезно да је тај део процеса и критичан. Смернице из овог документа би обично требало да се примењују на фазе обележене сивом бојом у табели 1. То не значи да све приказане фазе треба да буду спроведене до краја. Примена добре произвођачке праксе у производњи активних супстанци треба да буде строжија, односно да се повећавају захтеви, како процес прелази из раних у завршне фазе односно пречишћавање и паковање. Физичка обрада активних супстанци, као што је, на пример, гранулација, облагање или физичка манипулација величином честица (нпр. млевење, микронизација), треба да се спроводи бар у складу са стандардима ових смерница. Ове смернице се не односе на фазе које претходе првом увођењу утврђене "полазне материје за активну супстанцу".

У овим смерницама, у много наврата се користи термин активни фармацеутски састојак (API) и он треба да се сматра еквивалентним термину "активна супстанца". Речник термина у тачки 20. Дела 2. би требало да се примењује само у контексту 2. Дела. Неки од ових термина су већ дефинисани у 1. Делу Смерница Добре произвођачке праксе и они би требало да се примењују само у контексту 1. Дела.

Табела 1: Примена ових Смерница на производњу активних фармацеутских супстанци (API)

Врста производње	Примена ових Смерница на фазе (обележене сивом бојом) које се користе у овој врсти производње				
Хемијска производња	Производња полазног материјала за активну супстанцу	Увођење полазног материјала за активну супстанцу (API) у процес	Производња једног или више међупроизвода	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
API добијена из полазног материјала животињског порекла	Прикупљање органа, течности или ткива	Сечење, мешање и/или почетна обрада	Увођење полазног материјала за API у процес	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
API екстрахована из полазног материјала биљног порекла	Прикупљање биљака	Сечење и почетна(е) екстракција(е)	Увођење полазног материјала за API у процес	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
Биљни екстракти који се користе као API	Прикупљање биљака	Сечење и почетна екстракција		Даља екстракција	Физичка обрада и паковање
API која се састоји од уситњених или млевених биљака	Прикупљање биљака и/или гајење и берба	Сечење/уситњавање			Физичка обрада и паковање
Биотехнологија: ферментација/култивација ћелија	Успостављање главне банке ћелија и радне банке ћелија	Одржавање радне банке ћелија	култивација ћелија и/или ферментација	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
„Класична” ферментација ради производње API	Успостављање банке ћелија	Одржавање банке ћелија	Увођење ћелија у ферментацију	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање

Повећање захтева добре произвођачке праксе



2. Управљање квалитетом

2.1 Принципи

2.10 За квалитет треба да буду одговорна сва лица укључена у производњу.

2.11 Сваки произвођач треба да успостави, документује и примени ефикасан систем управљања квалитетом, а који подразумева активно учешће руководства и запослених у производњи.

2.12 Систем управљања квалитетом треба да обухвата организациону структуру, процедуре, процесе и ресурсе, као и активности неопходне да би се обезбедило да активни фармацеутски састојак (API) одговара постављеној спецификацији у погледу квалитета и чистоће. Све активности у вези са квалитетом треба да буду дефинисане и документоване.

2.13 Треба да постоји служба(е) за квалитет која је независна од производње и која испуњава задужења како у погледу обезбеђења квалитета (QA), тако и контроле квалитета (QC). Ово може да се постигне преко посебних служби за QA и QC, или као једно лице или група, у зависности од величине и структуре организације.

2.14 Треба именовати лица одговорна за пуштање у промет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API).

2.15 Све активности у вези са квалитетом треба да се евидентирају у време спровођења.

2.16 Свако одступање од успостављених процедура треба да се документује и образложи. Критична одступања треба да буду истражена, а истраживање и његове закључке треба документовати.

2.17 Ниједан материјал не би требало да се одобри за употребу пре него што се на задовољавајући начин не заврши процена од стране службе(и) за квалитет, осим у случају да постоје одговарајући системи који омогућавају такву употребу (нпр. пуштање у промет под условима карантина као што је описано у тачки 10.20 или употреба сировина или међупроизвода пре завршетка процене).

2.18 Треба да постоје процедуре за благовремено обавештавање одговорног руководства о регулаторним инспекцијама, озбиљним неусаглашеностима у погледу добре произвођачке праксе, дефектима квалитета производа и са мерама предузетим у вези са тим (нпр. рекламације у погледу квалитета, повлачења, регулаторне мере, итд.).

2.2 Управљање ризиком за квалитет

2.20 Управљање ризиком за квалитет је системски процес процене, контроле, обавештавања и провере ризика за квалитет активне супстанце. Може да се примени проактивно и ретроспективно.

2.21 Систем управљања ризиком за квалитет треба да обезбеди да:

- се процена ризика за квалитет заснива на научним знањима, искуству у вези са процесом и да се у крајњем заштити пацијента повеже са обавештавањем од стране корисника активне супстанце
- ниво напора, формалности и документације о процесу управљања ризиком за квалитет буде сразмеран нивоу ризика

Примери процеса и примене управљања ризиком за квалитет могу се пронаћи, између осталог, у анексу 20.

2.3 Одговорности службе(и) за квалитет

2.30 Служба(е) за квалитет треба да буде укључена у сва питања у вези квалитета.

2.31 Служба(е) за квалитет треба да изврши ревизију и да одобри сва одговарајућа документа у вези са квалитетом.

2.32 Основне одговорности независне(их) службе(и) за квалитет не смеју да се пренесу на друге. Ове одговорности треба да буду описане у писменој форми и треба да садрже, али не и да се обавезно ограничавају на следеће:

1. Пуштање у промет или одбијање свих активних фармацеутских састојака (API). Одобравање за употребу или одбијање међупроизвода произведеног за даљу употребу изван производне компаније;
2. Успостављање система за одобравање или одбијање сировина, међупроизвода, материјала за паковање и обележавање;
3. Процену евиденције о производњи серије и евиденције о лабораторијској контроли кључних фаза процеса пре пуштања активног фармацеутског састојка (API) у дистрибуцију;
4. Обезбеђивање да се значајна одступања истраже и реше;
5. Одобравање свих спецификација и главних упутстава за производњу;

6. Одобравање свих процедура које имају утицај на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API);
7. Обезбеђивање спровођења интерних провера (самоинспекција);
8. Одобравање уговорних произвођача међупроизвода и активних фармацеутских састојака;
9. Одобравање измена које потенцијално могу да утичу на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API);
10. Ревизију и одобравање валидационих протокола и извештаја;
11. Обезбеђивање истраживања и решавања рекламација у вези са квалитетом;
12. Обезбеђивање коришћења ефикасних система за одржавање и калибрисање критичне опреме;
13. Обезбеђивање одговарајућег испитивања, односно контроле материјала и извештавање о резултатима;
14. Обезбеђивање постојања података о стабилности на основу којих се одређују датум поновног тестирања или датум истека рока трајања и услова складиштења активних фармацеутских састојака (API) и/или међупроизвода када је потребно; и
15. Спровођење прегледа квалитета производа (као што је утврђено у тачки 2.5)

2.4 Одговорност за производне активности

Одговорност за производне активности треба да буде дефинисана у писменој форми и треба да садржи, али не и да се обавезно ограничава на следеће:

1. Припремање, ревидирање, одобравање и дистрибуцију упутстава за производњу међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) у складу са писаним процедурама;
2. Производњу активних фармацеутских састојака (API) и, када је то случај, међупроизвода у складу са претходно одобреним упутствима;
3. Преглед свих евиденција о производњи серије и обезбеђивање да исте буду попуњене и потписане;
4. Обезбеђивање да сва одступања у производњи буду пријављена и процењена, а критична одступања истражена и да су закључци евидентирани;
5. Обезбеђивање да су производне просторије чисте и, када је то потребно, дезинфиковане;
6. Обезбеђивање вршења неопходних калибрација и вођења евиденције о томе;
7. Обезбеђивање одржавања просторија и опреме и вођења евиденције о томе;
8. Обезбеђивање прегледа и одобравања валидационих протокола и извештаја;
9. Процену предложених измена у погледу производа, процеса или опреме; и
10. Обезбеђивање квалификације нових и, када је то потребно, адаптираних постројења и опреме.

2.5 Интерне провере (самоинспекција)

2.50 Како би се проверила усаглашеност са принципима добре произвођачке праксе за активне фармацеутске састојке (API), треба вршити редовне интерне провере према утврђеном, одобреном плану.

2.51 Налази интерне провере и корективне мере треба да се документују и доставе руководству. Договорене корективне мере треба да се спроведу благовремено и на ефикасан начин.

2.6 Преглед квалитета производа

2.60 Редовне прегледе квалитета активних фармацеутских састојака (API) треба спроводити са циљем провере конзистентности (доследности) процеса. Такве прегледе би обично требало спроводити и документовати једанпут годишње, а они треба да садрже бар следеће:

- преглед кључних контрола током процеса и резултата испитивања критичних параметара активних фармацеутских састојака (API);
- преглед свих серија које нису одговарале успостављеној(им) спецификацији(ама);
- преглед свих критичних одступања или неусаглашености и истраживања у вези са њима;
- преглед свих измена процеса или аналитичких метода;
- преглед резултата програма праћења стабилности;
- преглед свих повраћаја, рекламација и повлачења због неодговарајућег квалитета; и
- преглед адекватности корективних мера.

2.61 Резултате ових прегледа треба проценити и донети закључак да ли треба да се предузму корективне мере или да се изврши ревалидација. Разлоге за такву корективну меру треба документовати. Договорене корективне мере треба спровести благовремено и на ефикасан начин.

3. Особље

3.1 Стручност особља

3.10 Треба да постоји одговарајући број запосленог особља које је, захваљујући одговарајућем образовању, обуци и/или искуству, стручно за производњу и надзор производње међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API).

3.11 Одговорности свих запослених у производњи међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API) треба да буду дефинисане у писменој форми.

3.12 Квалификовано особље треба редовно да спроводи обуку која треба минимално да покрива радне задатке које запослени извршава, као и добру произвођачку праксу која се односи на задужења запосленог. О обуци треба водити евиденције. Обуку треба периодично процењивати.

3.2 Хигијена особља

3.20 Особље треба да упражњава добре навике у погледу хигијене и здравља.

3.21 Запослени треба да носе чисту одећу одговарајућу за производну активност у којој учествују, а ту одећу треба по потреби мењати. Додатне заштитне делове одеће, као што су, на пример, штитници за главу, лице, шаке и руке треба носити када је то потребно, да би се међупроизводи и активни фармацеутски састојци (API) заштитили од контаминације.

3.22 Особље треба да избегава директан контакт са међупроизводима или активним фармацеутским супстанцама (API).

3.23 Пушење, конзумирање хране, пића, жвакање и чување хране треба да се ограниче на посебне, за то одређене зоне, које су одвојене од производних зона.

3.24 Запослени који болује од неке заразне болести или има отворене лезије на изложеној површини тела не треба да учествује у активностима које би могле да угрозе квалитет активних фармацеутских супстанци (API). Било које лице за које се у било ком тренутку докаже (медицинским прегледом или здравственим надзором) да болује од неке болести или да има отворене ране, треба да се искључи из активности код којих би такво здравствено стање могло штетно да утиче на квалитет активних фармацеутских састојака (API), док се стање не поправи или док квалификовано медицинско особље не утврди да укључење тог лица неће угрозити безбедност или квалитет активних фармацеутских састојака (API).

3.3 Консултанти

3.30 Консултанти који дају савете у погледу производње и контроле међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) треба да имају одговарајуће образовање, обуку и искуство, или било коју комбинацију наведеног, да би могли да дају савете у погледу питања за које су ангажовани.

3.31 Треба да се воде евиденције у којима се наводе име, адреса, квалификације и врста услуга које пружају ови консултанти.

4. Зграде и постројења

4.1 Дизајн и конструкција

4.10 Зграде и постројења који се користе за производњу међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API) треба да буду смештени, пројектовани и конструисани тако да се омогући чишћење, одржавање и обављање операција, на начин који одговара врсти и фази производње. Постројења треба да буду пројектована тако да се потенцијална контаминација сведе на минимум. Тамо где су утврђене микробиолошке спецификације за међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API), постројења треба да буду пројектована и тако да, колико је то могуће, ограниче изложеност непожељним микробиолошким контаминантима.

4.11 Зграде и постројења треба да имају одговарајући простор за правилан распоред опреме и материјала како би се спречиле замене и контаминација.

4.12 Када опрема сама по себи пружа одговарајућу заштиту материјала (нпр. затворени или изоловани системи), таква опрема може да буде смештена изван затвореног простора (напољу).

4.13 Ток кретања материјала и особља кроз зграду или постројења треба да буде такав да је спречена замена или контаминација.

4.14 Треба да постоје одређене зоне или други контролисани системи за следеће активности:

- Пријем, идентификацију, узорковање и карантин полазних материјала, у очекивању одлуке о одобравању или одбијању;

- Карантин пре пуштања у промет или одбијања међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API);

- Узорковање међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API);

- Чување одбијених материјала пре даљег поступка са истим (нпр. повраћај, репроцесирање или уништавање);

- Складиштење материјала одобреног за употребу;

- Производне операције;

- Процес паковања и обележавања; и

- Лабораторијско испитивање.

4.15 За особље треба обезбедити одговарајуће чисте санитарне просторије и тоалете. По потреби, ове просторије треба да буду снабдевене топлотом и хладном водом, сапуном или детерџентом, апаратом за сушење руку или убрусима за једнократну употребу. Санитарне просторије и тоалети треба да буду одвојени од производних зона, али морају да буду лако доступни из производних зона. Такође, треба обезбедити одговарајуће просторије за туширање и/или пресвлачење, тамо где је то потребно.

4.16 Лабораторијске зоне/операције обично треба да буду одвојене од производних. Неке лабораторијске просторије, а посебно оне у којима се врши контрола током процеса, могу да се налазе у производним зонама, под условом да операције производног процеса не утичу негативно на прецизност лабораторијских мерења, као и да лабораторија и њене операције не утичу штетно на производни процес или на међупроизводе или активне фармацеутске састојке (API).

4.2 Помоћни системи

4.20 Сви помоћни системи у производњи који могу да утичу на квалитет производа (нпр. пара, гасови, компримовани ваздух, грејање, вентилација и климатизација) треба да су квалификовани и на одговарајући начин контролисани, а у случају прекорачења успостављених граничних вредности неопходно је предузимати одговарајуће мере. Технички цртежи ових помоћних система треба да буду на располагању.

4.21 Тамо где за то постоји потреба, неопходно је обезбедити одговарајуће системе за вентилацију, филтрацију и издување ваздуха. Ови системи треба да буду пројектовани и конструисани тако да се ризик од контаминације и унакрсне контаминације сведе на минимум, као и да садрже опрему за контролу ваздушног притиска, микроорганизама (тамо где је то потребно), прашине, влажности и температуре, у складу са фазом производње. Посебну пажњу треба посветити зонама у којима су активни фармацеутски састојци (API) директно изложени окружењу.

4.22 Ако се у производним зонама врши рециркулација ваздуха, потребно је предузети одговарајуће мере ради контроле ризика од контаминације и унакрсне контаминације.

4.23 Фиксирани цевоводи треба да се идентификују на одговарајући начин. Ово може да се постигне обележавањем са знаком садржаја појединачних линија, путем документације, компјутерских система

за контролу или на други начин. Цевоводи треба да буду постављени тако да се избегну ризици од контаминације међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API).

4.24 Одводи треба да буду одговарајуће величине и треба, када је то потребно, да имају ваздушну баријеру или неки погодан уређај којим се спречава враћање садржаја у сифон.

4.3 Вода

4.30 Потребно је да се докаже да је вода која се користи у производњи активних фармацеутских супстанци (API) погодна за ту намену.

4.31 Уколико не постоји оправдање за другачији поступак, вода која се користи у производњи треба да задовољава бар захтеве из смерница Светске здравствене организације (WHO) за квалитет воде за пиће.

4.32 Ако квалитет воде за пиће није довољан за обезбеђивање квалитета активног фармацеутског састојка (API) и ако су постављени строжији захтеви у погледу хемијског и/или микробиолошког квалитета воде, треба да се утврде одговарајуће спецификације за физичко/хемијске особине, укупан број микроорганизама, непожељних организама и/или ендотоксина.

4.33 Када пречишћавање воде која се користи у процесу врши произвођач у циљу постизања утврђеног квалитета, процес пречишћавања воде треба да се валидира и контролише уз успостављање граничних вредности за предузимање одговарајућих мера.

4.34 У случају када произвођач нестерилног активног фармацеутског састојка (API) наводи или тврди да је он погодан за даљу употребу у производњи стерилног лека, вода која се користи у фазама финалног изоловања и пречишћавања мора да се прати и контролише у погледу укупног броја микроорганизама, непожељних организама и ендотоксина.

4.4 Ограничавање

4.40 Наменске производне зоне које могу да обухватају постројења, опрему за пречишћавање ваздуха и/или процесну опрему, морају да се користе у производњи високо сензибилизирајућих материјала, као што су, на пример, пеницилини и цефалоспорини.

4.41 Наменске производне зоне треба обезбедити и када се у производњи употребљава материјал инфективне природе или високе фармаколошке активности или токсичности (нпр. неки стероиди или цитотоксични агенси), изузев ако се успоставе и одржавају процедуре валидиране инактивације и/или чишћења.

4.42 Одговарајуће мере треба успоставити и примењивати да би се спречила унакрсна контаминација услед кретања особља, преноса материјала итд. из једне наменске зоне у другу.

4.43 Не треба да се обавља никаква производна активност (укључујући мерење, млевање, или паковање) са високо токсичним нефармацеутским материјалима, као што су на пример хербициди и пестициди, у зградама и/или употребом опреме која се користе за производњу активних фармацеутских супстанци (API). Руковање и складиштење ових високо токсичних нефармацеутских материјала треба да буде одвојено од активних фармацеутских састојака (API).

4.5 Осветљење

4.50 Адекватно осветљење треба да се обезбеди у свим зонама, како би се олакшало чишћење, одржавање и обављање одговарајућих операција.

4.6 Отпадне воде и отпадни материјал

4.60 Отпадне воде, отпадни и други одбачени материјал (нпр. чврсти, течни или гасовити нус-производи из производње) унутар или из зграда и непосредне околине треба да се благовремено одлажу на безбедан и хигијенски исправан начин. Неопходно је јасно идентификовати контејнере и/или цеви за отпадни материјал.

4.7 Хигијенске мере и одржавање

4.70 Зграде у којима се обавља производња међупроизвода и активних фармацеутских супстанци (API), треба прописно одржавати и поправљати и држати у чистом стању.

4.71 Треба успоставити писане процедуре у којима се дефинише одговорност за одржавање хигијене и описују планови чишћења, методе, опрема и материјали који се користе у чишћењу зграда и постројења.

4.72 Када је то неопходно, треба да се успоставе и писане процедуре за употребу одговарајућих родентицида, инсектицида, фунгицида, фумигационих средстава и средстава за чишћење и одржавање хигијене како би се спречила контаминација опреме, сировина, материјала за паковање/ обележавање, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API).

5. Опрема за производњу

5.1 Дизајн и конструкција

5.10 Опрема која се користи у производњи међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API) треба да буде одговарајућег дизајна и димензија и да буде постављена на начин који је одговарајући за намеравану употребу, чишћење, санитацију (где је то потребно) и одржавање.

5.11 Опрема треба да буде конструисана тако да површине које долазе у додир са сировинама, међупроизводима, или активним фармацеутским састојцима (API) немају утицај на квалитет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API) изван одобрених или других успостављених спецификација.

5.12 Опрему за производњу треба користити само у оквиру радног опсега утврђеног у поступку квалификације.

5.13 Треба на одговарајући начин обележити већу опрему (нпр. реактори, контејнери за складиштење) и трајно инсталиране процесне линије који се користе у производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

5.14 Супстанце које утичу на функционисање опреме, као што су средства за подмазивање, флуиди за загревање или хлађење, не треба да долазе у додир са међупроизводима или активним фармацеутским састојцима (API) на начин који би могао изменити њихов квалитет изван одобрених или других успостављених спецификација. Било каква одступања треба да се процене како би се обезбедило да нема никаквих штетних ефеката на погодност материјала за његову намену. Када год је могуће, треба користити средства за подмазивање и уља прехрамбеног квалитета.

5.15 Када год је потребно, треба користити затворену или наменску опрему. Када се користи отворена опрема или када се опрема отвара, треба предузети одговарајуће мере предострожности како би се ризик од контаминације свео на минимум.

5.16 Потребно је да постоји комплет техничких цртежа опреме и кључних инсталација (нпр. инструмената и помоћних система) који одговарају тренутном стању.

5.2 Одржавање и чишћење опреме

5.20 Треба успоставити планове и процедуре (укључујући и доделу задужења) за превентивно одржавање опреме.

5.21 Треба да постоје писане процедуре за чишћење опреме и њено касније одобравање за употребу у производњи међупроизвода и активних фармацеутских супстанци (API). Процедуре чишћења треба да буду довољно детаљне како би се омогућило да оператери могу да изврше чишћење целокупне опреме на поновљив и ефикасан начин. Ове процедуре треба да садрже:

- Доделу одговорности за чишћење опреме;
- Планове чишћења, укључујући, где је потребно, планове санитације;
- Детаљан опис метода и материјала, укључујући и концентрацију средстава за чишћење која се користе за чишћење опреме;
- Када је то потребно, упутство за расклапање и поновно склапање сваког појединачног дела опреме како би се обезбедило исправно чишћење;
- Упутство за уклањање или брисање ознака претходне серије;
- Упутство за заштиту чисте опреме од контаминације пре употребе;
- Преглед чистоће опреме непосредно пре употребе, ако је изводљиво; и
- Када је потребно, утврђивање максималног времена које може да протекне од завршетка производног процеса до чишћења опреме.

5.22 Опрема и уређаји треба да се чисте, одлажу и када је то потребно, подвргну санитацији или стерилизацији како би се спречила контаминација или пренос заосталог материјала који би могао да измени квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка изван одобрених или других успостављених спецификација.

5.23 Када је опрема намењена за континуирану производњу или кампањску производњу узастопних серија истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API), опрему треба чистити у одговарајућим интервалима како би се спречило нагомилавање и пренос контаминаната (нпр. деградациони производи или непожељни нивои микроорганизама).

5.24 Ненаменска опрема треба да се чисти између производње различитих производа како би се спречила унакрсна контаминација.

5.25 Потребно је утврдити и образложити критеријуме прихватљивости за нивое резидуа и избор процедура чишћења и средстава за чишћење.

5.26 Опрема треба да се на одговарајући начин обележи у погледу садржаја и статуса чистоће.

5.3 Калибрација

5.30 Опрему за контролу, мерење тежине, друга мерења, мониторинг и испитивање, која је од кључне важности за обезбеђивање квалитета међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) треба калибрисати у складу са писаним процедурама и према успостављеном плану.

5.31 Калибрацију опреме треба вршити употребом стандарда који су у складу са сертифициваним стандардима, ако такви постоје.

5.32 Треба водити евиденције извршених калибрација.

5.33 Тренутни калибрациони статус критичне опреме треба да буде познат и проверљив.

5.34 Инструменте који не задовољавају калибрационе критеријуме не треба употребљавати.

5.35 Одступања од одобрених стандарда за калибрацију код критичних инструмената треба да се испитају како би се утврдило да ли су она могла да имају утицај на квалитет међупроизвода (једног или више) или активног(их) фармацеутског(их) састојка(ака) (API), произведених употребом те опреме од последње успешне калибрације.

5.4 Компјутеризовани системи

5.40 Компјутеризовани системи који се користе у процесима који су обухваћени Добром произвођачком праксом морају да се валидирају. Обим и опсег валидације зависе од разноликости, сложености и критичности компјутеризованих система.

5.41 Одговарајућом инсталационом квалификацијом и операционом квалификацијом треба да се докаже погодност компјутерског хардвера и софтвера за извршење додељених задатака.

5.42 Комерцијално доступан софтвер који је квалификован не захтева исти ниво тестирања. Ако постојећи систем није валидиран у тренутку инсталирања, може да се спроведе ретроспективна валидација ако је доступна одговарајућа документација.

5.43 Компјутеризовани системи треба да имају довољно контролих механизма за спречавање недозвољеног приступа или измене података. Треба да постоје контролни механизми за спречавање губљења података (нпр. када је систем искључен, а подаци нису сачувани). Треба да постоји евиденција о свакој извршеној измени података, претходном уносу, особи која је извршила измену као и времену када је извршена измена.

5.44 Треба да постоје писане процедуре за рад и одржавање компјутеризованих система.

5.45 Када се кључни подаци уносе ручно, треба да се изврши додатна контрола тачности уноса. Ово може да обави други оператер или сам систем.

5.46 Инциденти у вези са компјутеризованим системима, а који би могли да утичу на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) или да утичу на поузданост евиденција или резултата тестирања треба да се евидентирају и истраже.

5.47 Измене компјутеризованог система треба да се врше у складу са процедуром за измену и потребно их је формално одобрити, документовати и тестирати. Треба да се води евиденција о свим изменама, укључујући и модификације и појачавања хардвера, софтвера и било које друге кључне компоненте система. Ове евиденције треба да докажу да се систем одржава у валидираном стању.

5.48 У случају да пад или квар система може да доведе до трајног губитка података, потребно је обезбедити резервни систем копија података. За све компјутеризоване системе треба обезбедити одговарајући начин заштите података.

5.49 Подаци могу да се евидентирају и на други начин осим компјутерског система.

6. Документација и евиденције

6.1 Документациони систем и спецификације

6.10 Сва документа која се односе на производњу међупроизвода или активних фармацеутских супстанци (API) треба да се припремају, ревидирају, одобравају и дистрибуирају у складу са писаним процедурама. Таква документа могу да буду у писменом или у електронском облику.

6.11 Издавање, ревизија, замена и повлачење свих докумената треба да се контролишу одржавањем историјата ревизија.

6.12 Треба успоставити процедуру за чување свих релевантних докумената (нпр. извештаји о историјату развоја, извештаји о увећању величине шаржи (scale up), извештаји о трансферу технологије, извештаји о валидацији процеса, евиденције о обуци, производњи, контроли и о дистрибуцији). За ова документа треба да се одреди период чувања.

6.13 Све евиденције о производњи, контроли и дистрибуцији треба чувати најмање годину дана после истека рока трајања серије. Код активних фармацеутских састојака (API) код којих је одређен датум поновног тестирања, евиденције треба чувати најмање три године након што је серија у потпуности дистрибуирана.

6.14 Уношење података у евиденције треба да буде неизбрисиво, у за то предвиђена места, одмах после извршења активности уз навођење идентификационих податка особе која уноси податке. Исправке уноса треба да буду датиране и потписане, а првобитни унос података треба да остане и даље читљив.

6.15 У току периода чувања докумената (у меморији), оригинали или копије евиденција морају бити доступни на месту где су се извршене активности описане у таквим евиденцијама. Прихватљиве су евиденције које могу одмах да буду доступне са друге локације електронским или другим путем.

6.16 Спецификације, упутства, процедуре и евиденције могу да се чувају или у облику оригинала или као веродостојне копије, као што су, на пример, фотокопије, микрофилм, или друге верне копије оригиналних евиденција. Када се користе редуковане технике, као што су, на пример, прављење микрофилмова или електронских евиденција, треба да буде доступна одговарајућа опрема за проналажење докумената и за израду штампане копије.

6.17 Треба успоставити и документовати спецификације за сировине, за међупроизводе када је потребно, активне фармацеутске састојке (API) и материјале за паковање и обележавање. Поред тога, спецификације могу бити потребне и за неке друге материјале као што су помоћна средства у производњи, или друге материјале који се користе у току производње међупроизвода или активних фармацеутских супстанци (API), а који би могли да имају пресудан утицај на квалитет. Потребно је успоставити и документовати критеријуме прихватљивости за параметре процесне контроле.

6.18 Ако се на документима користе електронски потписи, они морају да буду одобрени и безбедни.

6.2 Евиденција чишћења и коришћења опреме

6.20 Евиденције о употреби важније опреме, чишћењу, санитацији и/или стерилизацији и одржавању треба да садрже датум, време (ако је то потребно), назив производа и број сваке серије произведене на тој опреми, као и податке о особи која је извршила чишћење и одржавање.

6.21 Ако је опрема намењена за производњу једног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API), појединачне евиденције о опреми нису неопходне ако серије тог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) следе у низу који може да се прати. У случају употребе наменске опреме, евиденције чишћења, одржавања и употребе могу да представљају део евиденције о производњи серије или могу да се воде засебно.

6.3 Евиденције о сировинама, међупроизводима, материјалима за обележавање и паковање активних фармацеутских састојака (API)

6.30 Треба водити евиденције које садрже следеће:

- Пословно име произвођача, идентитет и количину сваке пошиљке за сваку серију сировина, међупроизвода или материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (API); пословно име испоручиоца/добављача; контролни број(еви) испоручиоца, ако је(су) познат(и) или неки други идентификациони број; број додељен при пријему пошиљке; и датум пријема пошиљке;

- Резултате свих извршених тестова или испитивања и закључке изведене на основу њих;

- Евиденције које прате употребу материјала;
- Документацију о испитивању и прегледу усклађености материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (API) са успостављеним спецификацијама; и
- Коначну одлуку у погледу одбијених сировина, међупроизвода или материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (API).

6.31 Примерак одобрених етикета треба сачувати ради поређења са издатим.

6.4 Главна упутства за производњу (Главне евиденције о производњи и контроли)

6.40 Како би се обезбедила уједначеност од серије до серије, потребно је да главна упутства за производњу сваког међупроизвода и активног фармацеутског састојка (API) припреми, датира и потпише једна особа, а да их независно провери, датира и потпише особа из службе(и) за квалитет.

6.41 Главна упутства за производњу треба да садрже:

- Назив међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) који се производи и идентификациону шифру референтног документа, ако је то применљиво;
- Комплетан списак сировина и међупроизвода означених називима или шифрама које су довољно специфичне за идентификацију карактеристика у погледу квалитета;
- Прецизно наведене количине или пропорционалан однос сваке сировине или међупроизвода која ће се употребити, укључујући и мерну јединицу. Када количина није дефинисана, треба приложити обрачун за сваку величину серије или ниво производње. Када су наведена варирања у погледу количина, треба их образложити;
- Место производње и главну производну опрему која ће се користити;
- Детаљна упутства за производњу, укључујући следеће:
 - редослед операција,
 - опсег процесних параметара који ће се користити,
 - Упутство за узорковање и контроле током процеса са критеријумима прихватљивости, где је то потребно,
 - Временске рокове за завршетак појединих производних фаза и/или целог процеса, где је то потребно; и
 - очекивани опсег приноса производње у одговарајућим фазама процеса или у одговарајућим временским периодима;
 - Када је то потребно, треба се придржавати посебних напомена и мера предострожности или упућивања на исте; и
 - Упутства за складиштење међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) како би се обезбедила њихова погодност за употребу, укључујући и материјале за паковање и обележавање, као и посебне услове складиштења са временским роковима, где је то потребно.

6.5 Евиденције о производњи серије (Евиденције о производњи и контроли серије)

6.50 Евиденције о производњи серије треба припремити за сваки међупроизвод и активни фармацеутски састојак (API), а оне треба да садрже потпуне информације у вези са производњом и контролом сваке серије. Евиденцију о производњи серије треба проверити пре њеног издавања како би се обезбедило да је то важећа верзија која је читљива, прецизна копија одговарајућег главног упутства за производњу. Ако је евиденција о производњи серије израђена на основу засебног дела главног документа, онда тај документ треба да садржи референцу/позивање на важеће главно упутство за производњу које је употребљено.

6.51 Ове евиденције треба да буду нумерисане јединственим бројем серије или идентификационим бројем, датиране и потписане при издавању. Код континуиране производње, шифра производа заједно са датумом и временом може да послужи као јединствена идентификација до додељивања коначног броја.

6.52 Документација о завршетку сваке значајне фазе у евиденцијама о производњи серије (евиденције о производњи и контроли серије) треба да садржи следеће:

- Датуме и, када је то потребно, времена;
- Идентитет употребљене главне опреме (нпр. реактори, машине за сушење, млинови, итд.);
- Специфичну идентификацију сваке серије, укључујући количину и бројеве серије сировина, међупроизвода односно свих материјала коришћених у производњи;
- Евидентиране добијене резултате критичних процесних параметара;
- Свако извршено узорковање;

- Потписе особа које обављају и директно надгледају или проверавају сваку кључну фазу у производној операцији;
- Резултате контрола током процеса и лабораторијских испитивања;
- Добијене приносе у одговарајућим фазама производње или временским периодима;
- Опис паковања и обележавања међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API);
- Репрезентативну етикету активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, ако је комерцијално доступна;
- Свако запажено одступање, процену одступања, спроведено истраживање (уколико је потребно) или позивање на то истраживање, ако се засебно чува; и
- Резултате испитивања које се врши ради пуштања у промет.

6.53 Треба успоставити и придржавати се писаних процедура за истраживање кључних одступања или резултата ван спецификације за серију међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API). Истраживање треба да се прошири и на друге серије које су можда у вези са датим неиспуњавањем или одступањем.

6.6 Евиденције о лабораторијској контроли

6.60 Евиденције о лабораторијској контроли треба да садрже комплетне податке добијене из свих испитивања спроведених ради провере испуњавања успостављених спецификација и стандарда, укључујући и следеће:

- Опис узорака достављених на испитивање, укључујући назив или порекло материјала, број серије или другу шифру за разликовање, датум узимања узорка, и када је то потребно, количину и датум када је узорак примљен на тестирање;
- Референцу или позивање на сваку коришћену методу испитивања;
- Податак о тежини, односно количини узорка коришћеног за сваки тест, како је и описано у методи; податке о или упућивање на припрему и испитивање референтних стандарда, реагенса и стандардних раствора;
- Комплетну евиденцију свих необрађених података добијених при сваком тесту, уз графиконе, дијаграме и спектре лабораторијских инструмената, означеним тако да приказују специфичан материјал и серију који су испитују;
- Евиденције свих обрачуна извршених у вези са испитивањем, укључујући, на пример, мерне јединице, факторе конверзије и факторе еквиваленције;
- Навођење резултата испитивања и њихово поређење са успостављеним критеријумима прихватљивости;
- Потпис особе која је извршила сваки тест и датум(и) вршења тестова; и
- Датум и потпис друге особе која је извршила проверу оригиналних евиденција у погледу прецизности, потпуности и усклађености са успостављеним стандардима.

6.61 Детаљне евиденције треба водити и о следећем:

- Свим изменама успостављене аналитичке методе;
- Периодичној калибрацији лабораторијских инструмената, апарата, мерних инструмената и инструмената за евидентирање;
- Свим тестовима стабилности спроведеним на активним фармацеутским састојцима (API); и
- Истраживању резултата ван спецификација (OOS).

6.7 Преглед евиденције о производњи серије

6.70 Треба успоставити и придржавати се писаних процедура у погледу прегледа и одобравања евиденција о производњи серије и лабораторијској контроли, укључујући паковање и обележавање, како би се утврдила усклађеност међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) са успостављеним спецификацијама, пре него што се серија пусти у промет или дистрибуира.

6.71 Служба(е) за квалитет треба да изврши(е) преглед и одобри(е) евиденције о производњи серије и лабораторијској контроли за кључне фазе процеса, пре пуштања у промет или дистрибуције серије активног фармацеутског састојка (API). Преглед евиденција о производњи и лабораторијској контроли у фазама процеса које нису критичне може да изврши квалификовано производно особље или особље других служби на основу процедура одобрених од стране службе(и) за квалитет.

6.72 Све евиденције о одступањима, истраживањима и о резултатима ван спецификације треба прегледати у оквиру прегледа евиденције о серији пре него што се она пусти у промет.

6.73 Служба(е) за квалитет може(гу) да пренесе(у) служби за производњу задужење и овлашћење за пуштање у промет међупроизвода, изузев за оне међупроизводе који су произведени за даљу употребу изван производне компаније.

7. Управљање материјалима

7.1 Опште контроле

7.10 Треба да постоје писане процедуре које описују пријем, идентификацију, карантин, складиштење, руковање, узорковање, испитивање и одобравање или одбијање материјала.

7.11 Произвођачи међупроизвода и/или активних фармацеутских састојака (API) треба да имају систем за процену добављача критичних материјала.

7.12 Материјале треба куповати на основу успостављене спецификације, од добављача одобрених од стране службе(и) за квалитет.

7.13 Ако добављач критичног материјала није и произвођач тог материјала, онда произвођачу међупроизвода и/или активног фармацеутског састојка (API) треба да буде познато пословно име и адреса произвођача тог материјала.

7.14 Измена извора набавке критичним сировинама треба да се третира у складу са тачком 13, Контрола измена.

7.2 Пријем и карантин

7.20 При пријему, а пре преузимања, сваки контејнер или група контејнера са материјалом мора да се прегледа визуелно у погледу исправности обележавања (укључујући однос између назива који користи испоручилац и назива који интерно користи произвођач, ако су ова два назива различита), оштећења контејнера, оштећења печата и постојања доказа о отварању или контаминацији. Материјале треба држати у карантину док се не изврши узорковање, испитивање или тестирање, према потреби, и док се не одобре за употребу.

7.21 Пре мешања пристиглих материјала са постојећим залихама (нпр. растварачи или залихе у силосима), потребно је да се они идентификују као исправни, испитани, према потреби, и одобрени за употребу. Треба да буду доступне процедуре којима се спречава да се пристигли материјали грешком помешају са постојећим залихама.

7.22 Ако се испоруке материјала у bulk-у врше у ненаменским контејнерима, потребно је уверити се да није дошло до унакрсне контаминације из контејнера. Ово се може проверити на један или више од следећих начина:

- потврдом о чишћењу
- испитивањем трагова нечистоћа
- инспекцијом добављача.

7.23 Велике контејнере за складиштење и њихове пратеће цеви и линије за пуњење и пражњење треба на одговарајући начин обележити.

7.24 Сваком контејнеру или групи контејнера (серије) материјала треба да се додели јединствена шифра, број серије или пријемни број. Овај број треба да се користи у евиденцији распореда сваке серије. Треба да постоји систем за идентификацију статуса сваке серије.

7.3 Узорковање и испитивање полазних материјала за производњу

7.30 Треба спровести бар једну анализу да би се проверио идентитет сваке серије материјала, са изузетком материјала наведених у тачки 7.32. Сертификат анализе испоручиоца може да се употреби уместо вршења других анализа под условом да произвођач има успостављен систем за процену добављача.

7.31 Одобравање добављача треба да садржи процену која пружа адекватан доказ (нпр. претходна историја квалитета) да произвођач може редовно да добија материјал који задовољава захтеве успостављене у спецификацији. Треба спровести комплетне анализе на најмање три серије пре него што се редукује испитивање. Међутим, у одговарајућим интервалима треба да се изврши комплетна анализа и да се упореди са сертификатима анализе. Поузданост сертификата анализе треба проверавати у редовним интервалима.

7.32 Помоћна средства у производњи, опасне или високо токсичне сировине, друге специјалне материјале или материјале који се преносе у другу службу у оквиру исте компаније, није потребно анализирати ако се од произвођача добије сертификат анализе који доказује да су ове сировине у складу са успостављеним спецификацијама. Визуелни преглед контејнера, обележавања и евиденције

бројева серије треба да помогне при утврђивању идентитета ових материјала. Изостављање анализирања ових материјала треба образложити и документовати.

7.33 Узорци треба да буду репрезентативни примерци серије материјала из које су узети. У методама узорковања потребно је навести број контејнера који ће се узорковати, део контејнера из кога ће се узорковати и количину материјала која ће се узети из сваког контејнера. Број контејнера који ће се узорковати и величину узорка треба одредити на основу плана узорковања при чему се узима у обзир критичност материјала, његова варијабилност, претходна историја квалитета испоручиоца и количина потребна за анализу.

7.34 Узорковање треба спроводити на за то предвиђеним местима и у складу са процедурама успостављеним тако да се спречи контаминација материјала који се узоркује и контаминација других материјала.

7.35 Контејнере из којих се узимају узорци треба отворити пажљиво и потом их треба поново затворити. Потребно их је обележити као контејнере из којих је узет узорак.

7.4 Складиштење

7.40 Материјалима треба руковати и складиштити их на начин којим се спречава разграђивање, контаминација и унакрсна контаминација.

7.41 Материјал који се складишти у бурадима, врећама или кутијама од влакана не треба да се држи на поду, и по потреби треба да се смести тако да се омогући чишћење и преглед.

7.42 Материјали треба да се складиште под условима и у временском периоду који неће штетно утицати на њихов квалитет и обично треба да се води рачуна о томе да се прво користе најстарије залихе.

7.43 Одређени материјали у одговарајућим контејнерима могу да се држе на отвореном, под условом да идентификационе ознаке остану читљиве и да се контејнери на одговарајући начин очисте пре отварања и употребе.

7.44 Одбијене материјале треба као такве обележити и држати под условима карантина, тако да се спречи неовлашћена употреба тих материјала у производњи.

7.5 Поновна процена

7.50 Материјале треба поново процењивати према потреби, како би се утврдила њихова погодност за употребу (нпр. после продуженог складиштења или излагања топлоти или влази).

8. Производња и контрола током процеса (процесна контрола)

8.1 Производне операције

8.10 Сировине за производњу међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API) треба мерити или одмеравати под одговарајућим условима који не утичу на њихову погодност за употребу. Уређаји за мерење тежине и остала мерења треба да поседују прецизност која одговара њиховој намени.

8.11 Ако је материјал подељен на мање количине ради каснијег коришћења у производним операцијама, контејнер у коме се материјал држи треба да буде погодан и обележен на такав начин да буду доступне следеће информације:

- Назив материјала и/или шифра материјала;
- Пријемни или контролни број;
- Тежина или мера материјала у новом контејнеру и
- Датум поновног тестирања ако је потребно.

8.12 Критичне операције мерења тежине, других мерења или размеравања на мање количине треба да се обављају у присуству супервизора или их треба подвргнути еквивалентној контроли. Пре употребе, производно особље треба да провери да ли су то материјали који су наведени у евиденцијама о серији за намењени међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API).

8.13 Друге критичне активности треба обављати у присуству супервизора или их треба подвргнути еквивалентној контроли.

8.14 Добијени производни приноси треба да се упореде са очекиваним приносима у утврђеним фазама производног процеса. Очекиване производне приносе са одговарајућим границама одступања треба утврдити на основу претходно добијених лабораторијских, пробних или производних података. Одступања од производног приноса, у критичним фазама процеса, треба испитати како би се утврдио њихов утицај или потенцијални утицај на коначан квалитет таквих серија.

8.15 Сва одступања треба документовати и образложити. Свако критично одступање треба истражити.

8.16 Процесни статус већих јединица опреме треба да се наведе или на појединачним деловима опреме или путем одговарајуће документације, компјутерских контролних система или на неки други начин.

8.17 Материјали који треба да се репроцесирају или прераде треба да се контролишу на одговарајући начин како би се спречила његова неовлашћена употреба.

8.2 Временски рокови

8.20 Ако су у главним упутствима за производњу наведени временски рокови (тачка 6.41), тих се временских рокова треба придржавати како би се обезбедио квалитет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API). Одступања треба документовати и проценити. Временски рокови могу да буду неодговарајући када се ради о процесу који траје до постизања неке циљне вредности (нпр. подешавање рН, хидрогенација, сушење до претходно специфицираног нивоа) јер је завршетак реакција или процесних фаза условљен узорковањем и испитивањем током процеса.

8.21 Међупроизводи који се задржавају до наставка производње треба да се складиште у одговарајућим условима како би се обезбедила њихова погодност за употребу.

8.3 Узорковање током процеса и процесна контрола

8.30 Потребно је успоставити писане процедуре за праћење тока процеса и контролу извршења оних фаза процеса производње које могу да проузрокују разлике у квалитативним карактеристикама међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API). Контроле током процеса и критеријуме за њихову прихватљивост треба дефинисати на основу информација добијених током фазе развоја или на основу историјских података.

8.31 Критеријуми прихватљивости и врста и обим испитивања могу да зависе од природе међупроизвода или активног фармацеутског састојка који се производе, од реакције или фазе процеса који се спроводи и степена до кога процес може да доведе до разлике у квалитету производа. Мање строге контроле током процеса могу да буду прикладне у раним фазама процеса, док су строжије контроле прикладније за касније фазе процеса (нпр. фазе изоловања и пречишћавања).

8.32 Критичне контроле током процеса (и надзор критичног процеса), укључујући контролне тачке и методе треба навести у писменој форми и мора да их одобри служба(е) за квалитет.

8.33 Контроле током процеса може да обавља квалификовано особље из производње, а процес може да се прилагоди без претходно одобрења службе(и) за квалитет, ако се та прилагођавања врше у оквиру претходно утврђених граница које је одобрила служба(е) за квалитет. Сви тестови и резултати треба да се у потпуности документују, што представља део евиденције о производњи серије.

8.34 У писаним процедурама треба да се опишу методе узорковања материјала у току процеса, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API). Планови и процедуре узорковања треба да се заснивају на научно заснованим праксама узорковања.

8.35 Узорковање током процеса треба да се спроводи применом процедура које су успостављене тако да се спречи контаминација узоркованог материјала и других међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API). Потребно је успоставити процедуре којима се гарантује интегритет узорака после узорковања.

8.36 Истраживања резултата ван спецификација (OOS) обично нису потребна за тестове процесне контроле који се врше у циљу праћења и/или прилагођавања процеса.

8.4 Мешање серија међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API)

8.40 За потребе овог документа, мешање се дефинише као процес комбиновања материјала са истом спецификацијом у циљу добијања хомогеног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API). Мешање делова из појединачних серија током процеса (нпр. сакупљање неколико пуњења центрифуге из једне кристализационе серије) или комбиновање делова из неколико серија ради даље обраде сматра се делом производног процеса, а не мешањем.

8.41 Серије које су ван спецификација не смеју да се мешају са другим серијама у циљу задовољавања захтева из спецификација. Свака серија која је у саставу мешавине треба да је пре мешања произведена устаљеним процесом и треба да је испитана и проверена у смислу задовољавања одговарајућих спецификација.

8.42 Прихватљиве операције мешања укључују, али нису ограничене на следеће:

- Мешање малих серија у циљу повећања величина серије

- Мешање остатака (нпр. релативно малих количина изолованог материјала) из серија истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) како би се добила једна серија.

8.43 Процес мешања треба адекватно контролисати и документовати, а мешану серију треба испитати, када је то потребно, како би се утврдило да је у складу са успостављеном спецификацијом.

8.44 Евиденција о производњи серије за процес мешања треба да омогући следљивост до појединачних серија које сачињавају мешавину.

8.45 Када су физичке особине активног фармацеутског састојка критичне (нпр. када су активни фармацеутски састојци намењени за употребу у чврстим оралним облицима или суспензијама), операције мешања треба да се валидирају да би се доказала хомогеност комбиноване серије. Валидација мора да укључи испитивање критичних особина (нпр. дистрибуција величине честица, наспина густина) на које процес мешања може да утиче.

8.46 Ако мешање може негативно да утиче на стабилност, треба извршити испитивање стабилности готових мешаних серија.

8.47 Датум истека рока трајања или поновног тестирања мешане серије треба да се заснива на датуму производње најстаријих остатака или серије у мешавини.

8.5 Контрола контаминације

8.50 Резидуалне материје могу да се преносе у следеће серије истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) уколико постоји адекватна контрола. У ове примере спадају резидуи (остаци) који су залепљени за зидове микронизатора, слој влажних кристала који је заостао у добошу центрифуге након пражења, као и непотпуно пражење течности или кристала из процесних судова приликом преноса материјала у следећу фазу процеса. Такво преношење не сме да доведе до преноса деградационих производа или контаминације микроорганизма који могу неповољно да измене успостављени профил нечистоће активног фармацеутског састојка (API).

8.51 Производне операције треба да се спроводе на начин који ће спречити контаминацију међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) другим материјалима.

8.52 После пречишћавања активним фармацеутским састојцима (API) треба руковати на такав начин да се предузму мере предострожности ради спречавања контаминације.

9. Паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (API) и међупроизвода

9.1 Опште напомене

9.10 Треба да постоје писане процедуре које описују пријем, идентификацију, карантин, узорковање, испитивање и/или тестирање и одобравање за употребу, као и руковање материјалима за паковање и обележавање.

9.11 Материјали за паковање и обележавање треба да буду у складу са успостављеним спецификацијама. Они који нису у складу са таквим спецификацијама треба да се одбију како би се спречила њихова употреба у операцијама за које нису погодни.

9.12 Треба водити евиденцију о свакој пошиљци материјала за обележавање и паковање која доказује пријем, испитивање или тестирање, као и да ли је материјал прихваћен или одбијен.

9.2 Материјали за паковање

9.20 Контејнери треба да обезбеде адекватну заштиту од разграђивања или контаминације међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) до које може да дође током транспорта и препоручених услова складиштења.

9.21 Контејнери треба да буду чисти и, када је то потребно због природе међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API), треба да буду дезинфиковани како би се обезбедила њихова подобност за намењену употребу. Ови контејнери не треба да буду реактивни, адитивни или апсорптивни како не би изменили квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) изван утврђених граница.

9.22 Ако се поново користе, контејнери треба да се чисте у складу са документованим процедурама, а све претходне етикете треба уклонити или избрисати.

9.3 Издавање и контрола етикета

9.30 Приступ простору за складиштење материјала за обележавање треба да буде ограничен само на овлашћено особље.

9.31 Треба користити процедуре за усаглашавање количине издатих, употребљених и враћених етикета, као и за процену утврђених неусаглашености између броја обележених контејнера и броја издатих етикета. Такве неусаглашености треба истражити, а истраживање треба да одобри(е) служба(е) за квалитет.

9.32 Целокупан вишак етикета на којима се налазе бројеви серије или други подаци у вези са одређеном серијом треба да се униште. Враћене етикете треба да се држе и складиште на начин који спречава забуне и омогућава правилну идентификацију.

9.33 Сувишне и застареле етикете треба уништити.

9.34 Опрему за штампање података у операцијама паковања треба контролисати како би се осигурало да су одштампани подаци у складу са подацима специфицираним у евиденцији о производњи серије.

9.35 Одштампане етикете издате за серију треба пажљиво испитати у погледу исправности идентитета и усклађености са спецификацијама у главној евиденцији о производњи серије. Резултате овог испитивања треба документовати.

9.36 Примерак одштампане етикете, као репрезентативан примерак употребљених етикета, треба приложити у евиденцији о производњи серије.

9.4 Операције паковања и обележавања

9.40 Треба да постоје документоване процедуре које су успостављене тако да обезбеђују коришћење исправног материјала за паковање и етикета.

9.41 Операције обележавања треба да буду успостављене на такав начин да се спрече забуне. Треба да постоји физичка или просторна раздвојеност од операција са другим међупроизводима или активним фармацеутским састојцима (API).

9.42 На етикетама која се користе за контејнере међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) треба да се наведу назив или идентификациони број, број серије производа и услови складиштења, када су те информације од кључне важности да би се обезбедио квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

9.43 Уколико међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API) треба да се користи ван контроле произвођачевог система за управљање материјалима, на етикети треба да стоје и пословно име и адреса произвођача, количина садржаја, посебни услови транспорта, као сви други посебни законски захтеви. Код међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) који имају одређен рок трајања, датум истека рока трајања треба да се наведе на етикети као и у Сертификату анализе. Када су у питању међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) који имају одређен рок за поновно тестирање, датум поновног тестирања треба да се наведе на етикети и/или у Сертификату анализе.

9.44 Просторије у којима се врши паковање и обележавање треба контролисати непосредно пре употребе како би се осигурало да су уклоњени сви материјали који нису потребни за следећу операцију паковања. Ово испитивање треба да се документује у евиденцијама о производњи серије, у дневнику опреме или другом документационом систему.

9.45 Упаковани и обележени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) треба да се прегледају како би се осигурало да контејнери и паковања у серији имају исправне етикете. Овај преглед треба да представља део операције паковања. Резултати ових прегледа треба да се евидентирају у евиденцијама о производњи или контроли серије.

9.46 Контејнери међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) који се транспортују ван контроле произвођача треба да се запечате на такав начин да, у случају да је печат поломљен или недостаје, прималац испоруке буде упозорен на могућност да је садржај измењен.

10. Складиштење и дистрибуција

10.1 Процедуре складиштења

10.10 Треба да постоје просторије за складиштење под одговарајућим условима свих материјала (нпр. контролисана температура и влажност када је то неопходно). Треба да се воде евиденције о овим условима ако су они критични за одржавање карактеристика материјала.

10.11 Уколико не постоји алтернативни систем за превенцију ненамерне или неовлашћене употребе материјала у статусу карантина, одбијених, враћених или материјала повучених из промета, морају да се одреде посебни складишни простори за привремено складиштење тих материјала до доношења одлуке о њиховој употреби.

10.2 Процедуре дистрибуције

10.20 Активни фармацеутски састојци (API) и међупроизводи могу да се одобре за дистрибуцију трећој страни само ако је дато одобрење за пуштање у промет од стране службе(и) за квалитет. Активни фармацеутски састојци (API) и међупроизводи могу да се под статусом карантина пренесу у другу службу под контролом произвођача ако то одобри(е) служба(е) за квалитет, као и под условом да постоје одговарајуће контроле и документација.

10.21 Активни фармацеутски састојци (API) и међупроизводи треба да се транспортују на такав начин који нема неповољан утицај на њихов квалитет.

10.22 Посебни услови транспорта или складиштења неког активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода треба да се наведу на етикети.

10.23 Произвођач треба да обезбеди да прималац уговора (уговарач) за транспорт активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода познаје и придржава се одговарајућих услова транспорта и складиштења.

10.24 Треба да постоји систем помоћу кога може одмах да се одреди коме је дистрибуирана свака серија међупроизвода и/или активног фармацеутског састојка (API), како би се омогућило њено повлачење.

11. Лабораторијске контроле

11.1 Опште контроле

11.10 Независна(е) служба(е) за квалитет треба да има на располагању одговарајуће лабораторије.

11.11 Треба да постоје документоване процедуре које описују узорковање, тестирање, одобравање или одбијање материјала, као и евидентирање и чување лабораторијских података. Лабораторијске евиденције треба водити у складу са тачком 6.6.

11.12 Све спецификације, планови узорковања и процедуре испитивања треба да буду научно валидне и прикладне како би се обезбедило да сировине, међупроизводи и активни фармацеутски састојци (API), као и етикете и материјали за паковање, буду у складу са успостављеним стандардима квалитета и/или чистоће. Спецификације и методе испитивања морају да буду у складу са онима наведеним у документацији за регистрацију. Могу да постоје и додатне спецификације поред оних наведених у документацији за регистрацију. Спецификације, планове узорковања и методе испитивања, укључујући и њихове измене, треба да предложи одговарајућа организациона јединица, а њихову ревизију и одобравање врши(е) служба(е) за квалитет.

11.13 Треба успоставити одговарајуће спецификације за активне фармацеутске састојке (API) у складу са прихваћеним стандардима и производним процесом. Спецификације треба да садрже контролу нечистоћа (нпр. органских нечистоћа, неорганских нечистоћа и резидуалних растварача). Ако активни фармацеутски састојак (API) има у спецификацији захтев у погледу микробиолошке чистоће, треба успоставити и придржавати се одговарајућих граничних акционих вредности у погледу укупног броја микроорганизама и штетних организама. Ако активни фармацеутски састојак (API) има у спецификацији захтев за ендотоксине, треба успоставити и придржавати се одговарајућих граничних акционих вредности.

11.14 Лабораторијске контроле треба пратити и документовати у време извођења. Било каква одступања од наведених процедура треба да се документују и образложе.

11.15 Било који резултат који је ван спецификације треба да се истражи и документује у складу са процедуром. Ова процедура треба да захтева анализу података, процену да ли постоји неки значајан проблем, доделу задужења за корективне мере и закључке. Свако поновно узорковање и/или поновно тестирање после резултата ван спецификације треба да се изврши у складу са документованом процедуром.

11.16 Реагенси и стандардни раствори треба да се припремају и обележавају у складу са писаним процедурама. Рокови трајања треба да се примене на одговарајући начин код аналитичких реагенса или стандардних раствора.

11.17 Примарни референтни стандарди треба да се набаве према потреби за одговарајуће активне фармацеутске састојке (API). Извор сваког примарног референтног стандарда треба да се документује. Треба да се воде евиденције о складиштењу и употреби сваког примарног референтног стандарда у складу са препорукама испоручиоца. Примарни референтни стандарди набављени од званично признатог извора се обично употребљавају без тестирања ако су чувани под условима које је препоручио добављач.

11.18 Када примарни референтни стандард није набављен од званично признатог извора, треба да се успостави "интерни примарни стандард". У том случају треба да се изврши одговарајуће тестирање како би се у потпуности утврдио идентитет и чистоћа примарног референтног стандарда. Треба да се води одговарајућа документација о овом тестирању.

11.19 Секундарни референтни стандарди треба да се на одговарајући начин припреме, идентификују, тестирају, одобре и чувају. Подобност сваке серије секундарног референтног стандарда треба да се утврди пре прве употребе и то поређењем са примарним референтним стандардом. Сваку серију секундарног референтног стандарда треба периодично поново квалификовати у складу са писменим протоколом.

11.2 Тестирање међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API)

11.20 За сваку серију међупроизвода и активног фармацеутског састојка (API), треба да се спроведу одговарајући лабораторијски тестови како би се утврдила усклађеност са спецификацијама.

11.21 За сваки активни фармацеутски састојак (API) обично треба да се дефинише профил нечистоћа који описује утврђене и неутврђене нечистоће присутне у серији произведеној специфичним контролисаним производним процесом. Профил нечистоћа треба да садржи идентитет или неку квалитативну аналитичку одредницу (нпр. време ретенције), опсег сваке запажене нечистоће и

класификацију сваке идентификоване нечистоће (нпр. неорганска, органска, растварач). Профил нечистоћа обично зависи од производног процеса и порекла активног фармацеутског састојка (API). Профили нечистоћа обично нису потребни за активне фармацеутске састојке (API) биљног или животињског порекла. Биотехнолошка разматрања обухваћена су Смерницом ICH Q6B.

11.22 Профил нечистоћа треба да се у одговарајућим интервалима упореди са профилем нечистоћа у прописима или са ранијим подацима како би се откриле промене активног фармацеутског састојка (API) које су резултат промене сировина, параметара функционисања опреме или производног процеса.

11.23 Оговарајући микробиолошки тестови треба да се спроводе на свакој серији међупроизвода и активног фармацеутског састојка (API) код кога је микробиолошка чистоћа постављена као захтев у спецификацији.

11.3 Валидација аналитичких процедура - видети тачку 12.

11.4 Сертификати анализе

11.40 Оригинални Сертификати анализе треба да се издају на захтев за сваку серију међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

11.41 У Сертификату анализе треба да се наведу подаци о називу међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) укључујући и, где је то потребно, његов степе чистоће, број серије и датум пуштања у промет. За међупроизводе или активне фармацеутске састојке (API) са роком трајања, датум истека рока трајања треба да се наведе на етикети и у Сертификату анализе. За међупроизводе или активне фармацеутске састојке (API) који имају одређен рок за поновно тестирање, датум поновног тестирања треба да се наведе на етикети и/или у Сертификату анализе.

11.42 У Сертификату треба да се наведу сви тестови извршени у складу са фармакопејским или захтевима купца, укључујући и границе прихватљивости и добијене нумеричке резултате (ако су резултати тестова нумерички).

11.43 Сертификати треба да буду датирани и потписани од стране овлашћеног особља из службе(и) за квалитет и треба да садрже пословно име, адресу и телефонски број оригиналног произвођача. Ако је анализе извршила фирма које врши препакивање или репроцесирање, у Сертификату анализе треба да стоји пословно име, адреса и телефонски број фирме које врши препакивање/репроцесирање, као и позивање на пословно име оригиналног произвођача.

11.44 Ако фирма које врши препакивање/репроцесирање, заступници или представници издају нове Сертификате или се Сертификати издају у њихово име, у овим Сертификатима треба да стоји пословно име, адреса и телефонски број лабораторије која је извршила анализу. Они такође треба да садрже позивање на пословно име и адресу оригиналног произвођача и оригинални Сертификат, чија је копија приложена.

11.5 Праћење стабилности активних фармацеутских састојака (API)

11.50 Треба да се успостави документован програм континуираног праћења стабилности активних фармацеутских састојака (API), а резултате треба употребити за потврђивање одговарајућих услова складиштења и датума поновног тестирања, односно рока трајања.

11.51 Процедуре које се користе при испитивању стабилности треба да буду валидиране и да буду такве да указују на промене стабилности.

11.52 Узорци за праћење стабилности треба да се чувају у контејнерима који одговарају контејнерима у којима се производи налазе у промету. На пример, ако се активни фармацеутски састојак (API) у промет ставља у врећама унутар буради од влакана, узорци за праћење стабилности могу да се пакују у врећама од истог материјала и у мањим бурадима направљеним од материјала сличног или истог састава као бурад за тржиште.

11.53 Обично прве три комерцијалне производне серије треба да се подвргну програму праћења стабилности како би се потврдио датум поновног тестирања или рок трајања. Међутим, ако подаци из претходних испитивања показују да се може очекивати да ће активни фармацеутски састојак (API) остати стабилан током најмање две године, у програму праћења стабилности могу да се користе мање од три серије.

11.54 Након тога, програму праћења стабилности треба да се дода најмање једна серија произведеног активног фармацеутског састојка (API) годишње (осим у случају да ниједна серија није произведена те године) и да се тестира најмање једанпут годишње како би се потврдила стабилност.

11.55 Код активних фармацеутских састојака (API) са кратким роком трајања, тестирање треба да се обавља чешће. На пример, код биотехнолошких/биолошких и других активних фармацеутских састојака (API) који имају рок трајања од годину дана или мање, узорке за стабилност треба узимати и тестирати једанпут месечно током прва три месеца, а после тога у тромесечним интервалима. Када постоје подаци који потврђују да стабилност активних фармацеутских састојака (API) није угрожена, може се размотрити изостављање одређених интервала за тестирање (нпр. тестирање на 9 месеци).

11.56 Где је то потребно, услови складиштења узорака за испитивање стабилности треба да буду у складу са ICH смерницама које се односе на стабилност.

11.6 Датум истека рока трајања и ретестирања (поновног тестирања)

11.60 Када неки међупроизвод треба да се транспортује ван контроле произвођачевог система за управљање материјалима, а утврђен је датум истека рока трајања или поновног тестирања, треба да буду доступни додатни подаци о стабилности (нпр. објављени подаци, резултати тестова).

11.61 Датум истека рока трајања или поновног тестирања активног фармацеутског састојка (API) треба да се заснива на процени података добијених из студија стабилности. Уобичајена је пракса да се користи датум поновног тестирања, а не датум истека рока трајања.

11.62 Прелиминарни датуми истека рока трајања или поновног тестирања активног фармацеутског састојка (API) могу да се заснивају на резултатима испитивања на пробним серијама ако (1) су пробне серије произведене методом производње и процедуром која одговара коначном поступку који ће се користити у комерцијалној производњи и (2) ако квалитет активног фармацеутског састојка (API) репрезентује материјал који ће се производити на комерцијалном нивоу.

11.63 За поновљено тестирање потребно је узети репрезентативни узорак.

11.7 Резервни узорци

11.70 Паковање и чување резервних узорака врши се ради потенцијалне процене квалитета серија активних фармацеутских састојака (API), а не ради тестирања стабилности у будућности.

11.71 На одговарајући начин идентификовани резервни узорци сваке серије активног фармацеутског састојка (API) треба да се чувају годину дана после рока истека рока трајања серије који је доделио произвођач или три године после дистрибуције серије, а узима се дужи од ова два наведена рока. Код активних фармацеутских састојака (API) са датумом поновног тестирања, слични резервни узорци треба да се чувају три године после потпуне дистрибуције серије од стране произвођача.

11.72 Резервни узорак треба да се чува у истом материјалу за паковање у коме се складишти и активни фармацеутски састојак (API) или који је еквивалентан или који даје бољу заштиту од паковања за тржиште. Потребно је сачувати довољне количине узорака како би могле да се спроведу бар две комплетне анализе у складу са фармакопејским захтевима или, ако не постоји монографија у фармакопеји, две комплетне анализе према спецификацији .

12. Валидација

12.1 Политика валидације

12.10 Потребно је да се документују свеукупна политика компаније, намере и приступ валидацији, укључујући и валидацију производних процеса, процедура чишћења, аналитичких метода, процедура контролних тестова током процеса, компјутеризованих система, као и особе задужене за осмишљавање, ревизију, одобравање и документовање сваке фазе валидације.

12.11 Кључне параметре/особине обично треба идентификовати током фазе развоја или на основу ранијих података, а такође треба одредити и обим поновљивих операција. Ово треба да подразумева следеће:

- Дефинисање активног фармацеутског састојка (API) у смислу његових кључних особина;
- Идентификовање процесних параметара који могу да утичу на кључне особине квалитета активног фармацеутског састојка (API);
- Утврђивање опсега за сваки кључни процесни параметар за који се очекује да ће бити употребљен током рутинске производње и процесне контроле.

12.12 Валидација треба да обухвати и оне операције за које се утврди да су од кључног значаја за квалитет и чистоћу активног фармацеутског састојка (API).

12.2 Документација о валидацији

12.20 Треба да се успостави валидациони протокол у писменој форми у коме се наводи како ће се спровести валидација одређеног процеса. Протокол треба да ревидира(ју) и одобри(е) служба(е) за квалитет и друге задужене службе.

12.21 У валидационом протоколу треба да се наведу кључне фазе процеса и критеријуми прихватљивости, као и врста валидације која ће се спровести (нпр. ретроспективна, проспективна, истовремена) као и број процесних циклуса.

12.22 Треба припремити извештај о валидацији који се позива на валидациони протокол, и у коме се сумирају добијени резултати, даје коментар о свим примећеним одступањима и изводе одговарајући закључци, укључујући давање препоруке за измене којима би се кориговали недостаци.

12.23 Сва одступања од валидационог протокола треба да се документују уз одговарајуће образложење.

12.3 Квалификација

12.30 Пре започињања активности валидације процеса, треба да се обави одговарајућа квалификација кључне опреме и помоћних система. Квалификација се обично врши спровођењем следећих активности, појединачно или комбиновано:

- Квалификација дизајна (DQ): документована верификација да је предложени пројекат постројења, опреме или система погодан за намеравану сврху.

- Инсталациона квалификација (IQ): документована верификација да опрема или системи, на начин на који су инсталирани или модификовани, одговарају одобреном пројекту, препорукама произвођача и/или захтевима корисника.

- Операциона квалификација (OQ): документована верификација да опрема или системи, на начин на који су инсталирани или модификовани, обављају намеравану функцију током целокупног предвиђеног операционог опсега.

- Квалификација извођења (PQ): документована верификација да опрема и помоћни системи, након повезивања, могу да функционишу ефикасно и поновљиво, на основу одобрених метода и спецификација процеса.

12.4 Приступи валидацији процеса

12.40 Валидација процеса (PV) је документовани доказ да процес, када се спроводи у оквиру успостављених параметара, може да функционише ефикасно и поновљиво и да произведе међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API) који задовољава претходно дефинисане спецификације и особине у погледу квалитета.

12.41 Постоје три могућа приступа валидацији. Проспективна валидација је најпожељнији приступ, али постоје изузеци када се могу употребити други приступи. Ови приступи и њихова применљивост се наводе у даљем тексту.

12.42 Проспективна валидација обично треба да се спроводи код свих процеса производње активних фармацеутских састојака (API), као што је дефинисано у тачки 12.12. Проспективна валидација која се врши код процеса производње активног фармацеутског састојка (API) треба да се обави пре комерцијалне дистрибуције лека произведеног од тог активног фармацеутског састојка (API).

12.43 Истовремена валидација може да се спроведе онда када подаци из поновљених производних циклуса нису доступни због тога што је произведен само ограничен број серија активног фармацеутског састојка (API), због тога што се серије активног фармацеутског састојка (API) производе ретко, или се серије активног фармацеутског састојка (API) производе валидираним процесом који је модификован. Пре завршетка истовремене валидације, серије могу да се пуне у промет и користе за производњу лека за комерцијалну дистрибуцију на основу свеобухватног праћења и тестирања серија активног фармацеутског састојка (API).

12.44 Може да се направи изузетак у случају ретроспективне валидације код добро установљених процеса који су коришћени без значајнијих промена у погледу квалитета активног фармацеутског састојка (API) насталих услед промена у погледу сировинама, опреме, система, постројења или производног процеса. Овај приступ валидацији може да се користи у следећим случајевима:

- (1) Када су идентификоване кључне особине у погледу квалитета и кључни параметри процеса;
- (2) Када су успостављени одговарајући критеријуми прихватљивости и контроле током процеса;
- (3) Када није било значајнијих недостатака у процесу/код производа који се могу приписати узроцима који нису грешка оператора или квар опреме које није у вези са погодношћу опреме, и
- (4) Када су успостављени профили нечистоћа за постојећи активни фармацеутски састојак (API).

12.45 Сериие које се бирају за ретроспективну валидацију треба да буду репрезентативне за све серије произведене у току периода који се разматра, укључујући и све серије које нису задовољиле захтеве спецификације, и треба да буду довољно бројне како би се демонстрирала доследност процеса. Резервни узорци могу да се тестирају у циљу добијања података за ретроспективну валидацију процеса.

12.5 Програм валидације процеса

12.50 Број производних циклуса који се валидирају зависиће од сложености процеса или од величине измене процеса који се разматра. Код проспективне и истовремене валидације, треба користити три узастопне успешно производне серије, али постоје ситуације у којима су потребни додатни производни циклуси који треба да докажу доследност процеса (нпр. сложени процеси производње активног фармацеутског састојка (API) или процеси производње активног фармацеутског састојка (API) са продуженим временом завршетка). Код ретроспективне валидације, углавном треба да се испитају подаци из десет до тридесет узастопних серија како би се проценила доследност процеса, али може да се испита и мањи број серија ако је то оправдано.

12.51 Током студија валидације процеса потребно је контролисати и пратити кључне параметре процеса. У процес валидације не треба укључивати параметре процеса који не утичу на квалитет, као што су, на пример, променљиве величине које се контролишу како би се смањило утрошак електричне енергије или коришћење опреме.

12.52 Валидација процеса треба да потврди да је профил нечистоћа сваког активног фармацеутског састојка (API) у оквиру граница утврђених спецификацијом. Профил нечистоћа треба да буде сличан или бољи од ранијих података и, када је то применљиво, од профила утврђеног током развоја процеса или од профила серија које се користе за клиничке и токсиколошке студије.

12.6 Периодична ревизија валидираних система

12.60 Системе и процесе треба периодично процењивати како би се проверило да ли још увек функционишу на валидан начин. Ако нису извршене никакве значајне измене система или процеса, а преглед квалитета потврђује да систем или процес доследно производе материјал у складу са спецификацијама, обично нема потребе за ревалидацијом.

12.7 Валидација чишћења

12.70 Процедуре чишћења обично треба да се валидирају. У начелу, валидација чишћења треба да се усмери на ситуације или фазе процеса у којима контаминација или пренос материјала представљају

највећи ризик за квалитет активног фармацеутског састојка (API). На пример, у раним фазама производње може бити непотребно да се валидирају процедуре чишћења опреме, када се заостаци уклањају у каснијим фазама пречишћавања.

12.71 Валидација чишћења треба да одговара начину на који се опрема заиста користи. Ако се разни активни фармацеутски састојци (API) или међупроизводи производе на истој опреми, а опрема се чисти истим поступком, за валидацију чишћења може да се одабере репрезентативни међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API). Овај избор треба да се заснива на растворљивости и сложености поступка чишћења, као и на прорачуну граница резидуалних материја заснованих на основу активности, токсичности и стабилности.

12.72 У протоколу за валидацију чишћења треба да се опишу опрема која се чисти, процедуре, материјали, прихватљиви нивои чишћења, параметри које треба пратити и контролисати и аналитичке методе. У протоколу такође треба да се наведе врста узорака које треба узети, као и начин на који се они прикупљају и обележавају.

12.73 Узорковање треба да укључи и узимање бриса, испирање или алтернативне методе (нпр. директна екстракција), када је то случај, како би се откриле и растворљиве и нерастворљиве резидуалне материје. Коришћене методе узорковања треба да буду такве да могу квантитативно да се измере нивои заостатака на површини опреме после чишћења. Узорковање брисом може да буде неизводљиво када површине које долазе у контакт са производом нису лако доступне због дизајна опреме и/или ограничења процеса (нпр. унутрашње површине црева, цеви за пренос, резервоари реактора са малим улазима или који долазе у контакт са токсичним материјалима, и мала сложена опрема као што су микронизатори и микрофлуидизатори).

12.74 Треба користити валидиране аналитичке методе које су довољно осетљиве да детектују резидуе или контаминанте. Границе детекције сваке аналитичке методе треба да буду довољно осетљиве да могу да се детектују успостављени прихватљиви нивоа резидуа или контаминанта. Треба да се утврди и могући ниво опоравка метода. Граничне вредности резидуа треба да буду изводљиве, достижне, проверљиве и да буду засноване на најштетнијим резидуама. Граничне вредности могу се заснивати на минимуму познатог фармаколошког, токсиколошког или физиолошког дејства активног фармацеутског састојка (API) или његове најштетније компоненте.

12.75 Студије чишћења/санитације опреме треба да укључе и микробиолошку и контаминацију ендотоксина код оних процеса где постоји потреба да се смањи укупан број микроорганизама или количина ендотоксина у активном фармацеутском састојку (API), или код процеса где таква контаминација може да буде значајна (нпр. коришћење нестерилних активних фармацеутских супстанци (API) у производњи стерилних лекова).

12.76 Процедуре чишћења треба надзирати у одговарајућим интервалима после валидације како би се осигурало да су ове процедуре ефикасне када се користе током рутинске производње. Чистоћа опреме може да се прати аналитичким тестирањем и визуелним прегледом, где је то изводљиво. Визуелни преглед може да омогући детекцију веће контаминације концентрисане на малим површинама, која би иначе могла остати непримећена ако би се применило само узорковање и/или анализа.

12.8 Валидација аналитичких метода

12.80 Аналитичке методе морају да се валидирају, осим у случају када је метода која се користи обухваћена фармакопејом или другом признатом стандардном референцом. Ипак, погодност свих коришћених метода тестирања треба проверити у реалним условима употребе и документовати.

12.81 Аналитичке методе треба да се валидирају тако да се укључи разматрање о карактеристика из ИСН смерница о валидацији аналитичких метода. Степен спроведене валидације аналитичких метода треба да одражава сврху анализе и фазу производног процеса активног фармацеутског састојка (API).

12.82 Одговарајућу квалификацију аналитичке опреме треба размотрити пре започињања валидације аналитичких метода.

12.83 Треба да се воде комплетне евиденције о свим изменама валидиране аналитичке методе. Такве евиденције треба да садрже разлог за измену и одговарајуће податке којима се потврђује да измена даје резултате који су једнако тачни и поуздани колико и успостављена метода.

13. Контрола измена

13.10 Треба да се успостави формални систем контроле измена како би се процениле све измене које могу да утичу на производњу и контролу међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

13.11 Писане процедуре треба да омогуће идентификацију, документовање, одговарајућу ревизију и одобравање измена у погледу сировина, спецификација, аналитичких метода, потројења, помоћних система, опреме (укључујући компјутерски хардвер), процесних фаза, материјала за обележавање и паковање и компјутерског софтвера.

13.12 Све предлоге за релевантне измене у смислу добре произвођачке праксе треба да саставе, прегледају и одобре одговарајуће организационе службе, а служба(е) за квалитет треба да их ревидира(ју) и одобри(е).

13.13 Потенцијални утицај предложених измена на квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка треба да се процени. Поступак класификације може бити од помоћи у одређивању нивоа тестирања, валидације и документовања неопходног за образлагање измена валидираног процеса. Измене се могу класификовати (нпр. као мање или веће) у зависности од природе и величине измена, као и од ефеката које ове измене могу да имају на процес. На основу научног просуђивања треба да се одреди која додатна тестирања и студије валидације су одговарајуће за образлагање неке измене валидираног процеса.

13.14 При примени одобрених измена, треба предузети мере које ће обезбеди ревизију свих докумената на које измене утичу.

13.15 После спровођења измене, треба да се изврши процена првих серија произведених или тестираних након измене.

13.16 Треба проценити у којој мери кључне измене могу да утичу на одређене датуме поновног тестирања или рок трајања. Ако је потребно, узорци међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) произведени измењеним процесом могу да се подвргну убрзаном програму студија стабилности и/или могу да се додају програму праћења стабилности.

13.17 Произвођаче одговарајућих готових лекова треба обавестити о изменама успостављених процедура за контролу производње и процеса које могу да утичу на квалитет активног фармацеутског састојка (API).

14. Одбијање и поновна употреба материјала

14.1 Одбијање

14.10 Међупроизводи и активни фармацеутски састојци (API) који не задовољавају захтеве успостављених спецификација треба као такви да се обележе и ставе у карантин. Ови међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) могу да се репроцесирају или прераде на начин који је описан у следећој тачки. Треба евидентирати коначан поступак са одбијеним материјалима.

14.2 Репроцесирање

14.20 Поновно увођење међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API), укључујући и оног који не задовољава стандарде или спецификације, у процес и репроцесирање које укључује понављање фазе кристализације или других одговарајућих фаза хемијске или физичке обраде (нпр. дестилација, филтрација, хроматографија, млевење), а које представљају део установљеног процеса производње, генерално се сматра прихватљивим. Међутим, ако се такво репроцесирање користи за већи број серија, онда би такво репроцесирање требало укључити као саставни део стандардног процеса производње.

14.21 Наставак процесне фазе, након што је контролни тест током процеса показао да та фаза у процесу није комплетна, сматра се делом нормалног процеса. То се не сматра репроцесирањем.

14.22 Враћање неизреаговалог материјала у процес и понављање хемијске реакције сматра се репроцесирањем, осим ако то није део устаљеног процеса. Таквом репроцесирању треба да претходи пажљива процена којом се обезбеђује да на квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) није штетно деловало потенцијално формирање нус-производа и прекомерно изреаговалих материјала.

14.3 Прерада

14.30 Пре доношења одлуке о преради серија које не задовољавају успостављене стандарде или спецификације, треба да се испита разлог њихове неусклађености.

14.31 Серије које су прерађене треба подвргнути одговарајућој процени, тестирању, испитивању стабилности ако је потребно, и документовању како би се доказало да је прерађени производ једнаког квалитета са производом произведеним у изворном процесу. Истовремена валидација је често одговарајући приступ валидацији процедуре прераде. То омогућава да се протоколом дефинишу процедура прераде, начин на који ће се она спровести, као и резултати који се очекују. Ако треба да се преради само једна серија, онда може да се напише извештај и серија пусти у промет чим се установи да је она прихватљива.

14.32 Процедуре треба да омогуће поређење профила нечистоће сваке прерађене серије са серијама произведеним устаљеним процесом. Када су рутинске аналитичке методе неадекватне за карактеризацију прерађене серије, потребно је употребити додатне методе.

14.4 Регенерација материјала и растварача

14.40 Регенерација (нпр. од матичног раствора или филтрата) реактанта, међупроизвода или активних фармацеутских састојака (API) сматра се прихватљивом под условом да постоје одобрене процедуре за регенерацију и да регенерисани материјали задовољавају спецификације погодне за њихову намеравану употребу.

14.41 Растварачи могу да се регенеришу и поново употребе у истим или различитим процесима под условом да се процедуре регенерације контролишу и прате како би се обезбедило да растварачи задовољавају одговарајуће стандарде пре поновне употребе или мешања са другим одобреним материјалима.

14.42 Нови и регенерисани растварачи и реагенси могу да се комбинују ако је одговарајућим тестовима доказана њихова погодност за све производне процесе у којима они треба да се употребе.

14.43 Употреба регенерисаних растварача, матичних раствора и других регенерисаних материјала треба адекватно да се документује.

14.5 Повраћај

14.50 Враћени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) треба да се као такви обележе и ставе у карантин.

14.51 Ако услови под којима су враћени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) били складиштени или транспортовани пре или за време враћања, или ако стање њихових контејнера изазива сумњу у њихов квалитет, враћене међупроизводе или активне фармацеутске састојке (API) треба репроцесирати, прерадити или уништити.

14.52 Треба водити евиденције о враћеним међупроизводима или активним фармацеутским састојцима (API). За сваки повраћај документација треба да садржи следеће:

- Пословно име и адресу примаоца робе
- Међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API), број серије и враћена количина
- Разлог за враћање
- Употребу или одлагање враћеног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API)

15. Рекламације и повлачења

15.10 Све рекламације у вези са квалитетом, било да су примљене усмено или писмено, треба да се евидентирају и истраже у складу са писаном процедуром.

15.11 Евиденције о рекламацијама треба да садрже следеће:

- Име и адресу подносиоца рекламације
- Име (и, када је то потребно, функцију) и телефонски број лица које подноси рекламацију;
- Природу рекламације (укључујући и назив и број серије активног фармацеутског састојка);
- Датум пријема рекламације;
- Првобитно предузету меру (укључујући и датуме и идентитет лица која су предузела меру);
- Све касније предузете мере;
- Одговор дат подносиоцу рекламације (укључујући датум када је одговор послат); и
- Коначну одлуку у вези са серијом или пошиљком међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

15.12 Евиденције о рекламацијама треба чувати како би се проценили трендови, учесталост рекламација код одређеног производа и тежина, у циљу предузимања додатних и, ако је потребно, неодложних корективних мера.

15.13 Треба да постоји писана процедура којом се дефинишу околности под којима треба размотрити повлачење неког међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

15.14 Процедуром повлачења треба да се дефинише ко мора да буде укључен у процену информација, како треба покренути повлачење, кога треба обавестити о повлачењу и како треба поступати са повученим материјалом.

15.15 У случају озбиљне или по живот потенцијално опасне ситуације потребно је информисати локалне, националне и/или међународне надлежне органе и затражити њихов савет.

16. Уговорни произвођачи (укључујући и лабораторије)

16.10 Сви уговорни произвођачи (укључујући и лабораторије) треба да се придржавају добре произвођачке праксе дефинисане у овим смерницама. Посебну пажњу треба посветити превенцији унакрсне контаминације и одржавању следљивости.

16.11 Уговорне произвођаче (укључујући и лабораторије) мора да процени давалац уговора, како би се обезбедила усаглашеност специфичних операција које се спроводе на местима извршења уговора са добром произвођачком праксом.

16.12 Треба да постоји писани уговор који је одобрен или формални споразум између даваоца и примаоца уговора, којим се детаљно дефинишу одговорности сваке стране у вези са добром произвођачком праксом, укључујући и предузимање мера у вези са квалитетом.

16.13 Уговор треба да омогући даваоцу уговора да прегледа постројења примаоца уговора у погледу усаглашености са добром произвођачком праксом.

16.14 Када је дозвољено подуговарање, примаоц уговора не сме да преноси на треће лице никакав посао који му је уговором поверен, без претходно обављене процене од стране даваоца уговора и његовог одобрења таквих аранжмана.

16.15 Евиденције о производњи и лабораторијским анализама треба чувати на месту спровођења активности и оне треба да буду доступне у сваком тренутку.

16.16 Измене процеса, опреме, метода тестирања, спецификација или других уговорних захтева могу да се врше само ако је давалац уговора упознат и ако одобрава те измене.

17. Заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање

17.1 Применљивост

17.10 Ова тачка се односи на било коју фирму осим оригиналног произвођача, која може да се бави трговином и/или да дође у посед, да се бави препакивањем, поновним обележавањем, руковањем, дистрибуцијом или складиштењем активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода.

17.11 Сви заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање морају да се придржавају добре произвођачке праксе онако како је то утврђено у овим смерницама.

17.2 Могућност праћења дистрибуираних активних фармацеутских састојака (API) и међупроизвода

17.20 Заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање морају да одржавају потпуну следљивост активних фармацеутских састојака (API) и међупроизвода које дистрибуирају. Документа која треба да се чувају и која треба да буду на располагању садрже следеће:

- Идентитет оригиналног произвођача
- Адресу оригиналног произвођача
- Наручбенице
- Отпремнице (транспортна документација)
- Документацију о пријему
- Име или ознаку активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода
- Број серије произвођача
- Евиденцију о транспорту и дистрибуцији
- Све изворне Сертификате анализе, укључујући и оне од оригиналног произвођача
- Датум поновног тестирања или истека рока трајања

17.3 Управљање квалитетом

17.30 Заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање треба да успоставе, документују и спроводе ефикасан систем управљања квалитетом, као што је наведено у тачки 2.

17.4 Препакивање, поновно обележавање и чување активних фармацеутских састојака (API) и међупроизвода

17.40 Препакивање, поновно обележавање и чување активних фармацеутских састојака (API) и међупроизвода треба да се врши под одговарајућим контролама добре произвођачке праксе, као што је предвиђено у овим смерницама, а у циљу избегавања забуна и губитка идентитета или чистоће активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода.

17.41 Препакивање треба да се спроводи под одговарајућим амбијенталним условима како би се избегла контаминација и унакрсна контаминација.

17.5 Стабилност

17.50 Треба спровести студије стабилности којима се оправдавају дефинисани датуми истека рока трајања или поновног тестирања, када се врши препакивање активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода у контејнер који се разликује од оног који је користио произвођач активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода.

17.6 Пренос података

17.60 Заступници, представници, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање морају купцу да пренесу све податке у вези са квалитетом или регистрацијом добијене од произвођача активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, као и да податке добијене од купца пренесу произвођачу активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода.

17.61 Заступник, представник, продавац, дистрибутер, фирма које врши препакивање и поновно обележавање, а који испоручује активни фармацеутски састојак (API) или међупроизвод купцу, мора дати пословно име оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, као и број(еве) испоручене(их) серије(а).

17.62 Заступник такође треба да обезбеди регулаторним органима на њихов захтев и податке о идентитету оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода. Оригинални произвођач може регулаторним органима да одговори директно или преко својих овлашћених заступника, у зависности од правног односа између овлашћених заступника и оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода. (У овом контексту "овлашћен" значи овлашћен од стране произвођача).

17.63 Треба се придржавати специфичних упутстава за Сертификате анализа описаних у тачки 11.4.

17.7 Поступање у случају рекламација и повлачења

17.70 Заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање треба да воде евиденцију о рекламацијама и повлачењима, као што је наведено у тачки 15, за све рекламације и повлачења о којима имају сазнања.

17.71 Ако то ситуација захтева, заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање треба да размотре рекламацију заједно са оригиналним произвођачем активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, како би утврдили да ли треба предузети било какве даље мере, било са са другим купцима који су можда примили овај активни фармацеутски састојак (API) или међупроизвод, или са регулаторним органима, или обоје. Одговарајућа страна треба да спроведе и документује истрагу о узроку рекламације или повлачења.

17.72 Када је рекламација упућена оригиналном произвођачу активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, евиденција коју воде заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање треба да садржи и све одговоре добијене од оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода (укључујући датум и пружене информације)

17.8 Руковање враћеним производима

17.80 Враћеним производима треба руковати онако како је описано у тачки 14.52. Заступници, представници, продавци, дистрибутери, фирме које врше препакивање и поновно обележавање треба да воде документацију о враћеним активним фармацеутским састојцима (API) или међупроизводима.

18. Посебна смерница за активне фармацеутске састојке (API) који се производе култивацијом ћелија/ферментацијом

18.1 Опште напомене

18.10 Циљ тачке 18 је да обради посебне контроле активних фармацеутских састојака (API) или међупроизвода који се производе култивацијом ћелија или ферментацијом, уз употребу природних или рекомбинантних организама, а што није на одговарајући начин обухваћено у претходним тачкама. Намера није да ова тачка буде самостална. У принципу, и у овом случају се примењују принципи добре произвођачке праксе описани у другим тачкама овог документа. Потребно је напоменути да су принципи ферментације за "класичне" процесе за производњу малих молекула и за процесе у којима се користе рекомбинантни и нерекомбинантни организми за производњу протеина и/или полипептида исти, иако се ниво контроле разликује. Када је то изводљиво, ова тачка ће се бавити тим разликама. У принципу, ниво контроле биотехнолошких процеса који се користе за производњу протеина и полипептида је већи од онога код класичних процеса ферментације.

18.11 Термин "биотехнолошки процес" (енгл. biotech) односи се на употребу ћелија или организама који су генерисани или модификовани рекомбинантном ДНК, технологијом хибридома или другим технологијама како би се добили активни фармацеутски састојци (API). Активни фармацеутски састојци (API) произведени биотехнолошким процесима се обично састоје од супстанци велике молекулске тежине, као што су, на пример, протеини и полипептиди, за које се дају посебна упутства у овој тачки. Одређени активни фармацеутски састојци (API) ниске молекулске тежине, као што су, на пример, антибиотици, аминокиселине, витамини и угљени хидрати могу такође да се производе технологијом рекомбинантне ДНК. Ниво контроле за ове активне фармацеутске састојке (API) је сличан оном који се користи код класичне ферментације.

18.12 Термин "класична ферментација" односи се на процесе за које се у производњи активних фармацеутских састојака (API) користе микроорганизми који постоје у природи и/или који су модификовани конвенционалним методама (нпр. зрачењем или хемијском мутагенезом). Активни фармацеутски састојци (API) произведени "класичном ферментацијом" су обично производи ниске молекулске тежине, као што су, на пример, антибиотици, аминокиселине, витамини и угљени хидрати.

18.13 Производња активних фармацеутских састојака (API) или међупроизвода из ћелијских култура или ферментацијом подразумева биолошке процесе као што су култивација ћелија или екстракција и пречишћавање материјала из живих организама. Треба напоменути да могу да постоје додатне производне фазе, као што је, на пример, физичкохемијска модификација, а које представљају део производног процеса. Сировине које се користе (подлоге за културе, пуферске компоненте) могу да проузрокују раст микробиолошких контаминација. У зависности од извора, методе израде и намераване употребе активног фармацеутског састојка (API) или међупроизвода, може да буде потребна контрола биолошког оптерећења, вирусне контаминације, и/или ендотоксина током производње и праћење процеса, у одговарајућим фазама.

18.14 У свим фазама производње треба успоставити одговарајуће контроле како би се обезбедио квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API). Узимајући у обзир да ова смерница започиње од фазе култивације ћелија/ферментације, претходне фазе (нпр. стварање банке ћелија) треба да се врше под одговарајућим процесним контролама. Ова смерница се односи на култивацију ћелија/ферментацију од тачке када се из банке ћелија узима бочица ради употребе у производњи.

18.15 Треба користити одговарајућу опрему и вршити контроле амбијенталних услова како би се ризик од контаминације свео на минимум. Критеријуми прихватљивости у погледу квалитета радне средине и учесталости праћења треба да зависе од фазе производње и услова производње (отворени, затворени или контролисани системи).

18.16 У принципу, контроле процеса треба да обухвате следеће:

- Одржавање радне банке ћелија (када је то потребно);
- Правилну инокулацију и ширење културе;
- Контролу кључних оперативних параметара у току ферментације/култивације ћелија;
- Праћење процеса раста ћелија, одрживости (за већину процеса ћелијских култура) и продуктивности, када је потребно;
- Процедуре прикупљања и пречишћавања којима се уклањају ћелије, ћелијски остаци и компоненте подлоге, чиме се врши заштита међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API) од контаминације (посебно микробиолошке природе) и од губитка квалитета;
- Праћење биоптерећења и, где је то потребно, нивоа ендотоксина у одговарајућим фазама производње; и

- Виролошку безбедност, као што је описано у ICH Q5A *Квалитет биотехнолошких производа: Процена виролошке безбедности биотехнолошких производа добијених из ћелијских линија људског или животињског порекла.*

18.17 Када је то потребно, треба доказати уклањање компонената подлоге, протеина ћелија домаћина, других нечистоћа везаних за процес, нечистоћа везаних за производ и контаминаната.

18.2 Одржавање банке ћелија и вођење евиденција

18.20 Приступ банкама ћелија треба да буде ограничен на овлашћено особље.

18.21 Банке ћелија треба да се чувају под условима складиштења осмишљеним тако да се очува виталност и спречи контаминација.

18.22 Треба водити евиденцију о употреби бочица из банака ћелија и о условима складиштења.

18.23 Када је то потребно, банке ћелија треба периодично процењивати како би се одредила погодност за употребу.

18.24 Ради потпуније информације о стварању банака ћелија, погледати Смерницу ICH Q5D *Квалитет биотехнолошких производа: Деривација и карактеризација ћелијских субстрата који се користе за производњу биотехнолошких/биолошких производа.*

18.3 Култивација ћелија/ферментација

18.30 Када је потребно асептично додавање ћелијских супстрата, подлога, пуфера и гасова, где год је то могуће треба користити затворене или изоловане системе. Ако се инокулација почетне бочице или накнадно преношење или додавање (медијума, пуфера) врши у отвореним посудама, потребно је да постоје контроле и процедуре којима би се ризик од контаминације свео на минимум.

18.31 Када квалитет активног фармацеутског састојка (API) може да буде угрожен контаминацијом микроорганизмима, тада активности у којима се користе отворене посуде треба да се врше у биосигурносном кабинету/комори или у слично контролисаној средини.

18.32 Особље треба да носи одговарајућу одећу и да предузима посебне мере предострожности при руковању културама.

18.33 Треба пратити кључне оперативне параметре (на пример температуру, рН, степен агитације, додавање гасова, притисак) како би се обезбедила усклађеност са устаљеним процесом. Такође, потребно је пратити раст ћелија, виталност (код већине процеса ћелијских култура), а када је то потребно, и продуктивност. Кључни параметри ће варирати од процеса до процеса, а код класичне ферментације, одређене параметре (на пример, виталност ћелија) евентуално не треба пратити.

18.34 Опрему за култивацију ћелија треба прати и стерилисати после употребе. Према потреби, опрему за ферментацију треба прати и подвргнути санитацији или стерилизацији.

18.35 Подлоге за културе треба да се стерилишу пре употребе, када је то потребно, како би се заштитио квалитет активног фармацеутског састојка (API).

18.36 Треба да постоје одговарајуће процедуре за откривање контаминације и одређивање мера које је потребно предузети. Ово треба да подразумева процедуре за одређивање утицаја контаминације на производ и процедуре за деконтаминацију опреме и враћање опреме у одговарајуће стање за даљу употребу. Страни организми уочени током процеса ферментације треба, према потреби, да се идентификују и, уколико је потребно, треба да се процени њихов утицај на квалитет производа. Резултате таквих процена морају се узети у обзир приликом распоређивања произведеног материјала.

18.37 Треба водити евиденције о појавама контаминације.

18.38 Вишенаменска опрема (за више производа) може да захтева додатно тестирање после чишћења између производње различитих производа, према потреби, да би се ризик од унакрсне контаминације свео на минимум.

18.4 Прикупљање, изолација и пречишћавање

18.40 Фазе прикупљања, било у циљу уклањања ћелија или ћелијских компоненти или прикупљања ћелијских компоненти после прекида, треба да се врше на опреми и у зонама дизајнираним тако да се ризик од контаминације сведе на минимум.

18.41 Процедуре прикупљања и пречишћавања којима се уклања или инактивира производни организам, ћелијски остаци и компоненте подлоге (уз истовремено минимизирање разграђивања, контаминације и губитка квалитета) треба да буду одговарајуће како би се обезбедило да су регенерисани међупроизводи или активни фармацеутски састојци (API) конзистентног квалитета.

18.42 Сва опрема треба да се правилно очисти и, према потреби, да се подвргне санитацији после употребе. Узастопна производња више серија без чишћења опреме може да се врши ако се тиме не угрожава квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (API).

18.43 Ако се користе отворени системи, пречишћавање треба да се врши под амбијенталним условима одговарајућим за очување квалитета производа.

18.44 Додатне контролне мере, као што је, на пример, употреба наменских смола за хроматографију или допунско тестирање, могу да буду потребне ако опрема треба да се користи за више производа.

18.5 Уклањање вируса /фазе инактивације

18.50 За детаљније информације погледати Смерницу ICH Q5A *Квалитет биотехнолошких производа: Процена вирусне безбедности биотехнолошких производа добијених из ћелијских линија људског или животињског порекла.*

18.51 Уклањање вируса и фазе инактивације вируса су од кључне важности за неке процесе и треба их вршити у оквиру њихових валидираних параметара.

18.52 Треба предузети одговарајуће мере предострожности како би се спречила потенцијална вирусна контаминација из претходних у накнадне фазе уклањања/инактивације вируса. Стога, употреба отворених система производње треба да се врши у зонама одвојеним од других процесних активности и са одвојеним системима за ваздух.

18.53 Иста опрема се обично не користи за различите фазе пречишћавања. Међутим, ако је потребно да се користи иста опрема, она треба да се правилно очисти и санитизира пре поновне употребе. Треба предузети одговарајуће мере предострожности да би се спречило потенцијално преношење вируса (нпр. путем опреме или средине) из претходних фаза.

19. Активни фармацеутски састојци (API) за употребу у клиничким испитивањима

19.1 Опште напомене

19.10 Нису све контролне мере описане у претходним тачкама ових смерница прикладне за производњу новог активног фармацеутског састојка (API) за потребе испитивања у току његовог развоја. У тачки 19 су дата специфична упутства за ове случајеве.

19.11 Контроле у производњи активних фармацеутских састојака (API) за употребу у клиничким испитивањима треба да буду усклађене са фазом развоја лека у чијем се саставу налази активни фармацеутски састојак (API). Процедуре производње и тестирања треба да буду флексибилне како би се омогућиле измене, како се повећава познавање процеса а клиничко испитивање лека напредује од претклиничких фаза до фаза клиничког испитивања. Када развој лека достигне фазу када се активни фармацеутски састојак (API) производи за употребу у производњи лекова намењених за клиничка испитивања, произвођачи треба да обезбеде да се активни фармацеутски састојци (API) производе у одговарајућим постројењима и применом одговарајућих производних и контролних процедура, како би се обезбедио квалитет активног фармацеутског састојка (API).

19.2 Квалитет

19.20 Треба применити одговарајуће принципе добре произвођачке праксе у производњи активних фармацеутских састојака (API) намењених за употребу у клиничким испитивањима са одговарајућим механизмом за одобравање сваке серије.

19.21 Потребно је успоставити службу(е) за квалитет независну(е) од производње ради одобравања или одбијања сваке серије активног фармацеутског састојка (API) намењеног за употребу у клиничким испитивањима.

19.22 Неке од активности тестирања које обично врши(е) служба(е) за квалитет могу да се врше у оквиру других организационих јединица.

19.23 Мере за постизање квалитета подразумевају систем за тестирање сировина, материјала за паковање, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (API).

19.24 Треба вршити процену проблема у току процеса и проблема у вези са квалитетом.

19.25 Обележавање активних фармацеутских састојака (API) намењених за употребу у клиничким испитивањима треба да се контролише на одговарајући начин и они треба да буду обележени као материјал намењен за употребу у истраживањима.

19.3 Опрема и постројења

19.30 У току свих фаза клиничког развоја, укључујући и употребу пилот постројења или лабораторија за производњу серија активних фармацеутских састојака (API) за употребу у клиничким испитивањима, треба да постоје процедуре којима се обезбеђује да опрема буде калибрисана, чиста и погодна за намењену употребу.

19.31 Процедуре које се односе на коришћење постројења треба да обезбеде руковање материјалима на начин који ризик од контаминације и унакрсне контаминације своди на минимум.

19.4 Контрола сировина/полазних материјала

19.40 Сировине које се користе у производњи активних фармацеутских састојака (API) намењених за употребу у клиничким испитивањима треба да се процене тестирањем, или да се приме са Сертификатом анализе испоручиоца и подвргну тестирању идентитета. Када се материјал сматра опасним, анализа испоручиоца је довољна.

19.41 У неким случајевима, погодност сировине може да се одреди пре употребе на основу прихватљивости у реакцијама мањег нивоа (нпр. тестирање употребе) пре него само на основу аналитичког тестирања.

19.5 Производња

19.50 Производња активних фармацеутских састојака (API) за употребу у клиничким испитивањима треба да се документује у лабораторијским свескама, евиденцијама о производњи серије, или на друге одговарајуће начине. Ова документа треба да садрже информације о употреби производних материјала, опреми, о процесирању, као и научним запажањима.

19.51 Очекивани производни приноси могу више да варирају и да буду мање дефинисани него очекивани производни приноси у комерцијалним процесима. Није потребно истраживање одступања производних приноса.

19.6 Валидација

19.60 Валидација процеса производње активних фармацеутских састојака (API) намењених за употребу у клиничким испитивањима се обично не примењује када се производи само једна серија активног фармацеутског састојка (API) или када је, због измена процеса током развоја активног фармацеутског састојка (API), поновљивост серије отежана или непрецизна. У току ове фазе развоја, квалитет активног фармацеутског састојка (API) обезбеђује се комбиновањем контрола, калибрацијом и ако је потребно квалификацијом опреме.

19.61 Валидација процеса треба да се спроводи у складу са тачком 12 када се производе серије за комерцијалну употребу, чак и када се такве серије производе као пробне или као мале серије.

19.7 Измене

19.70 Измене у току развоја су очекиване, и то са стицањем нових сазнања и повећањем нивоа производње. Сваку измену у погледу производње, спецификација или процедура тестирања треба адекватно евидентирати.

19.8 Лабораторијске контроле

19.80 Иако аналитичке методе које се користе за процену серије активног фармацеутског састојка (API) намењеног за употребу у клиничким испитивањима можда нису још увек валидиране, оне треба да буду научно утемељене.

19.81 Треба да постоји систем чувања резервних узорка свих серија. Овим системом треба да се обезбеди чување довољне количине сваког резервног узорка у одговарајућем временском периоду после одобравања, завршетка или прекида примене.

19.82 Утврђивање датума истека рока трајања и поновног тестирања, онако како је дефинисано у тачки 11.6, примењује се на познате активне фармацеутске састојке (API) који се користе у клиничким испитивањима. За нове фармацеутске састојке (API), тачка 11.6 обично се не примењује у раним фазама клиничког испитивања.

19.9 Документација

19.90 Треба да постоји систем којим се обезбеђује документовање и доступност података добијених током развоја и производње активних фармацеутских састојака (API) намењених за употребу у клиничким испитивањима.

19.91 Развој и примена аналитичких метода који се користе као подршка код пуштања у промет серије активног фармацеутског састојка (API) намењеног за коришћење у клиничким испитивањима треба да се на одговарајући начин документују.

19.92 Треба да се користи систем за чување евиденције и документа о производњи и контролама. Овај систем треба да обезбеди да се евиденције и документа чувају током одговарајућег временског периода после одобравања, завршетка или прекида примене.

20. Речник термина

Критеријум прихватљивости

Нумеричке границе, граничне вредности, или друге одговарајуће мере за прихватљивост резултата испитивања.

Активни фармацеутски састојак (API)/ лековита супстанца

Било која супстанца или мешавина супстанци која се користи у производњи лека и која, када се користи у производњи лека, постаје активни састојак произведеног лека. Ове супстанце имају намену да испоље фармаколошку активност или да на други начин директно утичу у дијагнози, лечењу, ублажавању, нези или превенцији болести или да утичу на структуру и функцију организма.

Полазни материјал за производњу активног фармацеутског састојка

Сировине, међупроизвод или активни фармацеутски састојак који се користе у производњи активног фармацеутског састојка и који се уграђује као значајан структурни део у структуру активног фармацеутског састојка. Полазни материјал за производњу активног фармацеутског састојка може бити комерцијални артикал, материјал купљен од једног или више добављача према уговору или споразуму, или може да буде произведен интерно. Полазни материјали активног фармацеутског састојка обично имају утврђене хемијске особине и структуру.

Серија (или Лот)

Одређена количина материјала произведена у процесу или серијама процеса за коју се очекује да буде хомогена у одређеним границама. У процесу континуиране производње, серија може да одговара дефинисаном делу производње. Величина серије може да се дефинише или као фиксна количина или као количина произведена у одређеном временском интервалу.

Број серије (или број Лота)

Јединствена комбинација бројева, слова, и/или симбола која идентификује серију и на основу које се може одредити историја производње и дистрибуције.

Био-оптерећење

Ниво и тип микроорганизама (нпр., штетних или не) који могу бити присутни у сировинама, полазним материјалима активних супстанци, међупроизводима или активним супстанцама. Биооптерећење не треба сматрати контаминацијом осим ако нивои нису прекорачени или су откривени штетни организми.

Калибрација

Демонстрирање да одређени инструмент или уређај даје резултате који су у оквиру утврђених граница, у поређењу са вредностима које даје референтни или следљиви стандард кроз одговарајући број мерења.

Компјутерски систем

Скуп компоненти хардвера и повезани софтвер, пројектован и склопљен тако да може да обави специфичну функцију или низ функција.

Компјутеризовани систем

Процес или операција повезана са компјутерским системом.

Контаминација

Нежељени унос нечистоће хемијске или микробиолошке природе, или стране материје, у или на сировину, међупроизвод или активну супстанцу у току производње, узорковања, паковања или препакирања, складиштења или транспорта.

Уговорни произвођач

Произвођач који обавља неки део производње за потребе оригиналног произвођача.

Критично/кључно

Описује фазу процеса, стање процеса, услов за тестирање или други одговарајући параметар или услов који треба контролисати у оквиру претходно утврђених критеријума како би се обезбедило да активни фармацеутски састојак буде усклађен са спецификацијом.

Унакрсна контаминација

Контаминација материјала или производа другим материјалом или производом.

Одступање

Одступање од одобреног упутства или установљеног стандарда.

Лек

Финални облик лека у коначном унутрашњем паковању намењен за пуштање у промет (референца Q1A)

Лековита супстанца

Види под активни фармацеутски састојак

Датум истека рока трајања

Датум који се ставља на контејнер/етикете акивног фармацеутског састојка и који означава време у току кога се очекује да активни састојак задржи карактеристике у оквиру успостављених спецификација ако се складишти према дефинисаним условима, након кога се производ не сме употребљавати.

Нечистоћа

Било која нежељена компонента присутна у међупроизводу или активної фармацеутској супстанци.

Профил нечистоћа

Опис познатих и непознатих нечистоћа присутних у активном фармацеутском састојку.

Процесна контрола

Провере које се обављају у току процеса производње како би се пратио и, ако је потребно, прилагодио процес и/или да би се обезбедила усаглашеност међупроизвода или активног фармацеутског састојка са њиховим спецификацијама.

Међупроизвод

Материјал произведен у току фаза производње активног фармацеутског састојка, а који пре него што постане активни фармацеутски састојак мора да се подвргне даљој молекулској измени или пречишћавању. Међупроизводи могу или не морају бити изоловани. (Напомена: ове смернице се односе само на оне међупроизводе који су произведени након тачке коју је произвођач одредио као почетак производње активног фармацеутског састојка).

Лот

Видети под серија

Број лота

Видети под број серије

Производња

Све операције које обухватају пријем материјала, процес производње, паковање, препакивање, обележавање, поновно обележавање, контролу квалитета, пуштање у промет, складиштење и дистрибуцију активних фармацеутских састојака и одговарајуће контроле.

Материјал

Општи термин који се користи за сировине (полазни материјали, реагенси, растварачи), помоћне материјале, међупроизводе, активне фармацеутске састојке и материјале за паковање и обележавање.

Матични раствор

Течност која заостаје након процеса кристализације или изолације. Матична течност може да садржи неизреговале материјале, међупроизводе, одређене количине активних фармацеутских састојака и/или нечистоће. Може да се користи за даље процесирање.

Материјал за паковање

Било који материјал чија је намена да заштити међупроизвод или активни фармацеутски састојак у току складиштења и транспорта.

Процедура

Документован опис операција које треба да се изврше, мере опреза и друге мере које треба да се предузму директно или индиректно а у вези са производњом међупроизвода или активног фармацеутског састојка.

Помоћни материјали

Материјали, осим растварача, који се користе као помоћни у производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка, а који сами не учествују у хемијској или биолошкој реакцији (нпр., филтери, активни угаљ и др.).

Контрола процеса

Видети под процесна контрола

Процес производње

Све операције укључене у припрему активног фармацеутског састојка од пријема материјала преко процесирања и паковања активног фармацеутског састојка.

Квалификација

Поступак доказивања и документовања да су опрема или помоћни системи правилно инсталирани, да исправно функционишу, и да као такви доводе до очекиваних резултата. Квалификација је део валидације, али поједини кораци квалификације сами по себи не чине валидацију процеса.

Обезбеђење квалитета (QA)

Свеукупне организоване мере спроведене са циљем да се обезбеди да су сви активни фармацеутски састојци таквог квалитета који је прописан за њихову употребу и да се системи квалитета одржавају.

Контрола квалитета (QC)

Провера или тестирање усклађености са захтевима из спецификације.

Служба(е) за квалитет

Организациона јединица независна од производње која је одговорна за обезбеђење квалитета и за контролу квалитета. Ова служба може имати одвојене јединице за обезбеђење квалитета (QA) и контролу квалитета (QC) или ту функцију може да обавља појединац или група, у зависности од величине и структуре организације.

Карантин

Статус материјала који је изолован физички или на други ефикасан начин, до доношења одлуке о одобравању или одбијању.

Сировина

Општи термин који се користи за полазне материјале, реагенсе и раствараче намењене за употребу у производњи међупроизвода или активних фармацеутских састојака.

Примарни референтни стандард

Супстанца за коју је опсежним аналитичким тестирањем доказано да је аутентичан материјал који треба да буде високог нивоа чистоће. Овај стандард може да буде: (1) добијен из званично признатог извора, или (2) припремљен независном синтезом, или (3) добијен из постојећег производног материјала високе чистоће, или (4) припремљен даљим пречишћавањем постојећег производног материјала.

Секундарни референтни стандард

Супстанца утврђеног квалитета и чистоће, како је показано поређењем са примарним референтним стандардом, а која се користи као референтни стандард за рутинске лабораторијске анализе.

Репроцесирање

Поновно увођење у процес међупроизвода или активног фармацеутског састојка, укључујући и оног који није усклађен са стандардима или спецификацијама, и понављање кристализације или друге одговарајуће хемијске или физичке операције (нпр., дестилација, филтрација, хроматографија, млевање), а које су део устаљеног производног процеса. Наставак процеса производње, након процесне контроле којом је показано да процес није потпуно завршен, сматра се делом уобичајеног процеса, а не репроцесирањем.

Датум ретестирања/поновног тестирања

Датум када је потребно поново испитати материјал како би се утврдило да је још увек погодан за употребу.

Прерада

Подвргавање међупроизвода или активног фармацеутског састојка који не задовољава стандарде или спецификације, једном или више процесних корака који се разликују од установљеног производног процеса, како би се постигао прихватљив квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (нпр. рекристализација другим растварачем).

Потпис (потписано)

Видети дефиницију за потписано

Потписано (потпис)

Запис лица које је обавило одређену операцију или преглед. Овај запис може да се састоји од иницијала, пуног својеручног потписа, личног печата, или аутентичног и безбедног електронског потписа.

Растварач

Неорганска или органска течност која се користи за припрему раствора или суспензија у производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка.

Спецификација

Листа тестова, референци на аналитичке процедуре, са одговарајућим критеријумима прихватљивости који су представљени нумеричким вредностима, распоном вредности или другим критеријумима за описане тестове. Она успоставља групу критеријума са којима материјал треба да је усклађен како би могао да се сматра прихватљивим за његову намену. "Усклађен са спецификацијом" значи да је материјал након тестирања извршеног према наведеним аналитичким процедурама задовољио наведене критеријуме прихватљивости.

Валидација

Документован поступак који пружа висок степен сигурности да ће одређени процес, метода или систем доследно давати резултат који је у складу са претходно утврђеним критеријумима прихватљивости.

Валидациони протокол

Писани план у коме се наводи како ће се спровести валидација и у коме су дефинисани критеријуми прихватљивости. На пример, валидациони протокол за процес производње утврђује процесну опрему, критичне параметре процеса/оперативне опсеге, карактеристике производа, узорковање, податке које је потребно добити тестирањем, број валидационих циклуса и прихватљиве резултате тестирања.

Очекивани производни принос

Количина материјала или проценат теоријског производног приноса, који се очекује у свакој релевантној фази производње, на основу ранијих лабораторијских података, података из производње или пилот производње.

Теоријски производни принос

Количина која би требала да се произведе у свакој релевантној фази процеса, а на основу количине материјала који ће се искористити, под условом да нема губитака или грешака у току саме производње.

Овај акт Смернице Добре произвођачке праксе, 2. део - Основни захтев за производњу активних супстанци које се употребљавају у производњи лекова треба објавити у "Службеном гласнику РС".

Број 110-00-00310/2010-03

У Београду, 4. новембра 2010. године

Министар,
проф. др **Томица Милосављевић**, с.р.