

PARTEA A II-A

CERINȚE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

CUPRINS

1. INTRODUCERE

- 1.1 Obiectiv
- 1.2 Domeniu de aplicare

2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

- 2.1. Principii
- 2.2. Managementul riscului în domeniul calității
- 2.3. Responsabilități ale unității/unităților de calitate
- 2.4. Responsabilitatea privind activitățile de producție
- 2.5. Audituri interne (Autoinspecții)
- 2.6. Analiza calității produsului

3. PERSONAL

- 3.1. Calificările personalului
- 3.2. Igiena personalului
- 3.3. Consultanți

4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI

- 4.1. Proiectare și construcție
- 4.2. Utilități
- 4.3. Apa
- 4.4. Ținere sub control (izolare)
- 4.5. Iluminare
- 4.6. Apă de canal și resturi neutilizate
- 4.7. Igienizare și întreținere

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

- 5.1. Proiectare și construcție
- 5.2. Întreținerea și curățarea echipamentului
- 5.3. Calibrarea

5.4. Sisteme computerizate

6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI

- 6.1. Sistemul de documentație și specificații
- 6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului
- 6.3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetării ingredientelor farmaceutice active (IFA)
- 6.4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și control)
- 6.5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)
- 6.6. Înregistrările controlului de laborator
- 6.7. Verificarea înregistrării seriei de producție

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

- 7.1. Controale generale
- 7.2. Recepția și carantina
- 7.3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate
- 7.4. Depozitarea
- 7.5. Re-evaluarea

8. PRODUCȚIA ȘI CONTROALELE ÎN PROCES

- 8.1. Operații de producție
- 8.2. Limite de timp
- 8.3. Prelevare și controale în proces
- 8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau ingrediente farmaceutice active (IFA)
- 8.5. Controlul contaminării

9. AMBALAREA ȘI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ȘI A PRODUSELOR INTERMEDIARE

- 9.1. Generalități
- 9.2. Materiale de ambalare
- 9.3. Emiterea și controlul etichetelor
- 9.4. Operații de ambalare și etichetare

10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE

- 10.1. Proceduri de depozitare
- 10.2. Proceduri de distribuție

11. CONTROALE DE LABORATOR

- 11.1. Controale generale
- 11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA
- 11.3. Validarea procedurilor analitice
- 11.4. Certificate de analiză
- 11.5. Monitorizarea stabilității IFA
- 11.6. Data de expirare și retestare
- 11.7. Contraprobe

12. VALIDAREA

- 12.1. Politica de validare
- 12.2. Documentația de validare
- 12.3. Calificarea
- 12.4. Concepte privind validarea de proces
- 12.5. Programul de validare a procesului
- 12.6. Analiza periodică a sistemelor validate
- 12.7. Validarea curățării
- 12.8. Validarea metodelor analitice

13. CONTROLUL SCHIMBĂRII

14. RESPINGEREA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR

- 14.1. Respingerea
- 14.2. Reprocesarea
- 14.3. Reprelucrarea
- 14.4. Recuperarea materialelor și solvenților
- 14.5. Returnări

15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI

16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

17. AGENȚI, INTERMEDIARI, COMERCIANȚI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI

- 17.1. Aplicabilitate
- 17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite
- 17.3. Managementul calității
- 17.4. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare
- 17.5. Stabilitatea
- 17.6. Transferul informațiilor
- 17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor

17.8. Rezolvarea returnărilor

18. REGULI SPECIFICE PENTRU IFA FABRICATE PRIN CULTURI DE CELULE/FERMENTAȚIE

18.1. Generalități

18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor

18.3. Cultura de celule/Fermentația

18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea

18.5. Etapele de îndepărtare/inactivare virală

19. IFA FOLOSITE ÎN STUDII CLINICE

19.1. Generalități

19.2. Calitatea

19.3. Echipamente și facilități

19.4. Controlul materiilor prime

19.5. Producție

19.6. Validarea

19.7. Schimbări

19.8. Controale de laborator

19.9. Documentația

20. GLOSAR

1. INTRODUCERE

Inițial, acest ghid a fost publicat în noiembrie 2000 ca anexa 18 la prezentul Ghid, și reflecta acordul UE cu ICH Q7A și a fost utilizat de fabricanți și de inspectorii GMP în mod voluntar.

Articolul articolul 50 (f) din Directiva 2001/82 /CE; astfel cum a fost modificat prin Directiva 2004/28/CE impune noi obligații deținătorilor de autorizație de fabricație care trebuie să utilizeze numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu cerințele de BPF pentru materii prime. Directiva menționează că principiile BPF pentru substanțele active trebuie să fie adoptate ca ghiduri detaliate.

Statele membre au convenit ca textul fostei anexe 18 să stea la baza liniilor directoare detaliate ce vor crea partea a II-a a Ghidului GMP.

1.1 Obiectiv

Scopul prezentului ghid este să ofere recomandări de BPF pentru fabricația substanțelor active conform unui sistem corespunzător de management al calității. Acesta este și mijloc suplimentar de a garanta că substanțele active îndeplinesc cerințele de calitate și puritate pe care le presupun sau pe care trebuie să le aibă.

În prezentul ghid, termenul „fabricație” include toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, control al calității, eliberare, depozitare și distribuție a substanțelor active și controalele asociate. Termenul „trebuie” se referă la recomandări indicate în afara cazului când sunt dovedit inaplicabile sau modificate de alte Anexe la Ghidul BPF sau înlocuite de o metodă alternativă care se demonstrează că furnizează un nivel de asigurarea calității cel puțin echivalent.

Ghidul BPF, în ansamblu, nu cuprinde aspecte de siguranță a personalului angajat în fabricație și nici aspecte de protecție a mediului. Aceste controale sunt responsabilitățile inerente ale fabricantului și sunt guvernate de altă legislație.

Prezentul ghid nu își propune să definească cerințele de autorizare de comercializare sau să modifice cerințele farmacopeei și nu afectează abilitatea autorității competente responsabile de a stabili cerințe specifice de autorizare privind substanțele active, în contextul autorizărilor de comercializare/fabricație. Toate obligațiile din documentele de autorizare de **comercializare** trebuie îndeplinite.

1.2 Domeniul de aplicare

Prezentul ghid se aplică la fabricația substanțelor active pentru **produsele medicinale veterinare și medicamentelor de uz uman**. Se aplică la fabricația substanțelor active sterile numai până în faza imediat anterioară celei prin care substanța devine sterilă. Sterilizarea și procesarea aseptică a substanțelor active

sterile nu sunt cuprinse, dar trebuie să se efectueze conform principiilor și liniilor directoare BPF așa cum sunt ele prevăzute în Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006 (**medicamentele de uz uman**) și interpretate în ghidul BPF, incluzând Anexa 1.

Prezentul ghid exclude sângele total și plasma, totuși include substanțele active care sunt fabricate utilizând sângele și plasma ca materii prime. Prezentul ghid nu se aplică **produselor medicinale** ambalate vrac. Se aplică tuturor substanțelor active care fac subiectul oricăror derogări descrise în Anexele ghidului BPF, în special Anexele 2-7, unde se pot găsi îndrumări suplimentare pentru anumite tipuri de substanțe active.

Prezentul ghid exclude sângele total și plasma, deoarece Directiva 2002/98/CE și cerințele tehnice care susțin această directivă conțin reglementări detaliate privind colectarea și testarea sângelui; totuși, ghidul include substanțele active care sunt fabricate utilizând sângele și plasma ca materii prime. Prezentul ghid nu se aplică medicamentelor ambalate vrac. Se aplică tuturor substanțelor active care fac subiectul oricăror derogări descrise în Anexele ghidului BPF, în special Anexele 2-7, unde se pot găsi îndrumări suplimentare pentru anumite tipuri de substanțe active.

Secțiunea 17 conține îndrumări pentru unitățile care distribuie sau depozitează o substanță activă sau intermediari ai acesteia. Aceste îndrumări sunt prezentate în mod extins în ghidul privind principiile privind buna practică de distribuție pentru substanțe active utilizate în fabricația medicamentelor de uz uman, la care se face referire în art. 761 din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Secțiunea 19 conține îndrumări care se aplică numai pentru fabricația de substanțe active folosite în producția de medicamente pentru investigație clinică deși, trebuie notat că aplicarea sa în acest caz, cu toate că este recomandată, nu este cerută de legislația comunitară.

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

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

Din acest moment, BPF corespunzătoare, așa cum este definită în prezentul ghid, trebuie aplicată etapelor de fabricație a acestor produse intermediare și/sau

substanțe active. Aceasta va include validarea etapelor critice de proces care s-a stabilit că au impact asupra calității substanței active. Totuși, trebuie menționat faptul că, dacă un fabricant alege să valideze o etapă de proces, nu înseamnă neapărat că acea etapă este critică.

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

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

Termenul „ingredient farmaceutic activ” (IFA) este identic cu termenul de „substanță activă”. Glosarul din Secțiunea 20 a Părții a II-a trebuie aplicat numai în contextul acestei părți. Unii termeni sunt deja definiți în Partea I a Ghidului BPF și, în consecință, aceștia trebuie aplicați numai în contextul Părții I.

TABELUL 1: Aplicarea prezentului ghid la fabricația IFA

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

folosite ca IFA	plantelor	extracția inițială		avansată	fizică și ambalarea
IFA reprezentate de plante mărunțite sau pulverizate	Colectarea plantelor și/sau cultivarea și recoltarea	Tăierea/mărunțirea			Procesarea fizică și ambalarea
Biotehnologie: fermentație/cultură de celule	Stabilirea băncii de celule standard și a băncii de celule de lucru	Întreținerea băncii de celule de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Fermentația „clasică” pentru a produce IFA	Stabilirea băncii de celule	Întreținerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentație	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea



2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

2.1 Principii

2.10. Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricație.

2.11. Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, care să implice participarea activă a conducerii și a personalului adecvat din fabricație.

2.12. Sistemul de management al calității trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele și resursele, precum și activitățile necesare care să asigure că IFA va satisface specificațiile de calitate și de puritate stabilite. Toate activitățile legate de calitate trebuie să fie definite și documentate.

2.13. Trebuie să existe o unitate/unități de calitate, care este/sunt independentă/independente de producție și care îndeplinește/îndeplinesc atât responsabilitățile asigurării calității (AC), cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau a unei singure unități sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.

2.14. Trebuie să fie desemnate persoanele autorizate să elibereze produsele intermediare și IFA.

2.15. Toate activitățile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul în care se desfășoară.

2.16. Orice deviație de la procedurile stabilite trebuie documentată și argumentată. Deviațiile critice trebuie investigate, iar investigația și concluziile acesteia trebuie documentate.

2.17. În lipsa unui sistem corespunzător care să permită o astfel de utilizare (de ex. eliberarea în carantină, descrisă în Secțiunea 10.20 sau folosirea materiilor prime sau a produselor intermediare până la încheierea evaluării), niciun material nu trebuie eliberat sau folosit înaintea încheierii satisfăcătoare a evaluării de către unitatea/unitățile de calitate.

2.18. Trebuie să existe proceduri care să anunțe la timp managementul responsabil cu privire la inspecțiile autorităților de reglementare, deficiențele serioase de BPF, neconformități ale produsului și acțiuni asociate (de ex. reclamații legate de calitate, retrageri, acțiunile autorităților de reglementare etc).

2.19. Pentru a atinge cu siguranță obiectivele calității, trebuie să existe un sistem de calitate cuprinzător proiectat și corect implementat care să încorporeze Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității.

2.2. Managementul riscului în domeniul calității

2.20. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și revizuirea riscurilor în domeniul calității substanțelor active. Poate fi aplicat atât prospectiv cât și retrospectiv.

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

- evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoașterea științifică, experiența cu privire la proces și în cele din urmă se leagă de protecția pacientului prin comunicarea cu utilizatorul substanței active.
- nivelul efortului, al caracterului oficial și al documentării procesului de management al riscului în domeniul calității **sunt măsurate în funcție de nivelul riscului.**

Exemple de procese și aplicații referitoare la managementul riscului în domeniul calității pot fi găsite inter alia, în Partea a III-a a Ghidului BPF.

2.3. Responsabilitățile unității/unităților de calitate

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

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

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

1. Eliberarea sau respingerea tuturor IFA. Eliberarea sau respingerea produselor intermediare pentru folosire în afara controlului unității de producție;
2. Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetare;
3. Verificarea înregistrărilor complete ale seriei de producție și ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înaintea eliberării IFA pentru distribuție;
4. Asigurarea că deviațiile critice sunt investigate și rezolvate;
5. Aprobarea tuturor specificațiilor și a instrucțiunilor standard de producție;

6. Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calității produselor intermediare sau IFA;
7. Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecții);
8. Aprobarea fabricanților sub contract pentru produsele intermediare și IFA;
9. Aprobarea schimbărilor care pot avea un impact asupra calității produsului intermediar sau IFA;
10. Verificarea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare;
11. Asigurarea că reclamațiile referitoare la calitate sunt investigate și rezolvate;
12. Asigurarea că se folosesc sisteme eficiente pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor critice;
13. Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător și că rezultatele sunt raportate;
14. Asigurarea că există date de stabilitate care să susțină datele de retestare sau de expirare și condițiile de depozitare pentru IFA și/sau produsele intermediare (când este necesar); și
15. Analiza calității produsului (așa cum este definită în Secțiunea 2.5).

2.4. Responsabilitatea privind activitățile de producție

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

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

2.5. Audituri interne (Autoinspecții)

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

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

2.6. Analiza calității produsului

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

- O analiză a rezultatelor controalelor în proces critice și a testelor critice ale IFA;
- O analiză a tuturor seriilor care nu au îndeplinit prevederile specificației/specificațiilor stabilite;
- O analiză a tuturor deviațiilor critice sau a neconformităților și a investigațiilor corelate;
- O analiză a oricăror schimbări aduse proceselor sau metodelor analitice;
- O analiză a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității;
- O analiză a tuturor returnărilor, reclamațiilor și rechemărilor referitoare la calitate; și
- O analiză privind aplicarea adecvată a acțiunilor corective.

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

3. PERSONAL

3.1 Calificările personalului

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

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

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

3.2 Igiena personalului

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

3.21. Personalul trebuie să poarte echipament curat, potrivit pentru activitatea de fabricație în care este implicat și care trebuie schimbat când este cazul. Trebuie să fie purtat, atunci când este necesar, pentru a proteja IFA și produsele intermediare de contaminare, echipament de protecție suplimentar, cum ar fi bonetă, mască, mănuși.

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

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

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

3.3 Consultați

3.30. Consultații care oferă consiliere cu privire la fabricația și controlul produselor intermediare sau IFA trebuie să aibă suficientă calificare, instruire și experiență pentru a oferi sfaturi asupra subiectului pentru care sunt solicitați.

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

4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI

4.1. Proiectare și construcție

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

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

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

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

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

- Recepție, identificare, prelevare și carantina materiilor prime până la eliberare sau respingere;
- Carantină înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare și a IFA;
- Prelevarea de produse intermediare și IFA;
- Păstrarea materialelor respinse până la altă dispoziție (de ex. returnare, reprocesare sau distrugere);
- Depozitarea materialelor eliberate;
- Operații de producție;
- Operații de ambalare și etichetare;
- Operații de laborator.

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

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

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

4.2. Utilități

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

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

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

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

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

4.3 Apa

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

4.31. Dacă nu se justifică altfel, apa folosită în proces trebuie să îndeplinească, cel puțin, cerințele de calitate pentru apa potabilă prevăzute de Standardul național.

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

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

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

4.4 Ținere sub control (izolare)

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

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

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

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

4.5 Iluminare

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

4.6 Apă de canal și resturi neutilizate

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

4.7. Igienizare și întreținere

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

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

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

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

5.1. Proiectare și construcție

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

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

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

5.13. Echipamentele majore (de ex. reactoare, recipiente de depozitare) și liniile de procesare instalate permanent, folosite la fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA trebuie să fie identificate corespunzător.

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

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

5.16. Trebuie să se păstreze un set al planurilor și desenele actuale ale echipamentelor și instalațiilor critice.

5.2. Întreținerea și curățarea echipamentului

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

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

- Desemnarea responsabilității pentru curățarea echipamentului;
- Programe de curățare, incluzând, unde e cazul programe de igienizare;
- O descriere completă a metodelor și a materialelor, inclusiv diluția agenților de curățare folosiți pentru a curăța echipamentul;
- Unde este necesar, instrucțiuni pentru dezasambarea și reasambarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curățare corectă;
- Instrucțiuni pentru îndepărtarea sau ștergerea identificării seriei anterioare;
- Instrucțiuni pentru protejarea de contaminanți a echipamentului curat, înainte de folosire;
- Inspecția echipamentului privind gradul de curățenie imediat înainte de folosire, dacă este posibil; și
- Stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării și curățarea echipamentului, când este posibil.

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

5.23. Acolo unde echipamentul este destinat pentru producția continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, echipamentul trebuie să fie curățat la intervale adecvate pentru a preveni formarea și remanența

contaminanților (ex. substanțe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).

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

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

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

5.3. Calibrarea

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

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

5.32. Trebuie să se păstreze înregistrările acestor calibrări.

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

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

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

5.4. Sisteme computerizate

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

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

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

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

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

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

5.46. Incidentele provocate de sistemele computerizate, care pot afecta fie calitatea produșilor intermediari sau a IFA, fie siguranța înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate și investigate.

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

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

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

6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI

6.1 Sistemul de documentație și specificații

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

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

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

Trebuie specificată perioada de păstrare a acestor documente.

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

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

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

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

6.17. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, produse intermediare (când e necesar), IFA, materiale de etichetare și ambalare. În plus, pot fi necesare specificații pentru alte materiale, precum adjuvanții din proces, garnituri sau alte materiale folosite în timpul fabricației produselor intermediare sau a IFA, care pot influența în mod critic calitatea. Trebuie stabilite și documentate criteriile de acceptabilitate pentru controalele în proces.

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

6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului

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

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

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

6.30. Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:

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

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

6.4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și de control).

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

6.41. Instrucțiunile standard de producție trebuie să includă:

- Numele produsului intermediar sau al IFA fabricat și un cod de referință de identificare a documentului, dacă e posibil;
 - O listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;
- O declarație exactă a cantității sau proporției fiecărei materii prime sau produs intermediar care va fi folosit, incluzând unitatea de măsură. Când cantitatea nu este fixă, trebuie să se includă calculul pentru mărimea fiecărei serii sau pentru volumul producției. Trebuie incluse variațiile cantităților, dacă sunt justificate;
- Amplasarea producției și echipamentului de producție principal care va fi folosit;
 - Instrucțiuni de producție detaliate, incluzând:
 - succesiunea care va fi urmată;
 - limitele parametrilor din proces care vor fi folosite;
 - instrucțiuni de prelevare și controale în proces, cu criteriile lor de acceptabilitate, dacă e cazul;
 - limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale și/sau a întregului proces, dacă e posibil;
 - limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.
 - Unde este cazul, notații speciale și precauții care trebuie urmate, sau referiri la acestea; și
 - Instrucțiunile pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a IFA, inclusiv pentru materialele de etichetare și ambalare și condiții speciale de depozitare, cu limite de timp, când este cazul.

6.5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)

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

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

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

- Datele și, când este cazul, orele;
- Identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori etc);
- Identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cântăririle, măsurătorile și numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocesate folosite în timpul fabricației;
- Înregistrările rezultatelor reale ale parametrilor critici din proces;
- Orice prelevare efectuată;
- Semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
- Rezultatele controlului în proces și ale testărilor de laborator;
- Randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
- Descrierea ambalajului și a etichetei pentru produsul intermediar sau IFA;
- Eticheta reprezentativă a IFA sau a produsului intermediar, dacă acestea sunt destinate comercializării;
- Orice deviație observată, evaluarea ei, orice investigație efectuată (dacă este cazul) sau referirea la această investigație, dacă este păstrată separat; și
- Rezultatele testărilor în vederea eliberării.

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

6.6. Înregistrările controlului de laborator

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

- O descriere a probelor primite pentru testare, incluzând numele sau sursa materialului, numărul seriei sau alt cod distinctiv, data prelevării probei și, când este cazul, cantitatea și data când proba a fost primită la testare;
- O declarație sau o referire la fiecare metodă de testare folosită;
- O declarație a masei sau mărimii probei prelevate folosite pentru fiecare test, după cum este descris în metodă; date sau referiri la prepararea și testarea standardelor de referință, reactivilor și soluțiilor standard;
- O înregistrare completă a tuturor datelor neprelucrate obținute în timpul fiecărui test, pe lângă grafice, tabele și spectre ale echipamentelor de

laborator, identificate corespunzător pentru a dovedi materialul specific și seria testate;

- O înregistrare a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, incluzând, de exemplu, unități de măsură, factori de conversie și factori de echivalență;
- O declarație a rezultatelor testului și comparația cu criteriile de acceptabilitate stabilite;
- Semnătura persoanei care a efectuat fiecare test și data/datele când au fost efectuate testele; și
- Data și semnătura unei a doua persoane, dovedind că înregistrările originale au fost verificate din punct de vedere al acurateții, completării integrale și conformității cu standardele stabilite.

6.61. Trebuie păstrate înregistrări complete pentru:

- Orice modificări ale unei metode analitice stabilite;
- Calibrarea periodică a instrumentelor de laborator, aparatelor, aparatelor de măsură și a dispozitivelor de înregistrare;
- Toate testele de stabilitate efectuate pe IFA; și
- Investigațiile rezultatelor în afara specificațiilor.

6.7. Verificarea înregistrării de producție

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

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

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

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

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

7.1. Controale generale

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

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

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

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

7.14. Schimbarea sursei de aprovizionare cu materii prime critice trebuie să se efectueze în acord cu Secțiunea 13 „Controlul schimbării”.

7.2. Recepția și carantina

7.20. În momentul recepționării și înainte de acceptare, fiecare recipient sau grup de recipiente cu materiale trebuie să fie examinate vizual în ceea ce privește corectitudinea etichetării (incluzând corelarea dintre numele folosit de furnizor și numele intern, dacă acestea sunt diferite), integritatea recipientului, ruperea sigiliilor, dacă s-a umblat în recipiente sau prezența contaminării. Materialele trebuie păstrate în carantină până când se prelevează probe, sunt examinate sau testate, după caz, și eliberate pentru folosire.

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

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

- Certificarea curățeniei;
- Testarea urmelor de impurități;
- Auditul furnizorului.

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

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

7.3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate

7.30. Trebuie să se efectueze cel puțin un test pentru a verifica identitatea fiecărei serii de material, cu excepția materialelor descrise la 7.32. În loc de a efectua alte teste, se poate folosi certificatul de analiză al furnizorului, cu condiția ca producătorul să dețină un sistem de evaluare a furnizorilor.

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

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

7.33. Probele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru seria de material din care au fost prelevate. Metodele de prelevare trebuie să specifice numărul de recipiente din care să se preleveze, din ce parte a recipientului să se preleveze și cantitatea de material care trebuie prelevată din fiecare recipient. Stabilirea numărului de recipiente din care se prelevează și a cantității de prelevat trebuie să se facă pe baza unui plan de prelevare care are în vedere dacă materialul este critic, variabilitatea materialului, credibilitatea furnizorului și cantitatea necesară pentru analize.

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

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

7.4. Depozitarea

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

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

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

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

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

7.5. Re-evaluarea

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

8. PRODUCȚIA ȘI CONTROLURILE ÎN PROCES

8.1 Operații de producție

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

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

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

8.12. Operațiile critice de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie asistate sau să facă subiectul unui control echivalent. Înaintea folosirii, personalul din producție trebuie să verifice dacă materialele sunt cele specificate în înregistrarea seriei de fabricație pentru produsul intermediar sau IFA respectiv.

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

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

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

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

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

8.2. Limite de timp

8.20. Dacă în instrucțiunea standard de producție (de văzut 6.41) sunt specificate limite de timp, aceste limite de timp trebuie să fie respectate pentru a asigura calitatea produselor intermediare și a IFA. Deviațiile trebuie să fie documentate și evaluate. Limitele de timp nu sunt necesare când se procesează până la o valoare țintă (ex. ajustarea pH-ului, hidrogenarea, uscarea conform specificației predeterminate), deoarece realizarea reacțiilor sau a etapelor din proces este determinată de prelevarea și testarea în proces.

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

8.3. Prelevare și controale în proces

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

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

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

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

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

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

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

8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau IFA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5. Controlul contaminării

8.50. Materialele reziduale pot fi preluate în serii succesive ale aceleiași produs intermediar sau IFA, dacă există un control adecvat. Exemplele includ reziduul care aderă de peretele micronizatorului, stratul rezidual de cristale umede rămas în centrifugă după descărcare și descărcarea incompletă de fluide sau cristale din vasele folosite în proces la transferul materialului în etapa următoare de proces. Aceste reziduuri nu trebuie să conducă la contaminarea cu agenți de degradare sau microbiană, care pot altera în mod negativ profilul stabilit al impurităților IFA.

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

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

9. AMBALAREA ȘI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ȘI A PRODUSELOR INTERMEDIARE

9.1. Generalități

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

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

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

9.2. Materiale de ambalare

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

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

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

9.3. Emiterea și controlul etichetelor

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

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

9.32. Toate etichetele în plus, având incipționate numerele de serie sau alte elemente specifice seriei, trebuie distruse. Etichetele returnate trebuie să fie păstrate și depozitate astfel încât să se prevină amestecările și să se permită identificarea corespunzătoare.

9.33. Etichetele învechite sau perimate trebuie să fie distruse.

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

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

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

9.4. Operații de ambalare și etichetare

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

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

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

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

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

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

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

10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE

10.1. Proceduri de depozitare

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

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

10.2. Proceduri de distribuție

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

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

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

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

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

11. CONTROALE DE LABORATOR

11.1. Controale generale

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

11.11. Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea și păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Secțiunea 6.6.

11.12. Toate specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere științific și adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, IFA, etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și/sau puritate stabilite. Specificațiile și procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul de autorizare de **comercializare**. Pot exista și specificații în plus față de cele din dosarul de autorizare de **comercializare**. Specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de

testare, inclusiv schimbările lor, trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată și verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

11.13. Trebuie stabilite specificații adecvate pentru IFA, în conformitate cu standardele acceptate și în acord cu procesul de fabricație. Specificațiile trebuie să includă un control al impurităților (de ex. impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). Dacă IFA are o specificație pentru puritate microbiologică, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune corespunzătoare pentru numărul total de microorganisme și pentru organismele nepermise. Dacă IFA are o specificație pentru endotoxine, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune adecvate.

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

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

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

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

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

11.19. Standardele de referință secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate și depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referință secundar, prin comparație cu un

standard de referință primar. Fiecare serie de standard de referință secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA

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

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

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

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

11.3. Validarea procedurilor analitice – de văzut Secțiunea 12.

11.4. Certificate de analiză

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

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

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

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

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

11.5. Monitorizarea stabilității IFA

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

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

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

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

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

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

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

11.6. Data de expirare și retestare

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

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

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

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

11.7. Contraprobe

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

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

11.72. Contraproba trebuie să fie păstrată în același sistem de ambalare în care se păstrează IFA sau într-unul care este echivalent sau care protejează mai bine decât

sistemul de ambalare comercializat. Trebuie păstrate cantități suficiente pentru efectuarea a cel puțin două analize compendiale complete sau, când nu există monografie în farmacopee, două analize complete conform specificației.

12. VALIDARE

12.1. Politica de validare

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

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

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

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

12.2 Documentația de validare

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

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

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

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

12.3. Calificarea

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

- Calificarea proiectului (CPr): verificarea pe bază de documente că proiectul propus pentru facilități, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus.
- Calificarea instalării (CI): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele așa cum au fost instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului și/sau ale folositorului.
- Calificarea operațională (CO): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele, așa cum au fost instalate sau modificate, funcționează în limitele anticipate.
- Calificarea performanțelor (CP): verificarea pe bază de documente că echipamentele și sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcționa efectiv și reproductibil, conform metodei de procesare și a specificațiilor aprobate.

12.4. Concepte privind validarea de proces

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

12.41. Există trei concepte privind validarea. Se preferă validarea prospectivă, dar sunt și excepții când pot fi folosite celelalte concepte; acestea și aplicabilitatea lor sunt descrise mai jos.

12.42. În mod normal, validarea prospectivă trebuie să se efectueze pentru toate procesele IFA, așa cum se precizează la punctul 12.12. Validarea prospectivă realizată pentru un proces de obținere a unui IFA trebuie să fie încheiată înainte de comercializarea **produsului medicinal**, fabricat cu acel IFA.

12.43. Validarea concurentă poate fi realizată când date din procese de producție repetate nu sunt disponibile, deoarece s-a fabricat numai un număr limitat de serii de

IFA, seriile de IFA nu se produc frecvent sau seriile de IFA se produc după un proces validat care a fost modificat. Înainte de încheierea validării concurente, seriile pot fi eliberate și folosite în **produsul medicinal** distribuit comercial, pe baza atentei monitorizări și testări a seriilor de IFA.

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

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

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

12.5. Programul de validare a procesului

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

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

12.52. Validarea de proces trebuie să confirme că profilul impurităților pentru fiecare IFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie

comparabil sau mai bun, decât datele istorice și, când e posibil, decât profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii folosite în studii clinice și toxicologice inițiale.

12.6. Analiza periodică a sistemelor validate

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

12.7. Validarea curățării

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

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

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

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

tancurile reactoarelor cu orificii mici sau care manipulează materiale toxice, și echipamente mici complicate, precum micronizatoarele și microfluidizatoarele).

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

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

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

12.8. Validarea metodelor analitice

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

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

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

12.83. Trebuie să se păstreze înregistrări complete ale oricăror modificări aduse metodelor analitice validate. Asemenea înregistrări trebuie să includă motivul

modificării și date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de exacte și demne de încredere ca și metoda stabilită.

13. CONTROLUL SCHIMBĂRII

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

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

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

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

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

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

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

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

14. RESPINGEREA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR

14.1. Respingerea

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

14.2. Reprocesarea

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

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

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

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

14.3. Reprelucrarea

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

14.31. Seriile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări ale stabilității (dacă se justifică) și unei documentări care să confirme echivalența calității produsului reprelucrat față de cea a produsului obținut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, tratarea potrivită pentru

operațiile de reprelucrare. Aceasta permite protocolului să definească procedura de reprelucrare, modul în care se va efectua aceasta și rezultatele așteptate. Dacă există o singură serie care va fi reprelucrată, se poate face un raport scris și seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.

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

14.4. Recuperarea materialelor și solvenților

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

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

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

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

14.5. Returnări

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

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

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

- Numele și adresa destinatarului;

- Produsul intermediar sau IFA, seria și cantitatea returnată;
- Motivul returnării;
- Folosirea sau distrugerea produsului intermediar sau a IFA returnat.

15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI

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

15.11. Înregistrările reclamațiilor trebuie să cuprindă:

- Numele și adresa reclamantului;
- Numele (și, unde este cazul, titlul) și numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamația;
- Natura reclamației (incluzând numele IFA și seria acesteia);
- Data primirii reclamației;
- Acțiunea întreprinsă inițial (inclusiv datele și identitatea persoanei care a efectuat acțiunea);
- Orice acțiune ulterioară;
- Răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul); și
- Decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau IFA.

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

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

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

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

16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

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

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

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

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

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

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

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

17. AGENȚI, INTERMEDIARI, COMERCIANȚI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI

17.1. Aplicabilitate

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

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

17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite

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

- Identitatea fabricantului original;

- Adresa fabricantului original;
- Ordine de achiziție;
- Documentația de transport;
- Documente de recepție;
- Numele IFA sau a produsului intermediar;
- Seria produsului dată de fabricant;
- Înregistrările transportului și distribuției;
- Toate certificatele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original
- Data de retestare sau expirare.

17.3. Managementul calității

17.30. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, așa cum se specifică în Secțiunea 2.

17.4. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare

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

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

17.5. Stabilitatea

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

17.6. Transferul informațiilor

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

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

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

17.63. Trebuie îndeplinite îndrumările pentru certificate de analiză incluse în Secțiunea 11.4.

17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor

17.70. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze înregistrări ale reclamațiilor și retragerilor, așa cum se specifică în Secțiunea 15, pentru toate reclamațiile și rechemările care le sunt supuse atenției.

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

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

17.8. Rezolvarea returnărilor

17.80. Returnările trebuie să fie rezolvate așa cum se specifică în Secțiunea 14.52. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze documentația privind IFA și produsele intermediare returnate.

18. REGULI SPECIFICE PENTRU IFA FABRICATE PRIN CULTURI DE CELULE /FERMENTAȚIE

18.1. Generalități

18.10. Secțiunea 18 este menită să prevadă controale specifice pentru IFA sau produsele intermediare fabricate din culturi de celule sau prin fermentație, utilizând organisme naturale sau recombinante și care nu au fost acoperite adecvat în secțiunile anterioare. Nu se intenționează să fie o secțiune de sine-stătătoare. În general, se aplică și principiile de BPF din celelalte secțiuni ale prezentului ghid. Trebuie menționat că principiile fermentației pentru procesele „clasice” de producere a moleculelor mici și pentru procesele care utilizează organisme recombinante și nerecombinante la producerea de proteine și/sau polipeptide sunt aceleași, deși gradul de control va fi diferit. Când este posibil, prezenta secțiune va preciza aceste diferențe. În general, gradul de control al proceselor biotehnologice folosite la obținerea proteinelor și a polipeptidelor este mai mare decât cel pentru procesele de fermentație clasică.

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

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

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

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

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

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

- Întreținerea băncii de celule „de lucru” (când este cazul);
- Inocularea și creșterea corectă a culturii;
- Controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/fermentației;
- Monitorizarea procesului pentru creșterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule) și productivitate, când e cazul.
- Procedeele de recoltare și purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule și componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau IFA de contaminare (în special de natură microbiologică) și de pierderea calității;
- Monitorizarea încărcăturii microbiene și, când este nevoie, a nivelelor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producției;
- Preocupările pentru siguranța virală, așa cum se prevede în Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.

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

18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor

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

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

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

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

18.24. Pentru informații mai complete asupra băncii de celule trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D – Calitatea produselor biotehnologice: Derivarea și caracterizarea substraturilor de celule folosite pentru obținerea produselor biotehnologice /biologice.

18.3. Cultura de celule /Fermentația

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

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

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

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

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

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

18.36. Trebuie să existe proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru a determina cursul acțiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a

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

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

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

18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea

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

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

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

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

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

18.5. Etapele de îndepărtare/ inactivare virală

18.50. Pentru mai multe informații specifice, trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.

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

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

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

19. IFA PENTRU FOLOSIRE ÎN STUDII CLINICE

19.1 Generalități

19.10. Nu toate controalele din secțiunile anterioare ale prezentului ghid sunt adecvate pentru fabricația unui nou IFA pentru investigație clinică, în timpul dezvoltării sale. Secțiunea 19 furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situații.

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

19.2. Calitatea

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

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

19.22. Unele dintre funcțiunile de testare efectuate în mod obișnuit de unitatea/unitățile de control, pot fi efectuate în alte unități organizatorice.

19.23. Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare și a IFA.

19.24. Trebuie să fie evaluate problemele de fabricație și cele de control.

19.25. Etichetarea IFA care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat și trebuie să identifice materialul ca fiind pentru investigație clinică.

19.3. Echipamente și facilități

19.30. În timpul tuturor fazelor dezvoltării clinice, inclusiv în timpul utilizării facilităților sau laboratoarelor la scară mică pentru fabricația seriilor de IFA pentru folosire în studii clinice, trebuie să existe proceduri în locul respectiv, care să asigure că echipamentul este calibrat, curat și corespunzător pentru scopul său.

19.31. Procedurile pentru folosirea facilităților trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării și al contaminării încrucișate.

19.4. Controlul materiilor prime

19.40. Materiile prime folosite la producerea IFA pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie evaluate prin testare sau să fie primite cu analiza furnizorului și supuse testelor de identificare.

19.41. În unele situații, conformitatea unei materii prime poate fi determinată înainte de folosire, mai degrabă pe baza acceptării reacțiilor la scară mică, decât numai pe baza testării analitice.

19.5. Producție

19.50. Producerea IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentată în caiete de laborator, în înregistrările seriilor sau prin alte mijloace adecvate. Aceste documente trebuie să includă informații despre folosirea materialelor, echipamentelor, proceselor de producție și observații științifice.

19.51. Randamentele scontate pot avea variații mai mari și pot fi mai puțin definite decât cele folosite în procesele comerciale. Investigațiile asupra variațiilor randamentelor nu sunt necesare.

19.6. Validarea

19.60. Validarea procesului de producere a IFA pentru folosire în studii clinice este în mod normal neadecvată, atunci când este produsă o singură serie de IFA sau când schimbările procesului în timpul dezvoltării IFA fac reproducerea seriei dificilă sau inexactă. Combinația de controale, calibrări și, când este cazul, calificarea echipamentului, asigură calitatea IFA în timpul acestei faze de dezvoltare.

19.61. Validarea procesului trebuie să se facă conform Secțiunii 12, când seriile sunt produse pentru comercializare, chiar și când asemenea serii sunt produse la scară pilot sau la scară mică.

19.7. Schimbările

19.70. Schimbările sunt de așteptat în timpul dezvoltării, pe măsură ce cunoștințele se aprofundează și producția crește. Fiecare schimbare în producție, în specificații sau în procedeele de testare trebuie să fie înregistrată corespunzător.

19.8. Controale de laborator

19.80. Dacă metodele analitice efectuate pentru evaluarea seriei de IFA pentru studii clinice nu sunt încă validate, acestea trebuie să fie fundamentate științific.

19.81. Trebuie să existe un sistem pentru păstrarea contraprobelor tuturor seriilor. Acest sistem trebuie să asigure că o cantitate suficientă din fiecare contraprobă este păstrată un timp adecvat după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare de **comercializare**.

19.82. Datele de expirare și retestare, așa cum se definește în Secțiunea 11.6, se aplică IFA existente folosite în studiile clinice. Pentru IFA noi, Secțiunea 11.6 nu se aplică în mod normal în stadiile inițiale ale studiilor clinice.

19.9. Documentația

19.90. Trebuie să se aplice un sistem care să asigure că informația obținută în timpul dezvoltării și fabricației IFA pentru folosire în studii clinice este documentată și disponibilă.

19.91. Dezvoltarea și implementarea metodelor analitice folosite pentru a susține eliberarea seriei de IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentate adecvat.

19.92. Trebuie să se utilizeze un sistem de păstrare a înregistrărilor și documentelor de producție și control. Acest sistem trebuie să asigure că înregistrările și documentele sunt păstrate un timp corespunzător după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare de **comercializare**.

20. GLOSAR

Adjuvanți de proces

Materiale, excluzând solvenții, folosite ca adjuvanți în fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA care nu participă ele însele într-o reacție chimică sau biologică (ex. filtru suplimentar, cărbune activat etc).

Asigurarea calității (AC)

Suma acordurilor stabilite în scopul asigurării că toate IFA au calitatea cerută de folosirea lor și că toate sistemele de calitate sunt respectate.

Calibrare

Demonstrarea că un anumit instrument sau dispozitiv produce rezultate în limitele specificate, prin comparație cu cele produse de o referință sau un standard, într-un domeniu corespunzător de măsurători.

Calificare

Acțiunea de dovedire și documentare că echipamentul sau sistemele auxiliare sunt instalate corect, funcționează corect și conduc, în fapt, la rezultatele așteptate. Calificarea face parte din validare, dar numai etapele de calificare individuale nu constituie validarea procesului.

Carantină

Statutul materialelor izolate fizic sau prin orice alt mijloc eficient depinzând de decizia de aprobare sau respingere a lor.

Contaminare

Introducerea nedorită a impurităților de natură chimică, microbiologică, sau a altor materiale străine, în sau dintr-o materie primă, produs intermediar sau IFA în timpul producției, prelevării, ambalării sau reambalării, depozitării sau transportului.

Contaminare încrucișată

Contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau produs.

Controlul calității (CC)

Verificarea sau testarea îndeplinirii specificațiilor.

Control în proces

Verificări efectuate în timpul producției, pentru a monitoriza și, dacă este cazul, a ajusta procesul și/sau pentru a asigura că produsul intermediar sau IFA corespund specificațiilor.

Controlul procesului

De văzut Control în proces

Criteriu de acceptabilitate

Limite numerice, intervale sau orice alte măsuri corespunzătoare pentru acceptarea rezultatelor testului.

Critic

Describe o etapă din proces, o condiție din proces, o cerință a unui test sau orice alt parametru sau articol relevant, care trebuie să fie controlate în cadrul unor criterii predeterminate, pentru a asigura că IFA își îndeplinește specificațiile.

Data de expirare

Data inscripționată pe recipientul/eticheta unui IFA, indicând timpul în care se anticipează că IFA rămâne în specificațiile stabilite pe durata de valabilitate, dacă este păstrată în condiții corespunzătoare și după care nu mai trebuie folosită.

Data de retestare

Data la care un material trebuie reexaminat pentru a asigura că este încă adecvat pentru folosire.

Deviație

Abaterea de la o instrucțiune aprobată sau de la un standard stabilit.

Fabricant sub contract

Un fabricant care execută anumite etape ale fabricației în numele fabricantului original.

Fabricație

Toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberare, depozitare și distribuție a IFA și controalele asociate.

Impuritate

Orice component prezent în produsul intermediar sau în IFA, care nu este entitatea dorită.

Ingredient farmaceutic activ (IFA) (sau substanță medicamentoasă)

Orice substanță sau amestec de substanțe care se intenționează a fi folosite în fabricația unui **produs medicinal** și care, atunci când sunt folosite în fabricarea unui **produs medicinal**, devin un ingredient activ al **produsului medicinal**. Asemenea substanțe trebuie să furnizeze activitate farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, vindecarea, ameliorarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura și funcționarea organismului.

Încărcătură microbiană

Nivelul și tipul (nedorit sau nu) de microorganisme care pot fi prezente în materiile prime, în „materiile prime pentru IFA”, în produsele intermediare sau în IFA. Încărcătura microbiană nu trebuie considerată contaminare decât în cazul depășirii nivelurilor sau al identificării unor microorganisme nedorite.

Lot

De văzut Serie.

Material

Un termen general folosit pentru a desemna materiile prime („materiile prime pentru IFA”, reactivi, solvenți), adjuvanții, produsele intermediare, IFA, materialele de ambalare și etichetare.

Material de ambalare

Orice material destinat să protejeze un produs intermediar sau un IFA în timpul depozitării și transportului.

Materie primă

Un termen general folosit pentru a denumi „materiile prime pentru IFA”, reactivii și solvenții care se intenționează a fi folosiți pentru obținerea unui produs intermediar sau al unui IFA.

„Materie primă pentru IFA”

O materie primă, produs intermediar sau un IFA care este folosit în fabricarea unui IFA și care este încorporat ca un fragment structural semnificativ în structura IFA. O „materie primă pentru IFA” poate fi un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau acord comercial sau produs intern. În mod normal, „materiile prime pentru IFA” au proprietăți și structură chimice definite.

Produs medicinal veterinar/ medicament de uz uman

Forma dozată în ambalajul primar în care se intenționează a fi comercializat / pus pe piață (de văzut Q1A)

Număr de lot

De văzut Număr de serie.

Număr de serie (sau Număr de lot)

O combinație unică de cifre, litere și/sau simboluri care identifică o serie (sau lot) și pe baza căreia pot fi determinate istoricul producției și al distribuției.

Procedură

O descriere documentată a operațiilor care vor fi efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care vor fi aplicate, legate direct sau indirect de fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA.

Producție

Toate operațiile implicate în obținerea unui IFA, de la recepția materialelor, trecând prin procesarea și ambalarea IFA.

Produs intermediar

Un material produs în timpul etapelor de procesare ale unui IFA, care suferă în continuare modificări de natură moleculară sau purificare înainte de a deveni un IFA. Produsele intermediare pot să fie izolate sau nu (Notă: acest Ghid se adresează numai acelor produse intermediare fabricate după momentul pe care unitatea de fabricație l-a definit ca fiind momentul în care începe fabricația IFA).

Profilul impurităților

O descriere a impurităților identificate și neidentificate prezente într-un IFA.

Protocol de validare

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

Randamentul scontat

Cantitatea de material sau procentul din randamentul teoretic anticipat într-o anumită etapă de producție pe baza datelor anterioare de laborator, scară pilot sau fabricație.

Randamentul teoretic

Cantitatea care va fi produsă într-o anumită etapă de producție, pe baza cantității de material care va fi folosită, în absența oricăror pierderi sau erori în producție.

Reprelucrare

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

Reprocesare

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

Semnătură

Înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau verificare. Această înregistrare poate fi cu inițiale, semnătura întreagă scrisă de mână, sigiliu personal sau semnătură electronică autentificată și sigură.

Serie (sau Lot)

O cantitate specifică de material produs într-un proces sau serie de procese, care se așteaptă să fie omogenă în cadrul unor limite stabilite. În cazul producției continue, o serie poate să corespundă unei fracțiuni definite a producției. Mărimea seriei poate fi definită fie printr-o cantitate fixă, fie printr-o cantitate produsă într-un interval de timp fix.

Sistem computerizat

Un proces sau o operație integrată într-un sistem de computere.

Sistem de calculatoare

Un grup de componente de hardware și software-ul asociat, proiectat și asamblat pentru a executa o funcțiune sau un grup de funcțiuni specifice.

Soluție mamă

Lichidul rezidual care rămâne după procesele de cristalizare sau izolare. O soluție mamă poate să conțină materiale nereacționate, produse intermediare, concentrații ale IFA și/sau ale impurităților. Poate fi folosit pentru procesare ulterioară.

Solvent

Un lichid anorganic sau organic folosit drept vehicul pentru prepararea soluțiilor sau suspensiilor în fabricația unui produs intermediar sau a unei IFA.

Specificație

O listă de teste, referințe la proceduri analitice și criterii de acceptabilitate corespunzătoare, care pot fi limite numerice, intervale sau alte criterii pentru testul descris. Specificația stabilește setul de criterii căruia un material trebuie să i se conformeze pentru a fi considerat acceptat pentru folosirea sa intenționată. „Conformitatea cu Specificațiile“ înseamnă că materialul, când este testat în acord cu procedurile analitice listate, va îndeplini criteriile de acceptabilitate listate.

Standard de referință primar

O substanță pentru care s-a demonstrat, printr-un set extins de teste analitice, că este material original care ar trebui să fie de puritate înaltă. Acest standard poate fi: (1) obținut dintr-o sursă recunoscută oficial, sau (2) obținut prin sinteză independentă, sau (3) obținut dintr-un material de înaltă puritate existent, sau (4) obținut prin purificarea ulterioară a unui material existent.

Standard de referință secundar

O substanță de calitate și puritate stabilite, prin comparație cu un standard de referință primar, folosit ca standard de referință pentru analizele de laborator de rutină.

Substanță medicamentoasă

De văzut Ingredient farmaceutic activ.

Unitatea/unitățile de calitate (control)

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

Validare

Un program documentat care conferă un grad ridicat de asigurare că un proces specific, o metodă sau sistem vor produce în mod constant un rezultat care să îndeplinească criteriile de acceptabilitate pre-determinate.