

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
31 грудня 2003 року № 637
(у редакції наказу Міністерства
охорони здоров'я України
від 07 травня 2020 року № 1077)



НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020
(ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, MOD, та
CPMP/QWP/072/96 – ЕМЕА/CVMP/453/01, MOD)**

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НАСТАНОВА З ВИРОБНИЦТВА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Видання офіційне

**Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2020**

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»)

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:

М. Ляпунов, д-р фарм. наук, (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук, **Р. Ісаєнко**, **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук, **Я. Закревська**

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07 травня 2020 року № 1077
- 3 Ця настанова відповідає документу ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» («Настанова з виробництва готових лікарських засобів») у частині таких структурних елементів, як «Терміни та визначення понять», «Основні положення щодо виробництва готових лікарських засобів», «Додаток А», а також документу CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)» («Керівні вказівки щодо початку терміну зберігання готових лікарських засобів (Додаток до настанови з виробництва готових лікарських засобів)») у частині структурного елемента «Додаток Б»

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 Ця настанова розроблена згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених у національній стандартизації України
- 5 НА ЗАМІНУ Настанові 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів, затвердженої Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 р. № 637

Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2020
© Державна служба України з лікарських засобів
та контролю за наркотиками

ЗМІСТ

	С.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	4
Позначки та скорочення	5
Основні положення	6
Адміністративне резюме	6
1 Вступ	6
2 Пояснення щодо сфери застосування	7
3 Правові підстави	7
4 Виробництво	7
4.1 Виробник(и)	7
4.2 Виробнича рецептура	8
4.3 Опис виробничого процесу та контролів процесу	9
4.4 Контроль критичних стадій та проміжної продукції	12
4.5 Валідація процесу та/або його оцінка	14
Додаток А Приклад опису виробничого процесу	15
Додаток Б Початок терміну зберігання готових лікарських засобів	19
Додаток НВ Бібліографія	20
Додаток НГ Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень	22

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020 «Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів», прийнята методом перекладу, – модифікована щодо документа ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» у частині таких структурних елементів, як «Терміни та визначення понять», «Основні положення щодо виробництва готових лікарських засобів», «Додаток А», а також щодо документа CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)» у частині структурного елемента «Додаток Б» [1, 2].

Організація, відповідальна за цю настанову в Україні, – Міністерство охорони здоров'я України.

Цю настанову прийнято на заміну Настанови 42-3.4:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів» [3], що обумовлено актуалізацією відповідного нормативного документа в Європейському Союзі (ЄС) [1, 4].

Ця настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни та доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни та доповнення в цій настанові позначені вертикальною рисою на березі сторінки, а у разі зміни одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [5], а не за правилами Європейського агентства з лікарських засобів;
- до назви настанови МОЗ України порівняно з нормативним документом (НД) ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [6];
- додаток Б названо «Початок терміну зберігання готових лікарських засобів», що за суттю відповідає назві нормативного документа CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 [2];
- позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [7];

– додатково введені такі структурні елементи, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Позначки та скорочення», а також національні додатки: додаток НВ «Бібліографія» і додаток НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень», які введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [6] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [5]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначки та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів документа ЕМА/СНМР/QWP/245074/2015 [1]. Додатки позначено буквами, а ключові слова наведено не на першій сторінці, а в кінці настанови згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [6]. Як зазначено вище, до цієї настанови додатково введено додаток Б «Початок терміну зберігання готових лікарських засобів», що є ідентичним перекладом настанови СРМР/QWP/072/96 – ЕМЕА/СВМР/453/01 «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)» [2]. Назва додатка Б цієї настанови відповідає назві зазначеної настанови ЄС за винятком слів «Note for Guidance on» («Керівні вказівки щодо») та уточнення, що це – «додаток до настанови з виробництва готових лікарських засобів». У цій настанові п. «Адміністративне резюме» та структурні елементи від 1 до 4.5 дано під загальною назвою «Основні положення». Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів. Окремі терміни, що увійшли до розділу «Терміни та визначення понять», у розділ «Зміст» не включили, як це зазначено в розділі «Table of contents» настанови ЕМА/СНМР/QWP/245074/2015 [1];

– нормативні документи, які увійшли до розділу «References» настанови ЕМА/СНМР/QWP/245074/2015 [1] і на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; додатково наведений переклад назв цих міжнародних НД українською мовою [5, 6]. В розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис НД МОЗ України, гармонізованих з зазначеними міжнародними НД, та інших НД, що стосуються тексту настанови ЕМА/СНМР/QWP/245074/2015 [1] та цієї настанови. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ» і «Терміни та визначення понять», а також нормативних документів, про які йдеться в тексті цієї настанови, додатково наведено в додатку НВ «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що увійшли до розділу «Definitions» настанови ЕМА/СНМР/QWP/245074/2015 [1], наведені у тому ж порядку у розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови;

– згідно з законодавством України в цій настанові замінено деякі слова, наприклад, слова «торгова ліцензія» замінено на слова «реєстраційне посвідчення» або «реєстраційне досьє» залежно від контексту, «досьє» – на «реєстраційне досьє», ЄС – на Україна, у тих випадках, коли це не суперечить чинному законодавству, тощо;

– усі редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у додатку НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно інформації з виробництва готових лікарських засобів для людини, яку слід включати в модуль 3 реєстраційного досьє в форматі загального технічного документа (Common Technical Document – CTD), а також положення стосовно початку терміну зберігання готових лікарських засобів. Ця настанова входить до системи нормативних документів МОЗ України, за якими розробляють та складають реєстраційні досьє, а також вносять зміни до реєстраційних досьє на зареєстровані в Україні готові лікарські засоби, якщо вони стосуються виробничого процесу.

Положення (рекомендації) цієї настанови узгоджуються з вимогами актуалізованих нормативних документів МОЗ України: Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» [8] та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [9].

Цю настанову будуть регулярно переглядати відповідно до змін, що вноситимуть в нормативні документи, з якими її гармонізовано [1, 2].

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Настанова з виробництва готових лікарських засобів

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION
MEDICINAL PRODUCTS

Guideline on manufacture of the finished dosage form

Чинна від **07.05.2020**

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно інформації з виробництва готових лікарських засобів для людини, яку слід включати в модуль 3 реєстраційного дос'є в форматі загального технічного документа (CTD), а також положення стосовно початку терміну зберігання готових лікарських засобів.

Ця настанова поширюється на готові лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу, та лікарські засоби рослинного походження. Цю настанову застосовують для змін до зареєстрованих в Україні лікарських засобів, у тих випадках коли зміни до виробничого процесу впливають на допуск лікарського засобу до медичного застосування на території України. Загальні принципи, викладені у цій настанові, застосовні також до біологічних лікарських засобів, а також до радіоактивних лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу¹.

Цю настанову застосовують суб'єкти господарювання (далі – організації), які займаються розробкою та виробництвом готових лікарських засобів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, науково-експертні організації, регуляторні та наглядові органи, а також експерти та інспектори, які відповідно здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) готових лікарських засобів та інспектування їх виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:
Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби.
Випробування стабільності

¹ Див. також п. 2 «Пояснення щодо сфери застосування».

Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Лікарські засоби. Валідація процесів

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Національне пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено нормативні документи (НД) МОЗ України, що були гармонізовані з відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті НД ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form», з яким гармонізовано цю настанову.

ЕМА/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development)

Національне пояснення. ЕМА/CHMP/167068/2004 – ICH. – Частина I: Керівні вказівки з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 (R2) Фармацевтична розробка). – Частина II: Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 Додаток до фармацевтичної розробки).

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

Національне пояснення. Директива 2001/83/EC Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 про збір законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини.

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Том 4. – Настанови ЄС з належної виробничою практики лікарських засобів для людини та застосування в ветеринарії.

ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions

Національне пояснення. ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1 Настанова щодо валідації процесів для готових препаратів – інформація та дані, що слід представляти в реєстраційному досьє.

Commission Regulation (EC) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

Національне пояснення. Постанова Комісії (ЄС) № 1234/2008 стосовно розгляду змін до умов торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та лікарські засоби для ветеринарії.

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the

examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

Національне пояснення. Настанови щодо аспектів різних категорій змін та щодо функціонування процедур, викладених у Частинах II, IIa, III та IV Постанови Комісії (ЄС) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 р. стосовно розгляду змін до умов торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та лікарські засоби для застосування у ветеринарії, а також щодо документації, яку необхідно надавати відповідно до цих процедур.

EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)

Національне пояснення. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 Настанова щодо випуску з випробуваннями в режимі реального часу (раніше настанова щодо випуску за параметрами)

EMA/CHMP/ICH/214732/2007 ICH Guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System

Національне пояснення. EMA/CHMP/ICH/214732/2007 Настанова ICH Q10 щодо фармацевтичної системи якості

CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)

Національне пояснення. CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 Керівні вказівки щодо початку терміну зберігання готових лікарських засобів (Додаток до настанови з виробництва готових лікарських засобів).

Supplementary guidelines on GMP: General guidance on hold-time studies. In: WHO Expert, Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 992)

Національне пояснення. Додаткові правила щодо GMP: Загальна настанова щодо часу утримання. In: WHO Expert, Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 992).

Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)

Національне пояснення. Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (Текст має відношення до ЕЕА) (2013/C 343/01).

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 Guideline on the sterilization on the medicinal product, active substance, excipient and primary container

Національне пояснення 1. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 Настанова щодо стерилізації лікарських засобів, діючих речовин, допоміжних речовин та первинних контейнерів.

Національне пояснення 2. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву НД EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 «Guideline on the sterilization on the medicinal product, active substance, excipient and primary container». В настанові EMA/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» про цей НД не конкретно вказано у п. 1 «Introduction (background)» і не наведено посилання у тексті п. 1 та розділі «References». Оскільки зазначений НД офіційно опубліковано на сайті ЕМА, інформацію про нього включено до розділу «Нормативні

посилання» та додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови.

CPMP/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form

Національне пояснення 1. CPMP/QWP/486/95 Керівні вказівки щодо виробництва готових лікарських засобів.

Національне пояснення 2. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву НД CPMP/QWP/486/95 «Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form». В настанові ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» на цей НД є посилання у п. «Executive summary», але цей НД не наведений у розділі «References». Тому інформацію про зазначений НД додатково включено до розділу «Нормативні посилання» та додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови.

ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form

Національне пояснення 1. ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 Настанова з виробництва готових лікарських засобів.

Національне пояснення 2. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву НД ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, оскільки про цей НД йдеться у розділі «Адміністративне резюме» цієї настанови.

CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products

Національне пояснення 1. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Керівні вказівки щодо випробувань стабільності: випробування стабільності нових лікарських речовин та препаратів.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

У цій настанові вжито терміни та відповідні визначення, наведені в настанові ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form [1], та подані нижче. Відповідники стандартизованих у цьому розділі термінів англійською мовою наведено на підставі [10, 11, 12].

Стратегія контролю (*control strategy*)

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує ефективність процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з лікарською речовиною, матеріалами та компонентами для лікарського засобу, умовами експлуатації приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу та контролю [11].

Критичний параметр процесу (*critical process parameter – CPP*)

Параметр процесу, варіабельність якого має вплив на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу або контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті цього процесу продукції [10].

Критичний показник якості (*critical quality attribute – CQA*)

Фізична, хімічна, біологічна або мікробіологічна властивість або

характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл [10].

Простір проектних параметрів (*design space*)

Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів [10].

Час утримання (*hold time*)

Час утримання слід розглядати як встановлений відрізок часу, протягом якого матеріали (видана первинна сировина, проміжна продукція та нерозфасовані лікарські засоби, що очікують остаточного пакування) можуть зберігатися за вказаних умов і залишатимуться в межах, визначених в специфікаціях [12].

Випуск з випробуваннями в режимі реального часу (*real time release testing* – RTRT)

Можливість оцінювати та гарантувати якість оброблюваної та/або готової продукції на підставі даних процесу, що, як правило, включають обґрунтовану комбінацію вимірюваних характеристик матеріалів і дані контролю процесу [10].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	– національний стандарт України
ЄС	– Європейський Союз
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НД	– нормативний документ
СТ МОЗУ	– стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	– настанова Міністерства охорони здоров'я України
ЕС	– European Community (Європейське Співтовариство)
ЕЕА	– European Economic Area (Європейська економічна зона)
ЕМА (ЕМЕА)	– European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
ЕУ	– European Union (Європейський Союз)
CHMP (CPMP)	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)
CTD	– Common Technical Document (загальний технічний документ)
CVMP	– Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комітет із лікарських засобів для застосування в

	ветеринарії)
GMP	– good manufacturing practice (належна виробнича практика)
IBC змішувач	– intermediate bulk container blender (IBC blender)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
CPP	– critical process parameter (критичний параметр процесу)
CQA	– critical quality attribute (критичний показник якості)
MA	– marketing authorization (торгова ліцензія)
PQS	– pharmaceutical quality system (фармацевтична система якості)
RTRT	– real time release testing (випуск з випробуваннями в режимі реального часу)
QWP	– Quality Working Party (робоча група з якості)

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

Адміністративне резюме

Ця настанова замінює настанову 42-3.4:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів». Цю настанову було актуалізовано, оскільки в ЄС настанову CPMP/QWP/486/95 було замінено на настанову EMA/CHMP/QWP/245074/2015. Зазначену настанову актуалізували, щоб відобразити вимоги, викладені в чинному законодавстві ЄС (в Директиві 2001/83/ЕС), а також щоб дотриматися формату та змісту модуля 3 досьє в форматі загального технічного документа (CTD). В настанові також розглянуто сучасні практики виробництва з огляду на складні ланцюги постачання та розташування виробництва в різних країнах. Крім того, прийнято до уваги зміст настанови ICH Q8 і викладені в ній принципи.

Настанова EMA/CHMP/QWP/245074/2015 не містить нових вимог стосовно ліцензованих лікарських засобів для людини. Однак, як зазначено у статті 23 Директиви 2001/83/ЕС, після отримання торгової ліцензії (МА), власник ліцензії стосовно методів виробництва та контролю має брати до уваги досягнення науково-технічного прогресу та вносити будь-які зміни, що можуть знадобитися для того, щоб лікарський засіб було виготовлено та проконтрольовано із використанням загальноприйнятих наукових методів.

1 Вступ

Метою настанови з виробництва готових лікарських засобів є надання пояснень стосовно типу та рівня інформації для опису виробничого процесу, що слід включати до модуля 3 *реєстраційного досьє* в форматі CTD. У цьому описі має міститись інформація про критичні стадії та проміжну продукцію, а

також має простежуватись зв'язок між фармацевтичною розробкою, запропонованою стратегією контролю та валідацією процесу. У цій настанові також розглядаються аспекти, пов'язані з аутсорсинговою діяльністю та новими практиками виробництва, такими як складні ланцюги виробництва або питання щодо тривалого часу утримання та умов перевезення. Детальна інформація стосовно вимог до процесу стерилізації наведена в окремій настанові [14].

2 Пояснення щодо сфери застосування

Ця настанова поширюється на виробництво призначених для *державної реєстрації* готових лікарських засобів для людини, що містять субстанції, отримані шляхом хімічного синтезу, а також лікарські засоби рослинного походження. Цю настанову застосовують також у разі внесення змін до *зареєстрованих лікарських засобів*, якщо зміни у виробничому процесі впливають на допуск лікарського засобу до медичного застосування в Україні.

Описані принципи взагалі також застосовні до біологічних лікарських засобів. Принципи, викладені в цій настанові, у відповідних випадках також можна застосовувати до радіоактивних лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані шляхом хімічного синтезу.

3 Правові підстави

Відповідно до чинного законодавства України реєстраційне дос'є лікарського засобу має містити короткий опис технологічного процесу та схему виробництва.

У чинному законодавстві України представлено вимоги щодо опису виробничого процесу та контролів процесу в модулі 3 реєстраційного дос'є у форматі STD. В цій настанові містяться подальші детальні відомості стосовно інформації, що має бути надана.

4 Виробництво

Заголовки в п. 4 цієї настанови відповідають заголовкам у структурі п. 3.2.Р.3 «Виробництво» модуля 3 *реєстраційного* дос'є у форматі STD.

Для отримання *реєстраційного посвідчення* в *реєстраційному* дос'є необхідно надати опис тільки специфічних для даного лікарського засобу аспектів виробництва; не слід включати загальні елементи належної виробничої практики (GMP) [9, 15].

4.1 Виробник(и)

Для кожної стадії виробничого процесу, включаючи упаковку, слід

надати детальні відомості стосовно всіх задіяних окремих дільниць (у тому числі тих, що належать тій самій компанії).

Слід надати назву, адресу та зазначити відповідальність кожного виробника, у тому числі виробників за контрактом. Це також стосується всіх дільниць з контролю якості (включаючи здійснення поточних випробувань стабільності), якщо вони є окремими від виробничої(их) дільниці(ь).

Необхідно вказати дільницю, відповідальну за видачу дозволу на випуск серії.

4.2 Виробнича рецептура

Необхідно навести виробничу рецептуру для передбачуваного розміру серії. Якщо розмір серії запропоновано у певному діапазоні, слід зазначити цей діапазон, а виробничу рецептуру надати принаймні для серій найменшого та найбільшого розмірів.

Якщо розмір серії заявлений у певному діапазоні, то *матеріали реєстраційного досьє* мають містити належне обґрунтування того, що різний розмір серії не впливатиме негативно на критичні показники якості (*critical quality attributes – CQAs*) готової продукції, відповідно до настанови з валідації процесів [8, 16].

Якщо нерозфасовану продукцію вміщують у пакування різних видів або розмірів, розмір виробничої серії слід визначати за розміром серії нерозфасованої продукції перед будь-яким фасуванням. Якщо тривалість подальших процесів і пакування вважається критичною (наприклад, час наповнення при виробництві в асептичних умовах), слід вказати параметри фасування у разі «найгіршого випадку» (наприклад, стосовно загального часу наповнення).

Розмір серії продукції, призначеної для розміщення на ринку, як правило, має відповідати продуктивності виробничого обладнання. Він має бути достатньо великим, щоб довести контрольований стан при серійному виробництві. Наприклад, необхідно, щоб розмір комерційної серії для твердих оральних лікарських форм становив принаймні 100 000 одиниць, якщо не надано обґрунтування для меншого розміру (наприклад, лікарські засоби-сироти) [8, 16].

Якщо виробляють суб-серії, які об'єднують для подальшої обробки, це слід обґрунтувати, оскільки необхідно, щоб остаточна серія була однорідною; слід зазначити виробничу рецептуру та кількість суб-серій для формування однієї серії запланованого розміру. Крім того, якщо серію підрозділяють на кінцевих стадіях процесу через продуктивність обладнання, це слід чітко зазначити (наприклад, якщо необхідні суб-серії через продуктивність обладнання при виготовленні твердих лікарських форм). Необхідно вказати кількість суб-серій для серії запланованого розміру.

У випадку безперервного виробництва може бути неможливим надати інформацію про розмір серії в загальноприйнятому вираженні; однак, слід

надати інформацію про те, як визначають серію (наприклад, виразити як відрізок часу або кількість продукції, або як діапазони).

Слід зазначити назви та кількість всіх інгредієнтів, що використовуються при виробництві, а також навести посилання на стандарти їх якості. Слід навести всі інгредієнти, які видаляються з продукції в процесі виготовлення, такі як рідини для процесу гранулювання, розчинники та гази, але їх кількість можна зазначити як діапазони.

Необхідно також навести інгредієнти, що можуть бути використані у разі потреби, наприклад, кислоти та луги для регулювання рН. У виробничій рецептурі слід чітко вказати надлишки в кількісному вираженні та обґрунтувати їх в частині *реєстраційного* досьє, що стосується фармацевтичної розробки. У виробничій рецептурі для фактичної кількості кожного інгредієнта можна зазначити верхню та нижню межі прийнятності; однак, запропоновані межі прийнятності мають бути обґрунтованими. Якщо кількість використовуваної діючої речовини розраховують з урахуванням фактичного вмісту, отриманого при кількісному визначенні для даної серії цієї діючої речовини («факторизація»), це слід зазначити та обґрунтувати. Якщо використовують інший інгредієнт для того, щоб загальна маса на кожну серію була рівною кількості, що передбачена в виробничій рецептурі, це також слід зазначити.

4.3 Опис виробничого процесу та контролів процесу

Загальні аспекти

Слід надати опис повного виробничого процесу, який супроводити схемою, де зазначено кожну стадію процесу, включаючи контролі в процесі виробництва, та показано, де матеріали входять у процес на кожній стадії. Якщо запропоновано простір проектних параметрів (*design space*), це слід чітко визначити та описати.

Опис виробничого процесу має бути належним чином обґрунтований у п. 3.2.P.2 *реєстраційного* досьє за допомогою даних з розробки, зокрема, стосовно будь-яких параметрів виробничого процесу або діапазонів. У разі опису виробничого процесу з широкими діапазонами (ширшими за ті, що звичайно вважають нормальними робочими діапазонами) або опису лише з верхньою або нижньою межею, як правило, необхідним є більш скрупульозне обговорення та/або наукове обґрунтування у пункті *реєстраційного* досьє щодо розробки виробничого процесу.

Дані з валідації повномасштабного процесу виробництва при поданні заяви на державну реєстрацію певних видів продукції не вимагають [8, 16]. Якщо на момент подання заяви відсутні результати такого повномасштабного дослідження, очікується, що при описі процесу будуть зазначені параметри процесу, встановлені під час розробки виробничого процесу. Якщо в результаті досліджень з валідації повномасштабного

процесу необхідне внесення будь-яких змін до наведених в *реєстраційному досьє* параметрів процесу, ці зміни слід вводити через процедуру внесення змін відповідно до порядку внесення змін, *встановленого чинним законодавством України*.

Національна примітка. Стосовно процедури та порядку внесення змін в досьє на лікарські засоби в ЄС див. [17, 18] в додатку НВ «Бібліографія».

Якщо це стосується конкретної продукції, слід зазначити будь-які необхідні під час виробництва умови навколишнього середовища, наприклад, низьку вологість у разі виготовлення шипучих таблеток.

Залежно від характеру процесу та продукції (наприклад, стерильної продукції), слід зазначити та обґрунтувати тривалість критичних стадій виробництва та часи утримання (*hold times*).

Слід визначити стадії, на яких проводять контроль процесу, випробування проміжної продукції або контроль готової продукції.

У п. 3.2.P.2 *реєстраційного досьє* слід розглянути, якою мірою забезпечення якості готової продукції засноване на самому виробничому процесі. На підставі досліджень з розробки слід визначити та оцінити значущість опису процесу та контролів процесу як частини загальної стратегії контролю (*control strategy*). Дійсно, для кожного процесу виробництва готової продукції має бути відповідна стратегія контролю, прийнятна з огляду на його призначення. Очікується, що можуть бути використані різні стратегії контролю у випадку, якщо пропонують випуск з випробуваннями в реальному часі (*real time release testing – RTRT*) [19], заявляють простір проектних параметрів [10, 13], здійснюють безперервне виробництво або стандартне виробництво.

Очікуваний рівень деталізації при описі виробничого процесу

Хоча передбачається, що опис процесу розглядають у зв'язку зі стратегією контролю [10, 13], необхідно детально описати виробничий процес, оскільки постійна якість продукції не може бути гарантована тільки за рахунок її випробувань.

Важливо, щоб опис процесу був всебічним; він має включати стадії процесу в їх послідовності та розмір(и) серії, принцип роботи та тип(и) обладнання для кожної окремої операції (тільки посилання на зразок «відповідне обладнання» є недостатнім; з іншого боку, такі подробиці як серійний номер та модель не вимагають). У разі необхідності слід вказати виробничу продуктивність обладнання. Щоб зробити процес повністю зрозумілим і дозволити оцінити його придатність, опис стадій процесу має містити необхідну детальну інформацію щодо відповідних параметрів процесу та їх цільові значення або діапазони (тільки посилання на зразок «типові налаштування» є неприйнятним). Якщо параметри процесу визначені як критичні, опис параметрів процесу не слід обмежувати тільки критичними параметрами, слід навести параметри, що є важливими для постійності процесу виробництва. Слід описати з відповідним рівнем деталізації

некритичні параметри процесу, а також параметри, для яких неможливо виключити їх вплив на показник якості, і які вважають важливими для здійснення та/або постійної ефективності будь-якої стадії процесу, а, як наслідок, для продукції на цій стадії. Належний опис виробничого процесу має важливе значення для розуміння того, що є критичним, а що є допоміжним. Будь-яку інформацію, що вважається виключно допоміжною, слід обґрунтувати та чітко визначити.

Вимоги стосовно рівня деталізації при описі виробничого процесу є однаковими незалежно від підходу до розробки, тобто, незалежно від розробки препарату із застосуванням мінімального (традиційного) підходу або поглибленого підходу.

У випадку безперервного виробництва опис виробничого процесу має бути наданий таким самим чином.

В додатку А наведено приклад детальних відомостей, що слід включати до опису виробництва.

Технічні адаптації у виробничому процесі

Як правило, слід очікувати, що, незалежно від кількості запропонованих для готової продукції виробничих дільниць, для певного лікарського засобу має застосовуватися практично той самий виробничий процес. Проте можуть бути необхідними деякі технічні адаптації, якщо для готової продукції передбачено більше одного виробника або виробничої дільниці. За умови відповідного обґрунтування технічні адаптації так само прийнятні в межах одного виробника/виробничої дільниці. Для тієї самої стадії виробничого процесу можуть бути використані різні типи обладнання залежно від його наявності.

Якщо для виробничого процесу пропонують технічні адаптації, ці адаптації слід цілком обґрунтувати і супроводити доказом того, що на всіх запропонованих стадіях будуть постійно виробляти будь-яку проміжну та готову продукцію, що відповідатиме вимогам контролю в процесі виробництва та специфікаціям на продукцію. Незалежно від будь-яких відмінностей у виробничому процесі, готова продукція має відповідати однаковим специфікаціям на момент випуску та специфікаціям протягом терміну зберігання.

У відповідних випадках обґрунтовані технічні адаптації на різних стадіях виробничого процесу для одного або декількох виробників та відповідні процедури контролю в процесі виробництва слід чітко визначити на окремих схемах. На наведених в *реєстраційному* досьє окремих схемах заявник має зазначити стадії виробництва, що відрізняються, а технічні адаптації порівняти між собою. Заявник має обґрунтовано довести, що адаптація через використання різних видів обладнання не має суттєвого впливу на якість готової продукції; це слід підтвердити даними. Необхідно також описати елементи контролю в процесі виробництва та відповідні межі

прийнятності. Якщо будь-які технічні адаптації пропонують для різних виробничих дільниць, інформацію слід завжди надавати в тій самій частині модуля 3, але при необхідності розмежовувати її для кожної виробничої дільниці.

Наступні приклади ілюструють можливе використання технічних адаптацій на різних стадіях виробничого процесу.

Рідкі лікарські форми

Приготування розчинів можна здійснювати, наприклад, у простих резервуарах із неіржавіючої сталі, обладнаних мішалкою та/або гомогенізатором, або за допомогою передового обладнання для змішування/гомогенізації, яке може працювати під вакуумом.

Тверді лікарські форми для орального застосування

Різне обладнання можна використовувати для:

- вологого гранулювання (вологе гранулювання із великою напругою зсуву, із малою напругою зсуву або у псевдозрідженому шарі);
- сушіння гранул (наприклад, сушіння у псевдозрідженому шарі, сушіння на лотках, комплексні системи (системи гранулювання із великою напругою зсуву/сушіння));
- сухого гранулювання (вальківниця або ударний млин);
- подрібнення/просіювання (наприклад, коливальний, обертальний або молотковий млин);
- нанесення покриття (наприклад, дражирувальний котел, обладнання для покриття у псевдозрідженому шарі);
- змішування сухих речовин (наприклад, змішувач із великою напругою зсуву, ІВС змішувач (IBC blender), конічний гвинтовий змішувач, барабанний змішувач (V-blender);
- таблетування за допомогою повністю автоматичного пресу або пресу із ручним управлінням.

На відміну від описаних вище технічних адаптацій заборонені альтернативні виробничі процеси із використанням різних принципів, що може призвести або не призвести до відмінностей у контролі в процесі виробництва та/або в якості готової продукції (наприклад, використання різних процедур стерилізації (термічної стерилізації готової продукції замість виробництва в асептичних умовах із стерилізуючою фільтрацією, що може бути обумовлено використанням різних контейнерів із різною жаростійкістю) або здійснення вологого гранулювання замість сухого гранулювання).

4.4 Контроль критичних стадій та проміжної продукції

У цьому пункті слід зазначити всі критичні стадії та проміжну продукцію, що виявлені під час виробництва готової продукції, включаючи

будь-які контролю в процесі виробництва, використовувані методи випробування та критерії прийнятності.

У разі складних стратегій контролю (наприклад, використання моделей для управління процесами, безперервне виробництво) слід приділити особливу увагу частоті контролів в процесі виробництва та чітко зазначити, яким чином приймають рішення щодо випробувань готової продукції та видачі дозволу на випуск. Слід надати інформацію про те, яким чином виявлятимуть непередбачені відхилення від затвердженого виробничого процесу, а також будуть справлятися з ними, щоб забезпечити передбачувану якість продукції.

Той факт, що параметр процесу контролюють на стадії виробництва та підтверджують, що він є у такому діапазоні, який не впливає на критичний показник якості (CQA), не робить його некритичним за замовчуванням. Хоча такий ризик зменшується, щоб забезпечити достатній регуляторний нагляд, слід включити в опис моніторинг із встановленими критеріями прийнятності. Необхідно надати обґрунтування для ідентифікації стадій як критичних або як некритичних, включаючи посилання на експериментальні дані в розділі *реєстраційного досьє* щодо фармацевтичної розробки (наприклад, таблиця оцінки ризиків), якщо це є застосовним.

Зберігання проміжної та нерозфасованої продукції

Проміжна продукція – це частково оброблена сировина, що має пройти подальші етапи обробки, перш ніж вона стане нерозфасованою продукцією, наприклад, розчин перед наповненням, грануляти, таблетки без покриття тощо.

Нерозфасована продукція – це будь-яка продукція, для якої завершено всі етапи обробки за винятком остаточного пакування.

Виробничий процес, як правило, включає в себе послідовність окремих операцій з обробки проміжної продукції, щоб отримати нерозфасовану продукцію.

У деяких випадках проміжну продукцію можна зберігати, а при необхідності транспортувати у відповідному контейнері перед подальшою обробкою. Вона може також підлягати підтверджувальним випробуванням перед подальшою обробкою, щоб впевнитися, що показники якості не змінилися; тому слід надати будь-яку інформацію стосовно додаткових випробувань. Валідація часу утримання проміжної продукції є питанням GMP, і, як правило, таку інформацію у плановому порядку не потрібно представляти в *матеріалах реєстраційного досьє*. Проте для деяких конкретних видів продукції (наприклад, стерильна продукція, біологічні препарати) може бути необхідним подання відповідних даних; це слід враховувати залежно від особливостей такого конкретного препарату.

Слід вказати, чи необхідно зберігання перед кінцевим пакуванням, і якщо це так, то за якої температури, вологості та інших умов навколишнього середовища. Рівень інформації, що слід надати в документації, залежить від природи нерозфасованої продукції.

У відповідних випадках слід зазначити максимальні часи утримання нерозфасованої продукції або, як альтернативу, максимальний час виробництва серії від початку виготовлення продукції до завершення упаковки в остаточний первинний контейнер для розміщення на ринку; цей час необхідно належним чином обґрунтувати та підтвердити даними, що містяться у відповідних частинах *реєстраційного* досьє (наприклад, провокаційний максимальний час утримання при валідації процесу або результати спеціальних досліджень стабільності стосовно нерозфасованої продукції при її зберіганні).

Слід зазначити причини будь-якого тривалого часу зберігання/обробки; вони мають узгоджуватися з GMP. Терміни обробки необхідно мінімізувати; ці терміни мають бути виправданими та відповідними для забезпечення якості продукції. Як загальне правило, тривале зберігання означає термін понад 30 діб для твердих лікарських форм для орального застосування та термін понад 24 години для стерильних препаратів. Якщо необхідно, для підтвердження часу утримання слід надати дані про стабільність, як мінімум, двох дослідно-промислових (пілотних) серій. Дослідження стабільності слід проводити при такій температурі та вологості, що відповідатимуть очікуваним умовам зберігання нерозфасованої продукції (якщо відповідна температура і вологість під час зберігання не відповідають умовам, зазначеним в *настанові ІСН та гармонізованій з нею настанові МОЗ України* [20, 21], слід застосовувати інші умови).

Термін зберігання препарату слід розраховувати відповідно до НД «Note for Guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form» [2], з яким гармонізовано додаток Б цієї *настанови*. Якщо пропонують інші підходи до розрахунку початку терміну зберігання, їх необхідно описати та обґрунтувати шляхом включення підтверджувальних даних із програми вивчення стабільності готової продукції стосовно тих серій, що були вироблені із дотриманням повного запропонованого часу утримання нерозфасованої (проміжної) продукції.

Стосовно транспортування нерозфасованої (проміжної) продукції між виробничими дільницями у додатку 15 до *настанови* з GMP наведено *настанову* щодо транспортування. Слід обговорити вплив короткочасного або тривалого відхилення від встановлених умов зберігання; якщо необхідно, таку інформацію слід супроводити даними прискорених випробувань стабільності або випробувань стабільності в реальному часі.

У відповідних частинах *реєстраційного* досьє слід обґрунтувати придатність запропонованої системи контейнер/закупорювальний засіб для зберігання (і, за необхідності, транспортування) нерозфасованої (проміжної) продукції. Необхідно описати матеріали, що використовують для системи контейнер/закупорювальний засіб, призначеної для нерозфасованої продукції, а також навести специфікації для контролю первинної упаковки нерозфасованої продукції.

4.5 Валідація процесу та/або його оцінка

В цьому пункті слід надати опис, документацію та результати валідаційних досліджень та/або досліджень з оцінки процесу. Більш детальну інформацію див. у настанові з валідації процесів [8, 16].

ДОДАТОК А
(обов'язковий)

ПРИКЛАД ОПИСУ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ

Метою наведеного нижче прикладу опису виробничого процесу є роз'яснення регуляторних вимог з огляду на рівень деталізації. Цей приклад запропоновано як ілюстрацію того, що може бути надано в *реєстраційному* досьє залежно від застосованого при розробці підходу. Перелічені параметри процесу наведені як рекомендації та не є обов'язковими. Опис процесу слід завжди розглядати окремо в кожному випадку; він має відображати конкретний виробничий процес таким чином, як його було розроблено та валідовано.

Для пояснення опису, що має бути представлений в п. 3.Р.3.3 (починається з **опису розповідного характеру**), нижче наведено деякі елементи з розробки виробничого процесу.

Готова продукція: таблетка по 200 мг

Стадія процесу: грануляція

Принцип роботи: вологе гранулювання з великою напругою зсуву

Тип обладнання: вертикальний гранулятор з великою напругою зсуву

Неповний перелік параметрів процесу, що, можливо, були розглянуті під час розробки («перелік на ранньому етапі розробки»):

- Розмір сита.
- Час змішування для приготування розчину для гранулювання.
- Швидкість змішування для приготування розчину для гранулювання.
- Об'єм заповнення.
- Час перемішування.
- Швидкість шнеків.
- Швидкість різача.
- Тиск розчину для гранулювання.
- Швидкість подачі розчину для гранулювання насосом.
- Швидкість потоку розчину для гранулювання.
- Кількість розчину для гранулювання.
- Швидкість обертання шнеків на різних етапах гранулювання.
- Швидкість обертання різача на різних етапах гранулювання.
- Час зволоження.
- Температура продукту.
- Розмір сита для гранулювання вологої маси.

Такий перелік з раннього етапу розробки не передбачено надавати в *реєстраційному* досьє, якщо тільки не заявлено про офіційну оцінку ризиків стосовно цього процесу; проте, слід зазначити, що під час розробки розглядають набагато більше параметрів, ніж ті, що надають потім у скороченому переліку при описі процесу.

Перелік параметрів, які слід піддавати контролю або моніторингу

під час здійснення конкретної операції, що було встановлено під час розробки («перелік на кінцевій стадії розробки»):

- Обсяг заповнення.
- Час перемішування.
- Швидкість потоку розчину для гранулювання.
- Кількість розчину для гранулювання.
- Швидкість обертання шнеків на різних етапах гранулювання.
- Швидкість обертання різача на різних етапах гранулювання.
- Час зволоження.
- Розмір сита для гранулювання вологої маси.

П. 3.2.Р.3.3 Опис виробничого процесу та контролів процесу

Опис розповідного характеру (є однаковим у разі мінімального (традиційного) та вдосконаленого підходів до розробки):

1. Відважте потрібну кількість діючої речовини і допоміжних речовин для гранулювання та просійте їх.
2. Відважте потрібну кількість зв'язувальної допоміжної речовини і води очищеної; завантажте у ємність для змішування воду очищену та зв'язувальну допоміжну речовину; перемішуйте до отримання прозорого розчину.
3. Завантажте діючу речовину, допоміжну речовину для гранулювання 1, допоміжну речовину для гранулювання 2 та допоміжну речовину для гранулювання 3 у бункер гранулятора з високою напругою зсуву.
4. Змішайте сухі речовини.
5. Зволожите суху суміш (з етапу 4) розчином для гранулювання (з етапу 2) за допомогою дрібного розпилення через подвійну насадку.
6. Перемішайте вологу масу за допомогою шнеків.
7. Пропустіть вологу масу через сито для гранулювання та перемістите у сушарку для сушіння у псевдозрідженому шарі.

Таблиця А.1 – Значення параметрів процесу (мінімальний підхід до розробки):

Етап процесу	Параметр	Цільове значення або цільовий діапазон
3) завантаження	обсяг заповнення	30 % мас/об
4) попереднє змішування	час	2 хвилини (1-3 хв)
5) додавання розчину для гранулювання	швидкість потоку	9 кг/хв
	кількість розчину для гранулювання [#]	15 % мас/мас
	швидкість шнеків	90 об/хв
	швидкість різача	0
	час	3 хвилини (2-4 хв)
6) зволоження маси	швидкість шнеків	170 об/хв
	швидкість різача	2000 об/хв
	час	5 хвилин (4-6 хв)
7) пропускання маси через сито	Розмір отворів сита	1 мм
Примітка. [#] Кількість використовуваної води розраховують як відсоток від		

загальної маси сухих компонентів для гранулювання. Вода видаляється під час обробки.

Таблиця А.2 – Значення параметрів процесу (поглиблений підхід до розробки):

Етап процесу	Параметр	Критичність параметру процесу	Цільове значення або цільовий діапазон [*]
3 – завантаження	обсяг заповнення	не критичний (non CPP)	30-50 % мас/об
4 – попереднє змішування	час	не критичний (non CPP)	1-3 хвилини
5 – додавання розчину для гранулювання	швидкість потоку	не критичний (non CPP)	5-15 кг/хв
	кількість розчину для гранулювання [#]	критичний (CPP)	12-18 % мас/мас
	швидкість шнеків	не критичний (non CPP)	80-110 об/хв
	швидкість різака	– (N/A)	0
	час	не критичний (non CPP)	2-4 хвилини
6 – зволоження маси	швидкість шнеків	критичний (CPP)	150-190 об/хв
	швидкість різака	критичний (CPP)	1800-2500 об/хв
	час	критичний (CPP)	3-7 хвилин
7 – пропускання маси через сито	розмір отворів сита	не критичний (non CPP)	0,595-1,41 мм
Примітка 1. [*]Діапазони встановлені на основі багатоваріантної оцінки. Примітка 2. [#]Кількість використовуваної води розраховують як відсоток від загальної маси сухих компонентів для гранулювання. Вода видаляється під час обробки. Абсолютний об'єм використовуваної води може варіюватися від 12 % до 18 % мас/мас, що означає варіабельну концентрацію зв'язувальної речовини у розчині для гранулювання в межах цього діапазону. Вода видаляється під час обробки.			

Пояснення стосовно наведених прикладів:

• Незалежно від підходу до фармацевтичної розробки (мінімального або поглибленого) застосовують однакові базові вимоги до рівня деталізації надаваної інформації щодо виробничого процесу та параметрів, перелічених у п. 3.2.Р.3.3 *реєстраційного досьє*. Однак, залежно від рівня розуміння процесу, досягнутого під час розробки, а також стратегії контролю, спосіб представлення інформації може дещо відрізнятися; крім того, якщо було застосовано поглиблений підхід, опис процесу виробництва міститиме обґрунтовані та підтверджені межі параметрів (наприклад, широкі діапазони, встановлені на підставі багатоваріантних досліджень).

• Описано принцип виробничого процесу.

• Описано тип обладнання.

• Наведено параметри процесу (з цільовими значеннями або діапазонами) таким чином, щоб повністю описати здійснення операції; для *реєстраційних досьє*, де можна визначити критичність параметрів процесу, наведено як критичні, так і некритичні параметри.

• В описі залишився скорочений перелік параметрів процесу порівняно з «переліком з раннього етапу розробки» з огляду на такі фактори:

- природа діючої речовини (наприклад, діюча речовина хімічно стабільна, тому немає необхідності описувати температуру навколишнього середовища та продукції);
- ступінь складності лікарської форми (наприклад, вміст діючої речовини у складі таблетки є досить високим, тому не потрібно детально описувати етап попереднього змішування);
- ступінь складності процесу (наприклад, просіювання сировини перед обробкою є необов'язковою стадією, отже, немає потреби описувати розмір сита для просіювання; приготування розчину зв'язувальної речовини – це проста операція, моніторинг якої здійснюють виключно за допомогою візуального контролю готового розчину, таким чином, немає потреби описувати параметри перемішування; додавання розчину для грануляції адекватно можна описати за допомогою параметра «швидкість потоку», тому немає потреби описувати тиск рідини та швидкість насоса).

ДОДАТОК Б
(обов'язковий)

**ПОЧАТОК ТЕРМІНУ ЗБЕРІГАННЯ
ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Відлік терміну придатності промислової серії слід проводити від дати видачі дозволу на випуск цієї серії.

Період до дати видачі такого дозволу (за нормальних обставин) має не перевищувати 30 діб від дати виготовлення цієї серії.

Якщо дозвіл на випуск серій видається після закінчення терміну понад 30 діб від дати виготовлення, то початком терміну зберігання слід вважати дату виготовлення, як зазначено нижче.

Датою виготовлення вважається дата виконання першого етапу, пов'язаного зі змішуванням діючої речовини з іншими компонентами. Для лікарських засобів, що являють собою діючу речовину, вміщену в контейнер, датою виготовлення вважається початкова дата операції з наповнення.

Примітка. Цей додаток не поширюється на біологічні лікарські препарати, такі як вакцини, сироватки, токсини та алергени, препарати, що отримують з донорської крові та плазми, а також лікарські препарати, що отримують за допомогою біотехнології.

ДОДАТОК НВ
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/CHMP/QWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form, 4 July 2017
2. CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form), London, 31 May 2001
3. Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів
4. CPMP/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form, 1996
5. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів
6. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів
7. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Лікарські засоби. Валідація процесів
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика
10. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009
11. EMA/CHMP/ICH/214732/2007 ICH Guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System, September 2015
12. Supplementary guidelines on GMP: General guidance on hold-time studies. In: WHO Expert, Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 992)
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)
14. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 Guideline on the sterilization on the medicinal product, active substance, excipient and primary container
15. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
16. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1 Guideline on

process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions

17. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

18. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

19. EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release), 29 March 2012

20. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products, 2003

21. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності

22. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)

ДОДАТОК НГ
(довідковий)

ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ ²

До цієї настанови було внесено окремі зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рисою на березі сторінки, а у разі зміни одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [5], а не за правилами Європейського агентства з лікарських засобів;
- до назви настанови МОЗ України порівняно з нормативним документом (НД) ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [6];
- додаток Б названо «Початок терміну зберігання готових лікарських засобів», що за суттю відповідає назві нормативного документа CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 [2];
- позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [7];
- додатково введені такі структурні елементи, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Позначки та скорочення», а також національні додатки: додаток НВ «Бібліографія» і додаток НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень», які введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [6] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [5]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначки та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1]. Додатки позначено буквами, а ключові слова наведено не на першій сторінці, а в кінці настанови згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [6]. Як

² Див. також розділ «Національний вступ».

зазначено вище, до цієї настанови додатково введено додаток Б «Початок терміну зберігання готових лікарських засобів», що є ідентичним перекладом настанови CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)» [2]. Назва додатка Б цієї настанови відповідає назві зазначеної настанови ЄС за винятком слів «Note for Guidance on» («Керівні вказівки щодо») та уточнення, що це – «додаток до настанови з виробництва готових лікарських засобів». У цій настанові п. «Адміністративне резюме» та структурні елементи від 1 до 4.5 дано під загальною назвою «Основні положення». Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів. Окремі терміни, що увійшли до розділу «Терміни та визначення понять», у розділ «Зміст» не включили, як це зазначено в розділі «Table of contents» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1];

– нормативні документи, які увійшли до розділу «References» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1] і на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; додатково наведений переклад назв цих міжнародних НД українською мовою [5, 6]. В розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис НД МОЗ України, гармонізованих з зазначеними міжнародними НД, та інших НД, що стосуються тексту настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1] та цієї настанови. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ» і «Терміни та визначення понять», а також нормативних документів, про які йдеться в тексті цієї настанови, додатково наведено в додатку НВ «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що увійшли до розділу «Definitions» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1], наведені у тому ж порядку у розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови;

– згідно з законодавством України у цій настанові замінено деякі слова, наприклад, слова «торгова ліцензія» замінено на слова «реєстраційне посвідчення» або «реєстраційне досьє» залежно від контексту, «досьє» – на «реєстраційне досьє», ЄС – на Україна, у тих випадках, коли це не суперечило чинному законодавству, тощо

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» цієї настанови додатково навели позначення та опис 4 міжнародних НД та 5 настанов МОЗ України, що не входять до розділу «References» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1].

Пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву НД CPMP/QWP/486/95 «Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form», на який є посилання у п. «Executive summary» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form». Оскільки цей НД не наведений у

розділі «References», його опис додатково включено до розділу «Нормативні посилання» цієї настанови.

До розділу «Нормативні посилання» додатково включено НД ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 «Guideline on the sterilization on the medicinal product, active substance, excipient and primary container». В настанові ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1] про цей НД не конкретно вказано у п. 1 «Introduction (background)» і не наведено на нього посилання у тексті п. 1 та у розділі «References». Оскільки зазначений НД офіційно опубліковано на сайті ЕМА, інформацію про нього додатково включено до розділу «Нормативні посилання» та до п. 1 «Вступ» цієї настанови.

До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» та настанови 42-3.4:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів», оскільки про ці настанови йдеться у розділі «Адміністративне резюме» цієї настанови.

До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назву настанови CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) «Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products», оскільки про неї згадується у п. 4.4, а також настанови 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», в якій підрозділ 5.1 гармонізовано з зазначеною настановою ІСН, і про яку згадується у національній примітці до п. 4.4 цієї настанови.

До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назви таких НД МОЗ України, як Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)», Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», які гармонізовані з відповідними НД ІСН та/або ЄС, що увійшли до розділу «Нормативні посилання». На зазначені настанови МОЗ України зроблені додаткові посилання у квадратних лапках, що відповідають їх номеру в додатку НВ «Бібліографія».

Доповнення. У розділі «Терміни та визначення понять» зроблено вступ: «У цій настанові вжито терміни та відповідні визначення, що наведені в настанові ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» [1], та подані нижче. Відповідники стандартизованих у цьому розділі термінів англійською мовою наведено на підставі [10, 11, 12]».

Пояснення. Вступ у розділі «Терміни та визначення понять» додатково зроблено згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 [6] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) [5].

Редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови замість посилань (ref. 1), (ref. 8) та (ref. 11) дані відповідно посилання [10], [11] та [12] у квадратних лапках.

Пояснення. Посилання (ref. 1), (ref. 8) та (ref. 11) стосуються номерів НД у розділі «References» НД ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015. Оскільки нумерація НД у розділі «Нормативні посилання» цієї настанови відсутня згідно з ДСТУ 1.5.2015 [6], навели у квадратних лапках посилання [10], [11] та [12] на номери тих самих НД у додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови.

Доповнення та редакційні зміни. У перший абзац п. «Адміністративне резюме» внесено доповнення, а в другий абзац – редакційну зміну; тексти зіставлені в табл. НГ.1.

Таблиця НГ.1

Переклади частин пункту «Executive summary» ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015	Тексти частин пункту «Адміністративне резюме» цієї настанови
Ця настанова замінює настанову щодо виробництва готових лікарських засобів (CPMP/QWP/486/95).	<i>Ця настанова замінює настанову 42-3.4:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів». Цю настанову було актуалізовано, оскільки в ЄС настанову CPMP/QWP/486/95 було замінено на настанову ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015.</i>
Ця настанова не містить нових вимог стосовно ліцензованих лікарських засобів для людини.	Настанова ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 не містить нових вимог стосовно ліцензованих лікарських засобів для людини.

Пояснення. В першому абзаці п. «Адміністративне резюме» внесено доповнення про заміну настанови 42-3.4:2004 на цю настанову та причину її актуалізації, пов'язану з введенням в ЄС актуалізованої настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015. Оскільки пункт «Адміністративне резюме» є структурним елементом цієї настанови, а не настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, у другому абзаці слова «Ця настанова ...» було замінено на слова «Настанова ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015».

Редакційні зміни і доповнення. У розділі «Основні положення» цієї настанови замість посилань (ref. 1) тощо дані відповідні посилання [10] тощо у квадратних лапках. Якщо було посилання на міжнародний НД, з яким гармонізовано НД МОЗ України, то поруч у квадратних лапках давали додатково номер цього НД МОЗ України, зазначений в додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови.

Пояснення. Посилання (ref. 1) тощо стосуються номерів НД у розділі «Definitions» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 [1]. Оскільки нумерація НД у розділі «Нормативні посилання» цієї настанови відсутня згідно з ДСТУ 1.5.2015 [6], навели у квадратних лапках відповідні посилання [10] тощо на номери тих самих НД у додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови. Додатково дали посилання на номери гармонізованих з ними НД МОЗ України.

Редакційні зміни. Розділ 2 «Score» («Сфера застосування») у цій настанові названо «Пояснення щодо сфери застосування».

Пояснення. Назву розділу змінили, щоб уникнути плутанини, оскільки за вимогами ДСТУ 1.5:2015 в цю настанову внесено додатково розділ «Сфера застосування». В той же час не можна було вилучати розділ 2, оскільки це призвело б до порушення нумерації структурних елементів.

Редакційні зміни. У розділі «Основні положення», починаючи з п. 1 «Вступ», та в Доповненні А до цієї настанови замінено такі слова: «досьє» («dossier») на «реєстраційне досьє»; «ліцензування препаратів» на «державну реєстрацію препаратів»; «ліцензовані препарати» на «zareєстровані препарати»; «торгова ліцензія» на «реєстраційне досьє» або «реєстраційне посвідчення» (залежно від контексту); «ЕС» на «Україна» у тих випадках, коли це не суперечило чинному законодавству.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни обумовлені чинним законодавством України.

Редакційні зміни. У тексті цієї настанови поряд з номером елемента реєстраційного досьє в форматі CTD замість слова «Section» зазначали «п. 3.2.Р.3.3 реєстраційного досьє».

Пояснення. Зазначена редакційна зміна обумовлена вимогами ДСТУ 1.5:2015, в якому не передбачений структурний елемент «Section». Відповідно до ДСТУ 1.5:2015 (п. 5.15.2.1) основну частину стандарту ділять на структурні елементи чотирьох рівнів підпорядкованості: а) розділи, б) підрозділи, в) пункти, г) підпункти.

Редакційні зміни. У п. 1 «Вступ» цієї настанови замість слів «заявки на отримання торгової ліцензії (МАА)» («marketing authorization application (МАА)») зазначено «реєстраційного досьє».

Пояснення. Зазначена редакційна зміна обумовлена чинним законодавством України.

Доповнення. У останньому реченні п. 1 «Вступ» додатково дано посилання на конкретний нормативний документ під номером 14 у додатку НВ «Бібліографія».

Пояснення. До п. 1 «Вступ» додатково включено посилання на НД ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 «Guideline on the sterilization on the medicinal product, active substance, excipient and primary container». У п. 1 «Introduction (background)» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 вказано лише про окремий нормативний документ щодо детальної інформації стосовно вимог до процесу стерилізації і не наведено посилання на цей НД у п. 1 та розділі «References». Оскільки зазначений НД було офіційно опубліковано на сайті ЕМА, інформацію про нього включено до розділу «Нормативні посилання» та додаток НВ «Бібліографія» цієї настанови.

Редакційні зміни. У п. 3 «Правові підстави» цієї настанови замість посилань на Директиву 2001/83/ЕС, наведених в п. 3 «Legal basis» настанови ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, дано посилання на чинне законодавство України. Слова «заявка на отримання торгової ліцензії» замінено на слова

«реєстраційне досьє». Замість узагальнюючих слів «спосіб виробництва» («*manufacturing method*») зазначені ті самі за змістом слова «короткий опис технологічного процесу та схема виробництва» та «опис виробничого процесу та контролів процесу», що були застосовані в чинному законодавстві України. Переклад п. 3 «*Legal basis*» та текст п. 3 «Правові підстави» цієї настанови зіставлені в табл. НГ.2.

Таблиця НГ.2

Переклад пункту 3 « <i>Legal basis</i> » ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015	Текст пункту 3 «Правові підстави» цієї настанови
Цю настанову слід розглядати у поєднанні з Директивою 2001/83/ЕС (стаття 8.3 (d)) із змінами, де зазначено, що заявка на отримання торгової ліцензії має містити опис способу виробництва. Вимоги щодо опису способу виробництва в модулі 3 досьє у форматі CTD представлено в частині 1 (розділ 3.2.2.3) додатка 1 до цієї Директиви. В цій настанові містяться подальші детальні відомості стосовно інформації, що має бути надана.	Відповідно до чинного законодавства України реєстраційне досьє лікарського засобу має містити короткий опис технологічного процесу та схему виробництва. У чинному законодавстві України представлено вимоги щодо опису виробничого процесу та контролів процесу в модулі 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. В цій настанові містяться подальші детальні відомості стосовно інформації, що має бути надана.

Пояснення. Редакційні зміни обумовлені чинним законодавством України, оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни і доповнення. У п. 4 додатково до посилання на настанову з GMP ЄС [15] зроблено додатково посилання [9] на гармонізовану з нею Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Пояснення. Редакційні зміни і доповнення обумовлені тим, що Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 відносно принципів і правил виробництва лікарських засобів для людини гармонізована з настановою з GMP ЄС, а її застосування в Україні передбачено чинним законодавством, а саме, Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами, затверджених наказом МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 07 грудня 2011 р. за № 1420/20158.

Редакційні зміни і доповнення. У п. 4.3 «Опис виробничого процесу та контролів процесу» (Загальні аспекти) у третьому абзаці стосовно положення: «Дані з валідації повномасштабного процесу виробництва при поданні заяви на державну реєстрацію певних видів продукції не вимагають [8, 16]» поряд з посиланням на настанову ЄС, що наведена під номером 16 у додатку НВ «Бібліографія», додатково дано посилання на гармонізований з цією

настановою нормативний документ МОЗ України під номером 8. Крім того, зазначено, що зміни в реєстраційне досьє слід вводити через процедуру внесення змін відповідно до порядку внесення змін, *встановленого чинним законодавством України*, а посилання на документи стосовно процедури та порядку внесення змін в досьє на лікарські засоби в ЄС, що наведені під номерами [17, 18] в додатку НВ «Бібліографія», винесено в національну примітку.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни і доповнення обумовлені чинним законодавством України, оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни і доповнення. Речення в п. 4.4 «...(якщо відповідна температура і вологість під час зберігання не відповідають умовам ІСН, слід застосовувати інші умови)» викладено в такій редакції: «(якщо відповідна температура і вологість під час зберігання не відповідають умовам, зазначеним в *настанові ІСН та гармонізованій з нею настанові МОЗ України* [20, 21], слід застосовувати інші умови)».

Пояснення. Умови щодо температури і вологості при випробуваннях стабільності викладені в настанові ІСН, а не в ІСН. З цією настановою ІСН CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) «Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products» гармонізовано підрозділ 5.1 настанови 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». На обидві настанови додатково дані посилання за номерами [20, 21], під якими вони зазначені в додатку НВ «Бібліографія».

Доповнення. У реченні п. 4.4 «Термін зберігання препарату слід розраховувати відповідно до НД «Note for Guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form» [2]» додатково зазначено «... , з яким гармонізовано додаток Б цієї настанови».

Пояснення. Повна назва НД CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01 «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)». Тобто, зазначений НД є додатком до настанови «Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form», який було опубліковано окремо. Тому варто було поєднати два зазначених НД в цій настанові.

Редакційні зміни і доповнення. Розділ «Annex» («Додаток») у цій настанові позначено як Додаток А і додатково названо «ПРИКЛАД ОПИСУ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ».

Пояснення. Додаток позначено буквою А і дано йому назву, що відображає суть додатка, відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 (п. 5.12.3, п. 5.12.4).

Редакційні зміни і доповнення. У додатку А замість заголовка «Section 3.2.P.3.3» зазначено «П. 3.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів процесу».

Пояснення. Такий заголовок відповідає назві пункту реєстраційного досьє в форматі CTD.

Редакційні зміни і доповнення. У додатку А додатково пронумеровано таблиці та викладено примітки до таблиць з застосуванням слова «Примітка» у складі таблиць.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни та доповнення здійснені відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015.

Редакційні зміни і доповнення. У додатку А замість слів «for applications» («для заявок») наведені слова «для *реєстраційних досьє*».

Пояснення. Зазначені редакційні зміни та доповнення здійснені відповідно до чинного законодавства України.

Редакційні зміни і доповнення. У структурному елементі «Ключові слова» замість акроніму «CTD» зазначено «загальний технічний документ (CTD)».

Пояснення. Додатково до акроніму «CTD», що означає «Common Technical Document», наведено його визначення українською мовою.

Ключові слова: виробництво, готова продукція, опис процесу, рівень деталізації, технічна адаптація, проміжна продукція, нерозфасована продукція, зберігання, транспортування, загальний технічний документ (CTD)