

## **DIO II – OSNOVNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU AKTIVNIH SUPSTANCI KOJE SE KORISTE KAO POLAZNI MATERIJALI**

### **Sadržaj**

#### **1 Uvod**

- 1.1 Cilj
- 1.2 Regulatorna primjenjivost
- 1.3 Područje primjene

#### **2 Upravljanje kvalitetom**

- 2.1 Načela
- 2.2 Upravljanje rizicima kvaliteta
- 2.3 Odgovornosti Sektora kvaliteta
- 2.4 Odgovornost za proizvodne aktivnosti
- 2.5 Interna provjera (samoinspekcija)
- 2.6 Pregled kvaliteta lijeka

#### **3 Osoblje**

- 3.1 Kvalifikacije osoblja
- 3.2 Higijena osoblja
- 3.3 Konsultanti

#### **4 Zgrade i objekti**

- 4.1 Projektovanje i izgradnja
- 4.2 Komunalije
- 4.3 Voda
- 4.4 Zadržavanje
- 4.5 Osvjetljenje
- 4.6 Kanalizacija i otpad
- 4.7 Sanitarije i održavanje

#### **5 Procesna oprema**

- 5.1 Dizajn i izgradnja
- 5.2 Održavanje i čišćenje opreme
- 5.3 Kalibracija
- 5.4 Kompjuterizovani sistemi

#### **6 Dokumentacija i zapisi**

- 6.1 Sistem i specifikacije dokumentacije
- 6.2 Zapis o čišćenju i upotrebi opreme
- 6.3 Zapisi o sirovinama, međuproizvodima, materijalima za obilježavanje i pakovanje API
- 6.4 Glavna uputstva za proizvodnju (Glavni zapisi o proizvodnji i kontroli)
- 6.5 Zapisi o proizvodnji serije (Zapisi o proizvodnji serije i kontroli)
- 6.6 Zapisi o laboratorijskoj kontroli
- 6.7 Pregled zapisa o proizvodnji serije

#### **7 Upravljanje materijalima**

- 7.1 Opšte kontrole

- 7.2 Prijem i karantin
- 7.3 Uzorkovanje i ispitivanje ulaznih proizvodnih materijala
- 7.4 Skladištenje
- 7.5 Ponovna provjera

## **8 Proizvodnja i kontrola u procesu**

- 8.1 Proizvodne operativne aktivnosti
- 8.2 Vremenska ograničenja
- 8.3 Uzorkovanje i kontrole u procesu
- 8.4 Spajanje serija međuproizvoda ili *APIs*
- 8.5 Kontrola kontaminacije

## **9 Pakovanje i identifikacija obilježavanja *API* i međuproizvoda**

- 9.1 Opšte
- 9.2 Materijali za pakovanje
- 9.3 Izdavanje i kontrola etiketa
- 9.4 Operativne aktivnosti pakovanja i obilježavanja

## **10 Skladištenje i distribucija**

- 10.1 Procedure skladištenja
- 10.2 Procedure distribucije

## **11 Laboratorijske kontrole**

- 11.1 Opšte kontrole
- 11.2 Ispitivanje međuproizvoda i *APIs*
- 11.3 Validacija analitičkih procedura
- 11.4 Sertifikati analiza
- 11.5 Praćenje stabilnosti *APIs*
- 11.6 Datum isteka roka upotrebe i retestiranja
- 11.7 Rezervni/zadržani uzorci

## **12 Validacija**

- 12.1 Politika validacije
- 12.2 Validaciona dokumentacija
- 12.3 Kvalifikacija
- 12.4 Pristupi validaciji procesa
- 12.5 Program validacije procesa
- 12.6 Periodični pregled validiranih sistema
- 12.7 Validacija čišćenja
- 12.8 Validacija analitičkih metoda

## **13 Kontrola izmjena**

## **14 Odbijanje i ponovna upotreba materijala**

- 14.1 Odbijanje
- 14.2 Prerada
- 14.3 Dorada
- 14.4 Obnavljanje materijala i rastvarača
- 14.5 Povraćaji

## **15 Reklamacije i povlačenja**

## **16 Ugovorni proizvođači (uključujući laboratorije)**

## **17 Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači i lica koja vrše ponovno obilježavanje**

17.1 Primjenjivost

17.2 Sljedivost distribuiranih API i međuproizvoda

17.3 Upravljanje kvalitetom

17.4 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje API i međuproizvoda

17.5 Stabilnost

17.6 Prenos informacija

17.7 Upravljanje reklamacijama i povlačenjima

17.8 Upravljanje povraćajima

## **18 Posebne smjernice za APIs proizvedene kultivacijom/fermentacijom ćelija**

18.1 Opšte

18.2 Održavanje banke ćelija i vođenje zapisa

18.3 Kultivacija ćelija/fermentacija

18.4 Berba, izolovanje i prečišćavanje

18.5 Uklanjanje virusa/koraci inaktivacije

## **19 APIs za upotrebu u kliničkim ispitivanjima**

19.1 Opšte

19.2 Kvalitet

19.3 Oprema i objekti

19.4 Kontrola sirovina

19.5 Proizvodnja

19.6 Validacija

19.7 Izmjene

19.8 Laboratorijske kontrole

19.9 Dokumentacija

## **20 Rječnik**

## 1 Uvod

Ove smjernice su objavljene u novembru 2000. godine kao Aneks 18 Smjernica GMP u cilju usaglašavanja propisa *EU* sa *ICH Q7A*, a koristili su ih proizvođači i GMP inspektorati na dobrovoljnoj osnovi. Član 46 (f) Direktive 2001/83/EC i član 50 (f) Direktive 2001/82/EC, izmenjeni i dopunjeni Direktivom 2004/27/EC, odnosno 2004/28/EC, postavljaju nove obaveze nosiocima dozvole za proizvodnju da koriste samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa GMP za polazne materijale. U ovim direktivama se dalje navodi da načela GMP za polazne materijale treba da budu usvojena kao detaljne smjernice. Zemlje članice su se saglasile da tekst ranijeg Aneksa 18 treba da čini osnovu detaljnih smjernica koje predstavljaju Drugi dio smjernica GMP.

### 1.1 Cilj

Ove smjernice obezbeđuju vodič u pogledu GMP za proizvodnju aktivnih supstanci u okviru odgovarajućeg sistema upravljanja kvalitetom. Namjera je takođe da se pomogne u obezbjeđivanju da aktivne supstance dostignu zahtjeve kvaliteta i čistoće koje prema navodima ili tvrdnjama posjeduju.

U ovim smjernicama "proizvodnja" uključuje sve aktivnosti prijema materijala, proizvodnje, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja, ponovnog obilježavanja, kontrole kvaliteta, puštanja, skladištenja i distribucije aktivnih supstanci i odgovarajuće kontrole. Termin "treba" označava preporuke za koje se očekuje da budu primjenjene, izuzev ako se pokaže da su neprimjenljive, modifikovane odgovarajućim aneksima smjernica GMP ili zamijenjene alternativom za koju je dokazano da može da obezbijedi bar podjednak nivo obezbjeđenja kvaliteta.

Smjernice GMP kao cjelina ne obuhvataju aspekte bezbjednosti osoblja uključenog u proizvodnju niti aspekte zaštite životne sredine. Ove kontrole su preovlađujuća obavezu proizvođača i regulisane su drugim propisima.

Namjera ovih smjernica nije da definišu zahtjeve za registraciju ili da modifikuju zahtjeve farmakopeje i one ne utiču na mogućnost odgovornih nadležnih organa da uspostave specifične zahtjeve za registraciju aktivnih supstanci u kontekstu dozvole za lijek/proizvodnju. Sve obaveze u registracionim dokumentima moraju da se ispune.

### 1.2 Područje primjene

Ove smjernice se primjenjuju na proizvodnju aktivnih supstanci koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova kako za humanu, tako i veterinarsku upotrebu. One se primjenjuju na proizvodnju sterilnih aktivnih supstanci samo do faze neposredno prije nego što aktivna supstanca postane sterilna. Sterilizacija i aseptični postupak izrade sterilnih aktivnih supstanci nijesu obuhvaćeni ovim smjernicama, već se sprovode u skladu sa načelima i smjernicama GMP na način propisan Direktivom 2003/94/EC i smjernicama GMP, uključujući Aneks 1.

U slučaju ektoparazitika za veterinarsku upotrebu, osim ovih smjernica, mogu da se koriste drugi standardi koji garantuju da je materijal odgovarajućeg kvaliteta.

Ove smjernice se ne primjenjuju na cijelu krv i plazmu, jer Direktiva 2002/98/EC i tehnički zahtjevi koji podržavaju tu direktivu daju detaljne zahtjeve za prikupljanje i testiranje krvi; međutim, odnose se na aktivne supstance koji su proizvedene iz krvi ili plazme kao sirovina.

I na kraju, ove smjernice se ne primjenjuju na proizvode u *bulk*-u. One se primjenjuju na sve ostale aktivne polazne materijale koji su predmet bilo kakvih odstupanja opisanih u aneksima smjernica GMP, naročito u Aneksima od 2 do 7, u kojima mogu da se pronađu dodatne smjernice za određene vrste aktivnih supstanci.

Odjeljak 17 sadrži smjernice za lica koja, između ostalih, distribuiraju ili skladište aktivne supstance ili međuproizvode. Ove smjernice su proširene u smjernicama o načelima dobre prakse u distribuciji aktivnih supstanci za humane lijekove u skladu sa članom 47 Direktive 2001/83/EC.

Odjeljak 19 sadrži smjernice koje se primjenjuju samo na proizvodnju aktivnih supstanci koje se koriste u proizvodnji ispitivanih lijekova, mada treba imati u vidu da primjenu u ovom slučaju, mada se preporučuje, zakonski propisi Evropske unije ne zahtijevaju.

"Polazni materijal za aktivnu supstancu" je sirovina, međuproizvod ili aktivna supstanca koja se koristi u proizvodnji aktivne supstance i koja je ugrađena kao značajan strukturni fragment strukture aktivne supstance. Polazni materijal za aktivnu supstancu može da bude komercijalni, materijal nabavljen od jednog ili više ugovorenih dobavljača ili proizveden od proizvođača lijeka. Polazni materijali za aktivnu supstancu po pravilu imaju definisana hemijska svojstva i strukturu.

Proizvođač određuje i dokumentuje razloge za tačku kada započinje proizvodnja aktivne supstance. Kod procesa sinteze, ovo je poznato kao tačka u kojoj se "polazni materijali za aktivnu supstancu" uvode u proces. Za druge procese (npr. fermentacija, ekstrakcija, prečišćavanje, itd), ovaj razlog se uspostavlja od slučaja do slučaja. Tabela 1 daje smjernice za određivanje tačke u kojoj se polazni materijal za aktivnu supstancu po pravilu uvodi u proces. Od ove tačke pa nadalje, odgovarajući GMP kako je definisano u ovim smjernicama se primjenjuje na proizvodne korake za ove međuproizvode i/ili aktivne supstance. To uključuje validaciju kritičnih koraka procesa za koje je utvrđeno da utiču na kvalitet aktivne supstance. Međutim, treba imati u vidu da to što je proizvođač odlučio da validira neki korak procesa ne znači obavezno da je taj dio procesa i kritičan. Smjernice iz ovog dokumenta po pravilu se primjenjuju na korake označene sivom bojom u Tabeli 1. To ne znači da svi prikazani koraci mogu biti završeni. Strogost GMP u proizvodnji aktivnih supstanci raste kako se proces razvija od ranih koraka do finalnih koraka, prečišćavanja i pakovanja. Fizička obrada aktivnih supstanci, kao što je, npr. granulacija, oblaganje ili fizička manipulacija dimenzijama čestica (npr. mljevenje, mikronizacija) sprovodi se najmanje u skladu sa standardima ovih smjernica. Ove smjernice se ne primjenjuju na korake koji prethode prvom uvođenju deginisanog "polaznog materijala za aktivnu supstancu".

U ovim smjernicama, često se koristi termin aktivna farmaceutska supstanca (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) i smatra se za sinonimom termina "aktivna supstanca". Rječnik termina u Odjeljku 20 Drugog dijela smjernice se primjenjuje samo u kontekstu Drugog dijela. Neki od ovih istih termina su već definisani u Prvom dijelu GMP i primjenjuju se samo u kontekstu Prvog dijela.

**Tabela 1: Primjena ovih smjernica na proizvodnju API**

Vrsta proizvodnje	Primjena ovih smjernica na korake (označene sivom bojom) koje se koriste u ovoj vrsti proizvodnje				
Hemijska proizvodnja	Proizvodnja polaznog materijala za API	Uvođenje polaznog materijala za API u proces	Proizvodnja međuproizvoda (jednog ili više)	Izolovanje i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
API dobijena iz izvora životinjskog porijekla	Prikupljanje organa, tečnosti ili tkiva	Siječenje, miješanje i/ili početna obrada	Uvođenje polaznog materijala za API u proces	Izolovanje i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
API ekstrahovana iz izvora biljnog porijekla	Prikupljanje biljaka	Siječenje i početna(e) ekstrakcija(e)	Uvođenje polaznog materijala za API u proces	Izolovanje i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
Biljni ekstrakti koji se koriste kao API	Prikupljanje biljaka	Siječenje i početna ekstrakcija		Dalja ekstrakcija	Fizička obrada i pakovanje
API koja se sastoji od biljaka koje su izmrvljene ili pretvorene u prah	Prikupljanje biljaka i/ili gajenje i berba	Siječenje/mrvljenje			Fizička obrada i pakovanje
Biotehnologija: fermentacija/kultivacija ćelija	Uspostavljanje glavne banke ćelija i radne banke ćelija	Održavanje radne banke ćelija	Kultivacija ćelija i/ili fermentacija	Izolovanje i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
"Klasična" fermentacija radi proizvodnje API	Uspostavljanje banke ćelija	Održavanje banke ćelija	Uvođenje ćelija u fermentaciju	Izolovanje i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje

Povećanje zahtjeva GMP



## **2 Upravljanje kvalitetom**

### **2.1 Načela**

2.10 Za kvalitet su odgovorna sva lica uključena u proizvodnju.

2.11 Svaki proizvođač uspostavlja, dokumentuje i primjenjuje efektivan sistem upravljanja kvalitetom, koji uključuje aktivno učešće menadžmenta i odgovarajućeg proizvodnog osoblja.

2.12 Sistem upravljanja kvalitetom obuhvata organizacionu strukturu, procedure, procese i resurse, kao i aktivnosti neophodne da se obezbijedi pouzdanost da će *API* ispuniti namijenjenu specifikaciju u pogledu kvaliteta i čistoće. Sve aktivnosti u vezi sa kvalitetom su definisane i dokumentovane.

2.13 Uspostavlja se jedinica(e) za kvalitet koja je nezavisna od proizvodnje i koja ispunjava odgovornosti i obezbjeđenja kvaliteta (*QA*) i kontrole kvaliteta (*QC*). One mogu da budu u formi posebnih *QA* i *QC* jedinica ili kao jedno lice ili grupa u zavisnosti od veličine i strukture organizacije.

2.14 Određuju se lica ovlašćena za puštanje međuproizvoda i *API*.

2.15 Sve aktivnosti u vezi sa kvalitetom se evidentiraju u vrijeme sprovođenja.

2.16 Svako odstupanje od uspostavljenih procedura se dokumentuje i obrazlaže. Kritična odstupanja se istražuju, a istraživanje i donijeti zaključci se dokumentuju.

2.17 Nijedan materijal ne treba da se odobri za upotrebu prije nego što se na zadovoljavajući način završi procjena od strane jedinice(a) za kvalitet, osim ako postoje odgovarajući sistemi koji omogućavaju takvu upotrebu (npr. puštanje pod uslovima karantina kao što je opisano u Odjeljku 10.20 ili upotreba sirovina ili međuproizvoda u očekivanju završetka procjene).

2.18 Uspostavljaju se procedure za blagovremeno obavještanje odgovornog menadžmenta o regulatornim inspekcijama, ozbiljnim GMP neusaglašenostima, defektima proizvoda i povezanim mjerama (npr. reklamacije u pogledu kvaliteta, povlačenja, regulatorne mjere, itd).

2.19 Da bi se pouzdano postigli ciljevi kvaliteta mora da postoji sveobuhvatno dizajniran i pravilno implementiran sistem kvaliteta koji obuhvata zahtjeve GMP, Kontrolu kvaliteta i Upravljanje rizikom kvaliteta.

### **2.2 Upravljanje rizikom kvaliteta**

2.20 Upravljanje rizikom kvaliteta je sistematski proces za procjenu, kontrolu, obavještanje i pregled rizika za kvalitet aktivne supstance. Može da se primjenjuje i proaktivno i retrospektivno.

2.21 Sistem upravljanja rizikom kvaliteta obezbjeđuje da:

- se procjena rizika zasniva na naučnim saznanjima, iskustvu sa procesom i da konačno void do zaštite pacijenata kroz komunikaciju sa korisnikom aktivne supstance;
- je nivo uloženog truda, formalnosti i dokumentovanja procesa upravljanja rizikom kvaliteta srazmjerni nivou rizika.

Primjeri procesa i primjene upravljanja rizikom kvaliteta dati su u Dijelu III GMP smjernice.

## **2.3 Odgovornosti Jedinice(a) za kvalitet**

2.31 Jedinica(e) za kvalitet je uključena u sva pitanja u vezi kvaliteta.

2.32 Jedinica(e) za kvalitet revidira i odobrava sva odgovarajuća dokumenta u vezi kvaliteta.

2.33 Osnovne odgovornosti nezavisne(ih) jedinice(a) kvaliteta ne smiju da se prenesu. Ove odgovornosti su opisane u pisanoj formi i uključuju, ali nijesu ograničene na sljedeće:

1. puštanje ili odbijanje svih *API*. Puštanje ili odbijanje međuproizvoda za upotrebu van kontrole proizvođača;
2. uspostavljanje sistema za puštanje ili odbijanje sirovina, međuproizvoda, materijala za pakovanje i materijala za obilježavanje;
3. pregled kompletnih zapisa o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli serije kritičnih procesnih koraka prije puštanja *API* u distribuciju;
4. obezbjeđivanje da su kritična odstupanja istražena i riješena;
5. odobravanje svih specifikacija i glavnih uputstava za proizvodnju;
6. odobravanje svih procedura koje imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda ili *API*;
7. obezbjeđivanje sprovođenja internih provjera;
8. odobravanje ugovornih proizvođača međuproizvoda i *API*;
9. odobravanje izmejnja koje potencijalno mogu uticati na kvalitet međuproizvoda ili *API*;
10. pregled i odobravanje validacionih protokola i izvještaja;
11. obezbjeđivanje da su reklamacije u vezi sa kvalitetom istražene i riješene;
12. obezbjeđivanje korišćenja efektivnih sistema za održavanje i kalibraciju kritične opreme;
13. obezbjeđivanje testiranja polaznih materijala na odgovarajući način i izvještavanje o rezultatima;
14. obezbjeđivanje postojanje podataka o stabilnosti da se potvrdi datum retestiranja ili rok upotrebe i uslovi skladištenja *API* i/ili međuproizvoda, ako je primjenljivo; i
15. izvođenje pregleda kvaliteta proizvoda (kako je definisano u Odjeljku 2.5).

## **2.4 Odgovornost za proizvodne aktivnosti**

Odgovornost za proizvodne aktivnosti se opisuje u pisanoj formi i uključuje, ali nije ograničena na sljedeće:

1. pripremanje, pregled, odobravanje i distribuciju uputstava za proizvodnju međuproizvoda ili *API* u skladu sa pisanim procedurama;
2. proizvodnju *API* i, ako je primjenljivo, međuproizvoda u skladu sa prethodno odobrenim uputstvima;
3. pregled svih zapisa o proizvodnji serije i obezbjeđivanje da su kompletni i potpisani;
4. obezbjeđivanje da su sva odstupanja u proizvodnji prijavljena i procijenjena i da su kritična odstupanja istražena i zaključci evidentirani;
5. obezbjeđivanje da su proizvodna postrojenja čista i, ako je primjenljivo, dezinfikovana;
6. obezbjeđivanje da su izvršene neophodne kalibracije i da se čuvaju zapisi;



7. obezbjeđivanje da se prostorije i oprema održavaju i da se čuvaju zapisi;
8. obezbjeđivanje revizije i odobrenja validacionih protokola i izvještaja;
9. procjenu predloženih izmjena u pogledu proizvoda, procesa ili opreme; i
10. obezbjeđivanje da su nova i ako je primjenljivo, modifikovana postrojenja i oprema kvalifikovani.

## **2.5 Interne provjere (samoinspekcija)**

2.50 U cilju provjere usaglašenosti sa načelima GMP za *API* vrše se redovne interne provjere prema odobrenom rasporedu.

2.51 Nalazi interne provjere i korektivne mjere se dokumentuju i dostavljaju odgovornom menadžmentu firme. Dogovorene korektivne mjere se završavaju blagovremeno i efektivno.

## **2.6 Pregled kvaliteta proizvoda**

2.60 Redovni pregledi kvaliteta *APIs* se sprovode u cilju provjere konzistentnosti procesa. Ti pregledi se, po pravilu, sprovode i dokumentuju na godišnjem nivou, i sadrže najmanje:

- pregled kritičnih kontrola u procesu i kritičnih rezultata testiranja *API*;
- pregled svih serija koje nijesu ispunile sa uspostavljenju(e) specifikaciju(e);
- pregled svih kritičnih odstupanja ili neusaglašenosti i povezanih istraga;
- pregled svih sprovedenih izmjena procesa ili analitičkih metoda;
- pregled rezultata programa praćenja stabilnosti;
- pregled svih povraćaja, reklamacija i povlačenja povezanih sa kvalitetom; i
- pregled adekvatnosti korektivnih mjera.

2.61 Rezultati ovih pregleda se procjenjuju u cilju donošenja odluke da li treba da se preduzmu korektivne mjere ili da se izvrši revalidacija. Razlozi za takvu korektivnu mjeru se dokumentuju. Predložene korektivne mjere se izvršavaju blagovremeno i na efektivan način.

## **3 Osoblje**

### **3.1 Kvalifikacije osoblja**

3.10 Određuje se odgovarajući broj zaposlenih koji su odgovarajućim obrazovanjem, obukom i/ili iskustvom kvalifikovani za izvođenje i nadzor proizvodnje međuproizvoda i *API*.

3.11 Odgovornosti svih zaposlenih u proizvodnji međuproizvoda i *API* su specificirane u pisanoj formi.

3.12 Kvalifikovana lica redovno sprovode obuku i koja minimalno pokriva operativne aktivnosti koje zaposleni izvodi kao i GMP koji se odnosi na zaduženja zaposlenog. O obuci se vode zapisi. Obuka se periodično procjenjuje.

### **3.2 Lična higijena**

3.20 Osoblje upražnjava dobre navike u pogledu higijene i zdravlja.

3.21 Zaposleni nose čistu odjeću odgovarajuću za proizvodnu aktivnost u kojoj učestvuju, a odjeću treba da mijenjaju kad god je odgovarajuće. Dodatni zaštitni djelovi odjeće, kao što su na primjer štitnici za glavu, lice, šake i ruke nose se kada je potrebno, da bi se međuproizvodi i *API* zaštitili od kontaminacije.

3.22 Osoblje izbjegava direktan kontakt sa međuproizvodima ili *API*.

3.23 Pušenje, konzumiranje hrane, pića, žvakanje i držanje hrane se ograničava na određene, za to utvrđene, zone odvojene od proizvodnih zona.

3.24 Osoblje koje boluje od neke zarazne bolesti ili ima otvorene lezije na izloženoj površini tijela ne učestvuje u aktivnostima koje bi za posljedicu mogle da imaju ugrožavanje kvaliteta *API*. Svako lice za koje se bilo kada dokaže (medicinskim pregledom ili na osnovu nadzora) da ima očiglednu bolest ili otvorene lezije, isključuje se iz aktivnosti kod kojih bi zdravstveno stanje moglo štetno da utiče na kvalitet *API*, dok se stanje ne popravi ili dok kvalifikovano medicinsko osoblje ne utvrdi da uključenje tog lica neće ugroziti bezbjednost ili kvalitet *API*.

### **3.3 Konsultanti**

3.30 Konsultanti koji daju savjete u pogledu proizvodnje i kontrole međuproizvoda ili *API* imaju dovoljno obrazovanja, obuke i iskustva ili bilo koju kombinaciju navedenog, da bi mogli da daju savjete u pogledu pitanja za koje su angažovani.

3.31 Održavaju se zapisi u kojima se navode ime, adresa, kvalifikacije i vrsta usluga koje pružaju konsultanti.

## **4 Zgrade i pogoni**

### **4.1 Dizajn i konstrukcija**

4.10 Zgrade i pogoni koji se koriste za proizvodnju međuproizvoda i *API* su locirani, dizajnirani i konstruisani tako da olakšavaju čišćenje, održavanje i operativne aktivnosti, na način koji odgovara vrsti i fazi proizvodnje. Pogoni se takođe projektuju da se minimizira potencijalna kontaminacija. Ako su utvrđene mikrobiološke specifikacije za međuproizvod ili *API*, pogoni se takođe projektuju da ograniče izloženost nepoželjnim mikrobiološkim kontaminantima kako je odgovarajuće.

4.11 Zgrade i pogoni imaju odgovarajući prostor za pravilan raspored opreme i materijala kako bi se spriječile zamjene i kontaminacija.

4.12 Kada oprema sama po sebi (npr. zatvoreni ili izolovani sistemi) pruža odgovarajuću zaštitu materijala, takva oprema može da bude napolju.

4.13 Tok kretanja materijala i osoblja kroz zgradu ili pogone dizajnira se da spriječi zamjene ili kontaminaciju.

4.14 Uspostavljaju se definisane zone ili drugi sistemi kontrole za sljedeće aktivnosti:

- prijem, identifikaciju, uzorkovanje i karantin ulaznih materijala, u očekivanju odluke o puštanju ili odbijanju;
- karantin prije puštanja ili odbijanja međuproizvoda i *API*;

- uzorkovanje međuproizvoda i *API*;
- čuvanje odbijenih materijala prije daljeg uklanjanja (npr. povraćaj, prerada ili uništavanje);
- skladištenje puštenog materijala;
- proizvodne operativne aktivnosti;
- operacije pakovanja i obilježavanja; i
- laboratorijske operativne aktivnosti.

4.15 Za osoblje se obezbjeđuju odgovarajuće čiste sanitarne prostorije i toaleti. Sanitarne prostorije su snabdjevene toplom i hladnom vodom, kako je odgovarajuće, sapunom ili deterdžentom, aparatima za sušenje ruku ili ubrusima za jednokratnu upotrebu. Sanitarne prostorije i toaleti su odvojeni, ali lako dostupni iz proizvodnih zona. Takođe, treba obezbijediti odgovarajuće prostorije za tuširanje i/ili presvlačenje, ako je odgovarajuće.

4.16 Laboratorijske zone/operativne aktivnosti, po pravilu su odvojene od proizvodnih. Neke laboratorijske zone, posebno one koje se koriste za kontrolu u procesu, mogu da se nalaze u proizvodnim zonama, pod uslovom da operativne aktivnosti proizvodnog procesa ne utiču štetno na preciznost laboratorijskih mjerenja i da laboratorija i njene operativne aktivnosti ne utiču štetno na proizvodni proces ili na međuproizvode ili na *API*.

## **4.2 Pomoćni sistemi**

4.20 Svi pomoćni sistemi koji mogu da utiču na kvalitet proizvoda (npr. sistemi za paru, gasove, kompresovani vazduh i grijanje, ventilacija i klimatizacija) su kvalifikovani i na odgovarajući način praćeni i preduzimaju se odgovarajuće mjere u slučaju prekoračenja granica. Crteži ovih sistema su na raspolaganju.

4.21 Obezbjeđuje se adekvatna ventilacija, filtriranje i odvod vazduha, ako je odgovarajuće. Ovi sistemi se dizajniraju i konstruišu tako da se minimizira rizik od kontaminacije i unakrsne kontaminacije i opremljeni su opremom za kontrolu vazdušnog pritiska, mikroorganizama (ako je to potrebno), prašine, vlažnosti i temperature, kako je odgovarajuće za fazu proizvodnje. Posebna pažnju se posvećuje zonama u kojima su *API* neposredno izloženi okruženju.

4.22 Ako vazduh recirkuliše u proizvodnim zonama, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere radi kontrole rizika od kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

4.23 Fiksirani cjevovodi se identifikuju na odgovarajući način. To može da se postigne identifikacijom pojedinačnih linija, dokumentacije, kompjuterskih kontrolnih sistema ili na drugi način. Cjevovodi su postavljeni tako da se izbjegnu rizici od kontaminacije međuproizvoda ili *API*.

4.24 Odvodi su odgovarajućih dimenzija i imaju vazdušnu kočnicu ili pogodan uređaj koji sprečava vraćanje sadržaja u sifon, kada je odgovarajuće.

## **4.3 Voda**

4.30 Dokazuje se da je voda koja se koristi u proizvodnji *API* pogodna za predviđenu namjenu.

4.31 Ukoliko nije drugačije opravdano, voda koja se koristi u proizvodnji ispunjava najmanje zahtjeve smjernica Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO*) za kvalitet (pitke) vode za piće.

4.32 Ako kvalitet vode za piće nije dovoljan da obezbijedi kvalitet *API* i ako su tražene strožije hemijske i/ili mikrobiološke specifikacije kvaliteta vode utvrđuju se odgovarajuće specifikacije za fizičko/hemijske osobine, ukupan broj mikroba, nepoželjnih organizama i/ili endotoksina.

4.33 Kada radi postizanja definisanog kvaliteta proizvođač vrši tretman vode koja se koristi u procesu, proces tretmana se validira i kontroliše uz uspostavljanje akcionih granica.

4.34 Ako proizvođač nesterilnog *API* namjerava ili tvrdi da je pogodan za dalju upotrebu u proizvodnji sterilnog lijeka (medicinskog proizvoda), voda koja se koristi u fazama finalne izolacije i prečišćavanja mora da se prati i kontroliše u pogledu ukupnog broja mikroba, nepoželjnih organizama i endotoksina.

#### **4.4 Izolovane zone**

4.40 Namjenske proizvodne zone koje mogu da obuhvataju pogone, opremu za upravljanje vazduhom i/ili procesnu opremu se koriste u proizvodnji visoko senzibilnih materijala, kao što su penicilini i cefalosporini.

4.41 Namjenske proizvodne zone se takođe uzimaju u obzir kada se koristi materijal infektivne prirode ili visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti (npr. neki steroidi ili citotoksični antikancerozni agensi) osim ako se uspostave i održavaju procedure validirane inaktivacije i/ili čišćenja.

4.42 Odgovarajuće mjere se uspostavljaju i implementiraju radi prevencije unakrsne kontaminacije od osoblja, materijala itd. pri prelasku iz jedne namjenske zone u drugu.

4.43 Svaka proizvodna aktivnost (uključujući mjerenje, mljevenje ili pakovanje) visoko toksičnih nefarmaceutskih materijala, kao što su herbicidi i pesticidi ne smije da se sprovodi u koristeći objekte i/ili opremu koje se koriste za proizvodnju *API*. Rukovanje i skladištenje ovih visoko toksičnih nefarmaceutskih materijala je odvojeno od *API*.

#### **4.5 Osvjetljenje**

4.50 U svim zonama se obezbjeđuje adekvatno osvjetljenje, kako bi se olakšalo čišćenje, održavanje i odgovarajuće operativne aktivnosti.

#### **4.6 Otpadne vode i otpad**

4.60 Otpadne vode, odbačeni materijal i drugi otpad (npr. čvrsti, tečni ili gasoviti nus proizvodi iz proizvodnje) u ili iz zgrada i neposredne okoline se odlažu na bezbjedan, blagovremen i higijenski ispravan način. Kontejneri i/ili cijevi za otpad se jasno identifikuju.

#### **4.7 Sanitizaciju i održavanje**

4.70 Zgrade koje se koriste za proizvodnju međuproizvoda i *API* se propisno održavaju i popravljaju i održavaju u čistom stanju.

4.71 Uspostavljaju se pisane procedure kojim se dodjeljuju zaduženja za sanitizaciju i opisuju rasporedi čišćenja, metode, oprema i materijali koji se koriste za čišćenje zgrada i pogona.

4.72 Kada je to neophodno, uspostavljaju se i pisane procedure za upotrebu pogodnih rodenticida, insekticida, fungicida, fumigacionih sredstava, kao i sanitarnih i sredstava za čišćenje, da bi se spriječila kontaminacija opreme, sirovina, materijala za pakovanje/obilježavanje, međuproizvoda i *API*.

## **5 Procesna oprema**

### **5.1 Dizajn i konstrukcija**

5.10 Oprema koja se koristi za proizvodnju međuproizvoda i *API* je odgovarajućeg dizajna i adekvatnih dimenzija i postavljena je na način odgovarajući za namjeravanu upotrebu, čišćenje, sanitizaciju (gdje je to potrebno) i održavanje.

5.11 Oprema je konstruisana tako da površine koje dolaze u dodir sa sirovinama, međuproizvodima ili *API* ne utiču nepovoljno na kvalitet međuproizvoda i *API* u odnosu na zvanične ili druge uspostavljene specifikacije.

5.12 Oprema za proizvodnju se koristi samo u okviru kvalifikovanog radnog opsega.

5.13 Veća opremu (npr. reaktori, kontejneri za skladištenje) i trajno instalirane procesne linije korišćene tokom proizvodnje međuproizvoda ili *API* se identifikuju na odgovarajući način.

5.14 Supstance koje utiču na funkcionisanje opreme, kao što su sredstva za podmazivanje, fluidi za zagrijavanje ili hlađenje ne smiju da dolaze u dodir sa međuproizvodima ili *API* na način koji može da izmijeni njihov kvalitet iznad zvanične ili druge uspostavljene specifikacije. Sva odstupanja od toga se procjenjuju da bi se obezbijedilo da nema nikakvih štetnih efekata na pogodnost materijala za njegovu namjenu. Kada god je moguće koriste se maziva i ulja za hranu.

5.15 Kada god je odgovarajuće koristi se zatvorena ili izolovana oprema. Kada se koristi otvorena oprema ili se oprema otvara, preduzimaju se odgovarajuće mjere predostrožnosti da bi se minimizirao rizik od kontaminacije.

5.16 Potrebno je da postoji komplet crteža opreme i kritičnih instalacija (npr. instrumenata i pomoćnih sistema), koji odgovaraju trenutnom stanju.

### **5.2 Održavanje i čišćenje opreme**

5.20 Za preventivno održavanje opreme se uspostavljaju planovi i procedure (uključujući i dodjelu odgovornosti).

5.21 Uspostavljaju se pisane procedure za čišćenje opreme i njeno kasnije puštanje za upotrebu u proizvodnji međuproizvoda i *API*. Procedure čišćenja sadrže dovoljno detalja da bi se operaterima omogućilo čišćenje svakog tipa opreme na ponovljiv i efektivan način. Te procedure uključuju:

- određivanje odgovornosti za čišćenje opreme;
- rasporede čišćenja, uključujući i, gdje je odgovarajuće, planove sanitizacije;

- kompletan opis metoda i materijala, uključujući i razblaženje sredstava za čišćenje koja se koriste za čišćenje opreme;
- ako je odgovarajuće, uputstvo za rasklapanje i ponovno sklapanje svakog dijela opreme da bi se obezbijedilo odgovarajuće čišćenje;
- uputstvo za uklanjanje ili brisanje identifikacije prethodne serije;
- uputstvo za zaštitu čiste opreme od kontaminacije prije upotrebe;
- kontrola čistoće opreme neposredno prije upotrebe, ako je praktično; i
- uspostavljanje maksimalnog vremena koje može da protekne od završetka procesa i čišćenja opreme, ako je odgovarajuće.

5.22 Oprema i uređaji se čiste, čuvaju i ako je odgovarajuće, podvrgavaju sanitizaciji ili sterilizaciji da bi se spriječila kontaminacija ili prenos materijala koji može da izmijeni kvalitet međuproizvoda ili *API* iznad propisanih ili drugih uspostavljenih specifikacija.

5.23 Ako je oprema namijenjena za kontinuiranu proizvodnju ili kampanjsku proizvodnju uzastopnih serija istog međuproizvoda ili *API*, oprema se čisti u odgovarajućim intervalima da bi se spriječilo nagomilavanje i prenos kontaminanata (npr. degradanti ili nepoželjni nivoi mikroorganizama).

5.24 Nenamjenska oprema se čisti između proizvodnje različitih materijala da bi se spriječila unakrsna kontaminacija.

5.25 Potrebno je da se definišu i opravdaju kriterijumi prihvatljivosti za ostatke (rezidue), kao i izbor procedura čišćenja i sredstava za čišćenje.

5.26 Oprema se na odgovarajući način obilježava u pogledu sadržaja i statusa čistoće.

### **5.3 Kalibracija**

5.30 Oprema za kontrolu, mjerenje težine, mjerenje dimenzija, praćenje i testiranje koja je kritična za obezbjeđivanje kvaliteta međuproizvoda ili *API* se kalibriše u skladu sa pisanim procedurama i prema uspostavljenom rasporedu.

5.31 Kalibracija opreme se vrši korišćenjem standarda koji prate sertifikovane standarde, ako postoje.

5.32 Zapisi o kalibracijama se održavaju.

5.33 Trenutni kalibracioni status kritične opreme je poznat i može se provjeriti.

5.34 Instrumenti koji ne zadovoljavaju kriterijume u pogledu kalibracije se ne koriste.

5.35 Odstupanja od odobrenih standarda za kalibraciju kritičnih instrumenata se istražuju da bi se utvrdilo da li su mogla da imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda ili *API* proizvedenih upotrebom te opreme od posljednje uspješne kalibracije.

## **5.4 Kompjuterizovani sistemi**

5.40 Kompjuterizovani sistemi povezani sa GMP se validiraju. Detaljnosti i obim validacije zavise od različitosti, kompleksnosti i kritičnosti kompjuterizovane aplikacije.

5.41 Odgovarajućom instalacionom kvalifikacijom i operacionom kvalifikacijom se dokazuje pogodnost kompjuterskog hardvera i softvera za izvršenje planiranih aktivnosti.

5.42 Komercijalno dostupan softver koji je kvalifikovan ne zahtijeva isti nivo testiranja. Ako postojeći sistem nije validiran u trenutku instaliranja, može da se sprovede retrospektivna validacija ako je dostupna odgovarajuća dokumentacija.

5.43 Za kompjuterizovane sisteme se obezbjeđuje dovoljna kontrola da se spriječi neovlašćeni pristup ili izmjena podataka. Uspostavljaju se kontrole da se spriječe propusti u podacima (npr. sistem se ugasi, a podaci nijesu zapamćeni). Uspostavlja se zapis svake izvršene izmjene podataka, prethodnog unosa, ko je izvršio izmjenu i kada je izvršena izmjena.

5.44 Uspostavljaju se pisane procedure za rad i održavanje kompjuterizovanih sistema.

5.45 Kada se kritični podaci unose ručno, uspostavlja se dodatna kontrola tačnosti unosa. To može da obavlja drugi operater ili sam sistem.

5.46 Incidenti u vezi sa kompjuterizovanim sistemima koji mogu da utiču na kvalitet međuproizvoda ili *API* ili na pouzdanost zapisa ili rezultata testiranja se evidentiraju i istražuju.

5.47 Izmjene kompjuterizovanog sistema se vrše u skladu sa procedurom za izmjenu i formalno se odobravaju, dokumentuju i testiraju. Vode se zapisi o svim izmjenama, uključujući i modifikacije i unapređenja hardvera, softvera i bilo koje druge kritične komponente sistema. Ovi zapisi dokazuju da se sistem održava u validiranom stanju.

5.48 Ako dođe do pada ili kvara sistema koji može da dovede do trajnog gubitka zapisa, obezbjeđuje se *back-up* sistem. Način obezbjeđivanja zaštite podataka se uspostavlja za sve kompjuterizovane sisteme.

5.49 Podaci mogu da se evidentiraju i na drugi način osim kompjuterizovanim sistemom.

## **6 Dokumentacija i zapisi**

### **6.1 Dokumentacioni sistem i specifikacije**

6.10 Sva dokumenta povezana sa proizvodnjom međuproizvoda ili *API* se pripremaju, pregledaju, odobravaju i distribuiraju u skladu sa pisanim procedurama. Ta dokumenta mogu da budu u papirnom ili u elektronskom obliku.

6.11 Izdavanje, revizija, zamjena i povlačenje svih dokumenata se kontroliše održavanjem istorijata revizija.

6.12 Uspostavlja se procedura za čuvanje svih odgovarajućih dokumenata (npr. izvještaji o istorijatu razvoja, izvještaji o proširenju (*scale-up*), izvještaji o tehničkom transferu, izvještaji o validaciji procesa, zapisi o obuci, proizvodnji, kontroli i distribuciji). Određuje se period čuvanja ovih dokumenata.

6.13 Svi zapisi o proizvodnji, kontroli i distribuciji se čuvaju najmanje jednu godinu poslije isteka roka trajanja serije. Za *API* sa datumom retestiranja zapisi se čuvaju najmanje tri godine od kada je serija u potpunosti distribuirana.

6.14 Ako se vrše unosi podataka u zapise, unose se na neizbrisiv način na mjestima predviđenim za takve unose, odmah nakon izvođenja aktivnosti i identifikuju lice koje ih unosi. Ispravke unosa se datiraju i potpisuju, a prvobitni unos podataka ostaje i dalje čitljiv.

6.15 U toku perioda čuvanja, originali ili kopije zapisa su lako dostupni na mjestu gdje su se dogodile aktivnosti opisane u tim zapisima. Zapisi koji mogu odmah da se povuku sa druge lokacije elektronskim putem ili na drugi način su prihvatljivi.

6.16 Specifikacije, uputstva, procedure i zapisi mogu da se čuvaju kao original ili kao vjerodostojne kopije, kao što su fotokopije, mikrofilm, mikrofiš ili druge vjerne reprodukcije originalnih zapisa. Ako se koriste redukcione tehnike, kao što su pravljenje mikrofilmova ili elektronskih zapisa mora da bude lako dostupna odgovarajuća oprema za povraćaj i sredstva za izradu štampanog primjerka.

6.17 Uspostavljaju se i dokumentuju specifikacije za sirovine, međuproizvode ako je potrebno, *API* i materijale za pakovanje i obilježavanje. Dodatno, specifikacije mogu biti odgovarajuće i za određene druge materijale kao što su procesna pomagala, zaptivci ili drugi materijali koji se koriste u toku proizvodnje međuproizvoda ili *API* koji mogu da imaju kritičan uticaj na kvalitet. Za kontrolu u procesu se uspostavljaju i dokumentuju kriterijumi prihvatljivosti.

6.18 Ako se na dokumentima koriste elektronski potpisi, oni su autorizovani i zaštićeni.

## **6.2 Zapisi o čišćenju i upotrebi opreme**

6.20 Zapisi o upotrebi važnije opreme, čišćenju, sanitizaciji i/ili sterilizaciji i održavanju sadrže datum, vrijeme (ako je odgovarajuće), naziv proizvoda i broj svake serije proizvedene tom opremom i podatke o licu koje je izvršilo čišćenje i održavanje.

6.21 Ako je oprema namijenjena proizvodnji jednog međuproizvoda ili *API*, pojedinačni zapisi o opremi nijesu neophodni ako je serija međuproizvoda ili *API* sljedljiva. U slučajevima gdje se koristi namjenska oprema, zapisi o čišćenju, održavanju i upotrebi mogu da budu dio zapisa o seriji ili da se vode posebno.

## **6.3 Zapisi o sirovinama, međuproizvodima, materijalima za obilježavanje i pakovanje API**

6.30 Zapisi se održavaju uključujući:

- ime proizvođača, identitet i količinu svake pošiljke svake serije sirovina, međuproizvoda ili materijala za pakovanje i obilježavanje *API*; ime dobavljača; kontrolni broj(evi) dobavljača, ako je poznato ili neki drugi identifikacioni broj; broj na prijemnom dokumentu pošiljke; i datum prijema;
- rezultati svih izvršenih testova ili ispitivanja i zaključci izvedeni na osnovu njih;
- zapisi o praćenju upotrebe materijala;
- dokumentacija o ispitivanju i pregledu usklađenosti materijala za pakovanje i obilježavanje *API* sa uspostavljenim specifikacijama; i



- konačna odluka u pogledu odbijenih sirovina, međuproizvoda ili materijala za pakovanje i obilježavanje *API*).

6.31 Glavne (odobrene) naljepnice se čuvaju radi poređenja sa izdatim naljepnicama.

#### **6.4 Glavna uputstva za proizvodnju (Glavni zapisi o proizvodnji i kontroli)**

6.40 Da bi se obezbijedila uniformnost od serije do serije, glavna uputstva za proizvodnju svakog međuproizvoda i *API* priprema, datira i potpisuje jedno lice i nezavisno provjerava, datira i potpisuje lice iz jedinice za kvalitet.

6.41 Glavna uputstva za proizvodnju uključuju:

- naziv međuproizvoda ili *API* koji se proizvodi i referentni kod identifikacionog dokumenta, ako je primjenljivo;
- kompletan spisak sirovina i međuproizvoda određenih nazivima ili kodovima koji su dovoljno specifični da identifikuju svaku posebnu karakteristiku kvaliteta;
- preciznu izjavu o količini ili proporcionalan odnos svake sirovine ili međuproizvoda koji će se upotrijebiti, uključujući i mjernu jedinicu. Ako količina nije fiksirana, prilaže se proračun za svaku veličinu serije ili nivo proizvodnje. Varijacije količina se uključuju, ako je opravdano;
- mjesto proizvodnje i glavni proizvodnu opremu koja će se koristiti;
- detaljna uputstva za proizvodnju, uključujući:
  - redosljed koji treba pratiti,
  - raspon procesnih parametara koji će se koristiti,
- uputstvo za uzorkovanje i kontrole u procesu sa kriterijumima prihvatljivosti, ako je odgovarajuće;
- vremenske rokove za završetak pojedinačnih procesnih koraka i/ili cijelog procesa, ako je odgovarajuće; i
- očekivani opseg prinosa u odgovarajućim fazama procesa ili vremena;
- ako je primjenljivo, prate se posebne napomene i mjere predostrožnosti ili upućivanja na njih; i
- uputstva za skladištenje međuproizvoda ili *API* da bi se obezbijedila njihova pogodnost za upotrebu, uključujući i materijale za pakovanje i obilježavanje i posebne uslove skladištenja sa vremenskim rokovima, ako je odgovarajuće.

#### **6.5 Zapisi o proizvodnji serije (Zapisi o proizvodnji i kontroli serije)**

6.50 Evidencije o proizvodnji serije se pripremaju za svaki međuproizvod i *API* i uključuju potpune informacije u vezi sa proizvodnjom i kontrolom svake serije. Zapisi o proizvodnji serije se provjeravaju prije njenog izdavanja da bi se osiguralo da je to važeća i ispravna verzija, koja je precizna reprodukcija odgovarajućeg glavnog uputstva za proizvodnju. Ako se zapis o proizvodnji serije izvodi iz nekog posebnog dijela glavnog dokumenta, taj dokument uključuje upućivanje na važeće glavno uputstvo za proizvodnju koje je korišćeno.

6.51 Ovi zapisi su označeni jedinstvenim brojem serije ili identifikacionim brojem, datirani i potpisani prilikom izdavanja. U kontinuiranoj proizvodnji, kod proizvoda zajedno sa datumom i vremenom može da posluži kao jedinstveni identifikator do dodjeljivanja konačnog broja.

6.52 Dokumentacija o završetku svake značajne faze u zapisima o proizvodnji serije (zapis o proizvodnji i kontroli serije) uključuje:

- datume i ako je odgovarajuće, vremena;
- identitet glavne opreme (npr. reaktori, sušilice, mlinovi, itd);
- jedinstvenu identifikaciju svake serije, uključujući količine, mjere i brojeve serije sirovina, međuproizvoda ili svih obrađenih materijala korišćenih tokom proizvodnje;
- dobijene rezultate evidentirane za ključne procesne parametre;
- svako izvršeno uzorkovanje;
- potpise lica koje obavljaju i direktno nadgledaju ili provjeravaju svaki kritičan korak u operativnoj aktivnosti;
- rezultate u procesu i rezultate laboratorijskih testova;
- dobijeni prinos u odgovarajućim fazama ili periodima;
- opis materijala za pakovanje i obilježavanje za međuproizvod ili *API*;
- reprezentativnu naljepnicu *API* ili međuproizvoda, ako su komercijalno dostupni;
- svako primijećeno odstupanje, njegovu procjenu, sprovedenu istragu (ako je odgovarajuće) ili upućivanje na tu istragu ako se posebno čuva; i
- rezultate testova za puštanje.

6.53 Uspostavljaju se i prate pisane procedure za istragu kritičnih odstupanja ili rezultata van specifikacije serije međuproizvoda ili *API*. Istraga se proširuje i na druge serije koje mogu da budu u vezi sa navedenim neusaglašenostima ili odstupanjem.

## 6.6 Zapisi o laboratorijskoj kontroli

6.60 Evidencije o laboratorijskoj kontroli sadrže kompletne podatke dobijene iz svih testova sprovedenih radi provjere usaglašenosti sa uspostavljenim specifikacijama i standardima, uključujući i sljedeća ispitivanja i testove:

- opis uzoraka dobijenih za testiranje, uključujući naziv ili porijeklo materijala, broj serije ili drugi kod za razlikovanje, datum uzimanja uzorka, i ako je odgovarajuće, količinu i datum kada je uzorak primljen na testiranje;
- izjavu ili upućivanje na svaku korišćenu metodu testiranja;
- izjavu o težini ili količini uzorka korišćenog za svaki test, kako je i opisano u metodi;
- podatke o ili upućivanje na pripremu i testiranje referentnih standarda, reagenasa i standardnih rastvora;
- kompletnu evidenciju svih neobrađenih podataka dobijenih svakim testom, pored grafikona, dijagrama i spektara od laboratorijske instrumentacije, pravilno identifikovanih tako da prikazuju specifični materijal i seriju koji su testirani;
- zapisi o svim obračunima izvršenim u vezi sa testom, uključujući, na primjer, mjerne jedinice, faktore preračunavanja i faktore ekvivalencije;
- izjava o rezultatima testa i poređenje sa uspostavljenim kriterijumima prihvatljivosti;
- potpis osobe koja je izvršila svaki test i datum(i) vršenja testova; i
- datum i potpis drugog lica koje je provjerilo originalne zapise u pogledu preciznosti, kompletnosti i usaglašenosti sa uspostavljenim standardima.

6.61 Detaljni zapisi se vode i o sljedećem:

- svim modifikacijama uspostavljene analitičke metode;
- periodičnoj kalibraciji laboratorijskih instrumenata, aparata, mjernih i instrumenata za evidentiranje;
- svim testovima stabilnosti sprovedenim za *API*; i
- istragama van specifikacije (*OOS*).

## **6.7 Pregled zapisa o proizvodnji serije**

6.70 Uspostavljaju se i prate pisane procedure za pregled i odobravanje zapisa o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli serije, uključujući pakovanje i obilježavanje, da bi se utvrdila usaglašenost međuproizvoda ili *API* sa uspostavljenim specifikacijama, prije puštanja ili distribucije serije.

6.71 Zapisi o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli serije za kritične procesne korake pregleda i odobrava jedinica(e) za kvalitet, prije puštanja ili distribucije serije *API*. Zapisi o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli za procesne korake koji nijesu kritični može da pregleda kvalifikovano proizvodno osoblje ili druge jedinice na osnovu procedura odobrenih od jedinice(a) za kvalitet.

6.72 Svi izvještaji o odstupanjima, istragama i *OOS* se pregledaju u okviru pregleda zapisa o seriji prije puštanja serije.

6.73 Jedinica(e) za kvalitet može da delegira jedinici za proizvodnju odgovornost i ovlašćenje za puštanje međuproizvoda, osim za one koji se isporučuju na mjesto van kontrole proizvođača.

## **7 Upravljanje materijalima**

### **7.1 Opšte kontrole**

7.10 Uspostavljaju se pisane procedure koje opisuju prijem, identifikaciju, karantin, skladištenje, rukovanje, uzorkovanje, testiranje i odobravanje ili odbijanje materijala.

7.11 Proizvođači međuproizvoda i/ili *API* imaju sistem za procjenu dobavljača kritičnih materijala.

7.12 Materijali se nabavljaju u skladu sa odobrenim specifikacijama, od jednog ili više dobavljača odobrenih od strane jedinice(a) za kvalitet.

7.13 Ako dobavljač kritičnog materijala nije proizvođač tog materijala, proizvođač međuproizvoda i/ili *API* mora da zna ime i adresu tog proizvođača.

7.14 Promjene izvora nabavke kritičnih sirovina se tretira u skladu sa Odjeljkom 13, Kontrola izmjena.

### **7.2 Prijem i karantin**

7.20 Prilikom prijema a prije prihvatanja, svaki kontejner ili grupa kontejnera sa materijalom mora da se pregleda vizuelno u pogledu ispravnosti obilježavanja (uključujući vezu između naziva koji koristi dobavljač i internog naziva, ako se oni razlikuju), oštećenja kontejnera, narušenih pečata i evidentnog neovlašćenog rukovanja ili kontaminacije. Materijali se drže u karantinu do uzorkovanja, ispitivanja ili testiranje, ako je odgovarajuće i puštanja u upotrebu.

7.21 Prije miješanja pristiglih materijala sa postojećim zalihama (npr. rastvarači ili zalihe u silosima), potrebno je da se identifikuju kao ispravni, testirani, ako je odgovarajuće, pušteni. Dostupne su procedure za sprečavanje da se pristigli materijali pogrešno dodaju postojećim zalihama.

7.22 Ako se isporuke materijala u *bulk*-u vrše u nenamjenskim cisternama, obezbjeđuje se da ne dođe do unakrsne kontaminacije iz cisterne. Načini obezbjeđivanja ovog osiguranja uključuju jedno ili više sljedećeg:

- potvrdu o čišćenju,
- testiranje na tragove nečistoća,
- provjera (*audit*) dobavljača.

7.23 Veliki kontejneri za skladištenje i njima pripadajući razvodnici (*manifold*) i linije za punjenje i pražnjenje su na odgovarajući način identifikovani.

7.24 Svakom kontejneru ili grupi kontejnera (serije) materijala dodjeljuje se i identifikuje jedinstvenim kodom, prijemnim ili brojem serije. Taj broj se koristi pri evidentiranju rasporeda svake serije. Uspostavlja se sistem za identifikaciju statusa svake serije.

### **7.3 Uzorkovanje i ispitivanje pristiglih materijala za proizvodnju**

7.30 Sprovodi se najmanje jedan test za provjeru identiteta svake serije materijala, osim materijala iz tačke 7.32. Sertifikat analize dobavljača može da se koristi umjesto vršenja drugih testova, pod uslovom da proizvođač ima uspostavljen sistem za ocjenu i provjeru dobavljača.

7.31 Odobravanje dobavljača sadrži procjenu koja pruža adekvatan dokaz (npr. ranija istorija kvaliteta) da proizvođač može redovno da dobija materijal koji je u skladu sa specifikacijama. Sprovodi se kompletna analiza na najmanje tri serije materijala prije smanjivanja internog testiranja. Međutim, kao minimum, u odgovarajućim intervalima se vrši kompletna analiza i poređenje sa sertifikatima analize dobavljača. Pouzdanost sertifikata analize se provjerava u redovnim intervalima.

7.32 Pomoćna sredstva za proizvodnju, opasne ili visoko toksične sirovine, druge specijalne materijale ili materijale koji se prenose u druge jedinice u okviru iste kompanije, nije potrebno testirati ako je pribavljen Sertifikat analize proizvođača koji dokazuje da su ove sirovine usklađene sa uspostavljenim specifikacijama. Vizuelni pregled kontejnera, obilježavanja i evidentiranje brojeva serija pomaže pri utvrđivanju identiteta tih materijala. Nedostatak testiranja ovih materijala na licu mjesta se obrazlaže i dokumentuje.

7.33 Uzorci su reprezentativni za seriju materijala iz koje su uzeti. U metodama uzorkovanja se navodi broj kontejnera koji će se uzorkovati, dio kontejnera iz koga će se uzorkovati i količina materijala koja će se uzeti iz svakog kontejnera. Broj kontejnera koji će se uzorkovati i veličina uzorka se određuje na osnovu plana uzorkovanja koji uzima u obzir kritičnost materijala, varijabilnost materijala, raniju istoriju kvaliteta dobavljača i količinu potrebnu za analizu.

7.34 Uzorkovanje se vrši na utvrđenim lokacijama i po procedurama dizajniranim da se spriječi kontaminacija uzorkovanih materijala i kontaminacija drugih materijala.

7.35 Kontejneri iz kojih se uzimaju uzorci se otvaraju pažljivo i potom se ponovo zatvaraju. Obilježavaju se naznakom da je iz njih uzet uzorak.

## **7.4 Skladištenje**

7.40 Materijalima se rukuje i skladište se na način koji sprečava razgrađivanje, kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

7.41 Materijal koji se skladišti u rezervoarima, vrećama ili kutijama od vlakana se ne drži na podu i ako je odgovarajuće, smješta se tako da omogući čišćenje i provjeru.

7.42 Materijali se skladište pod uslovima i u periodu koji neće štetno uticati na njihov kvalitet i po pravilu se kontrolišu tako da se prvo koriste najstarije zalihe.

7.43 Određeni materijali u odgovarajućim kontejnerima mogu da se skladište na otvorenom, ako identifikacione oznake ostanu čitljive i kontejneri su odgovarajuće očišćeni prije otvaranja i upotrebe.

7.44 Odbijeni materijali se identifikuju i kontrolišu pod uslovima sistema karantina dizajniranog da spriječi njihova neovlašćenu upotrebu u proizvodnji.

## **7.5 Ponovna procjena**

7.50 Materijale se ponovo procjenjuju ako je odgovarajuće da bi se utvrdila njihova pogodnost za upotrebu (npr. poslije produženog skladištenja ili izloženosti toploti ili vlazi).

## **8 Proizvodnja i kontrola u procesu**

### **8.1 Proizvodne operativne aktivnosti**

8.10 Sirovine za proizvodnju međuproizvoda i *API* se razmjeravaju ili mjere pod odgovarajućim uslovima koji ne utiču na njihovu pogodnost za upotrebu. Uređaji za mjerenje težine i ostala mjerenja imaju preciznost koja odgovara njihovoj namjeni.

8.11 Ako je materijal podijeljen na manje količine radi kasnijeg korišćenja u proizvodnim operativnim aktivnostima, kontejner u kome se materijal drži je odgovarajući i identifikovan tako da su dostupne sljedeće informacije:

- naziv materijala i/ili kod artikla;
- prijemni ili kontrolni broj;
- težina ili mjere materijala u novom kontejneru, i
- datum ponovne procjene ili retestiranja ako je odgovarajuće.

8.12 Kritične operativne aktivnosti mjerenja težine, drugih mjerenja ili razmjeravanja na manje količine je posvjedočeno ili podvrgnuto ekvivalentnoj kontroli. Prije upotrebe, proizvodno osoblje potvrđuje da su to materijali navedeni u zapisu o proizvodnji serije za namjeravani međuproizvod ili *API*.

8.13 Druge kritične aktivnosti su posvjedočene ili podvrgnute ekvivalentnoj kontroli.

8.14 Dobijeni prinosi se porede sa očekivanim prinosima za određene korake proizvodnog procesa. Očekivani prinose sa odgovarajućim opsegom se utvrđuju na osnovu prethodnih laboratorijskih, probnih ili proizvodnih podataka. Odstupanja u prinosima povezana sa kritičnim koracima procesa se istražuju da bi se utvrdio njihov uticaj ili potencijalni uticaj na konačan kvalitet pogodenih serija.

8.15 Sva odstupanja se dokumentuju i objašnjavaju. Svako kritično odstupanje se istražuje.

8.16 Procesni status većih jedinica opreme se navodi ili na pojedinačnim jedinicama opreme ili odgovarajućom dokumentacijom, kompjuterizovanim kontrolnim sistemima ili na drugi način.

8.17 Materijali za reprocessiranje ili preradu se odgovarajuće kontrolišu da bi se spriječila njihova neovlašćena upotreba.

## **8.2 Vremenska ograničenja**

8.20 Ako su u glavnim uputstvima za proizvodnju navedena vremenska ograničenja (vidjeti tačku 6.41), ta vremenska ograničenja se ispunjavaju da bi se obezbijedio kvalitet međuproizvoda i *API*. Odstupanja se dokumentuju i procjenjuju. Vremenska ograničenja mogu da budu neodgovarajuća kada proces traje do postizanja ciljne vrijednosti (npr. podešavanje pH, hidrogenacija, sušenje do prethodno specificiranog nivoa) jer je završavanje reakcija ili procesnih koraka uslovljeno uzorkovanjem i testiranjem u procesu.

8.21 Međuproizvodi koji se čuvaju za dalju proizvodnju se skladište u odgovarajućim uslovima da bi se obezbijedila njihova pogodnost za upotrebu.

## **8.3 Uzorkovanje i kontrole u procesu**

8.30 Uspostavljaju se pisane procedure za praćenje napretka i kontrolu performansi procesnih koraka koji uzrokuju variranje karakteristika kvaliteta međuproizvoda i *API*. Kontrole u procesu i njihovi kriterijumi prihvatljivosti se definišu na osnovu informacija dobijenih tokom faze razvoja ili istorijskih podataka.

8.31 Kriterijumi prihvatljivosti i vrsta i obim testiranja mogu da zavise od prirode međuproizvoda ili *API* koji se proizvode, reakcije ili procesnog koraka koji se sprovodi i stepena do koga proces utiče na varijabilnost u kvalitetu proizvoda. Manje stroge kontrole u procesu mogu da budu prikladne za rane procesne korake, dok su strožije kontrole prikladnije za kasnije procesne korake (npr. faze izolovanja i prečišćavanja).

8.32 Kritične kontrole u procesu (i kritično praćenje procesa), uključujući kontrolne tačke i metode se navode u pisanoj formi i odobrene su od jedinice(a) za kvalitet.

8.33 Kontrole u procesu može da obavlja kvalifikovano osoblje u proizvodnom sektoru i proces prilagođava bez prethodnog odobrenja jedinice(a) za kvalitet, ako se prilagođavanja vrše u okviru prethodno utvrđenih granica odobrenih od strane jedinice(a) za kvalitet. Svi testovi i rezultati se u potpunosti dokumentuju kao dio zapisa o seriji.

8.34 U pisanim procedurama se opisuju metode uzorkovanja materijala, međuproizvoda i *API* u procesu. Planovi i procedure uzorkovanja se zasnivaju na naučno ispravnim praksama uzorkovanja.

8.35 Uzorkovanje u procesu se sprovodi primjenom procedura koje su dizajnirane da se spriječi kontaminacija uzorkovanog materijala i drugih međuproizvoda ili *API*. Uspostavljaju se procedure kojima se garantuje integritet uzoraka poslije prikupljanja.

8.36 Istrage van specifikacija (*OOS*) po pravilu nijesu potrebne za testove u procesu koji se vrše u svrhu praćenja i/ili prilagođavanja procesa.

#### **8.4 Spajanje serija međuproizvoda ili *APIs***

8.40 Za potrebe ovog dokumenta, miješanje se definiše kao proces kombinovanja materijala u okviru iste specifikacije da bi se proizveo homogeno međuproizvoda ili *API*. Miješanje djelova pojedinačnih serija u procesu (npr. sakupljanje nekoliko punjenja centrifuge iz jedne kristalizacione serije) ili kombinovanje djelova iz nekoliko serija radi dalje obrade smatra se dijelom proizvodnog procesa i ne smatra se miješanjem.

8.41 Serije van specifikacije se ne miješaju sa drugim serijama u cilju ispunjavanja specifikacija. Svaka serija koja je u sastavu mješavine prije miješanja je proizvedena primjenom uspostavljenog procesa, pojedinačno testirana i utvrđeno je da ispunjava odgovarajuće specifikacije.

8.42 Prihvatljive operativne aktivnosti miješanja uključuju, ali nijesu ograničene na sljedeće:

- miješanje malih serija kako bi se povećala veličina serije;
- miješanje ostataka (npr. relativno malih količina izolovanog materijala) iz serija istog međuproizvoda ili *API* u cilju formiranja jedne serije.

8.43 Procesi miješanja se adekvatno kontrolišu i dokumentuju, a serija dobijena miješanjem se testira u pogledu usaglašenosti sa uspostavljenim specifikacijama, ako je odgovarajuće.

8.44 Zapis o seriji o procesu miješanja treba da omogući sljedljivost do pojedinačnih serija koje sačinjavaju mješavinu.

8.45 Kada su fizičke osobine *API* kritične (npr. *API* namijenjeni za proizvodnju čvrstih farmaceutskih oblika ili suspenzija), operativne aktivnosti miješanja se validiraju da bi se dokazala homogenost kombinovane serije. Validacija obuhvata testiranje kritičnih osobina (npr. distribucija veličine čestica, gustina *bulk-a* i nasipna gustina) na koje proces miješanja može da utiče.

8.46 Ako miješanje može štetno da deluje na stabilnost, vrši se testiranje stabilnosti finalnih miješanih serija.

8.47 Određivanje roka trajanja ili datuma retestiranja miješane serije zasniva se na datumu proizvodnje najstarijih ostataka ili serije u mješavini.

#### **8.5 Kontrola kontaminacije**

8.50 Rezidualni materijali mogu da se prenose u sukcesivnim serijama istog međuproizvoda ili *API*, ako postoji adekvatna kontrola. Primjeri uključuju prijanjanje ostataka za zidove mikronizatora, rezidualni sloj vlažnih kristala zaostalih u dobošu centrifuge nakon pražnjenja i nepotpuno pražnjenje fluida ili kristala iz procesnih sudova pri prenosu materijala u sljedeću

fazu u procesu. Takva prenošenja ne smiju da dovedu do prenosa degradanata ili mikrobiloške kontaminacije koji mogu neželjeno da izmijene uspostavljeni profil nečistoća *API*.

8.51 Proizvodne operativne aktivnosti se sprovode na način koji sprečava kontaminacija međuproizvoda ili *API* drugim materijalima.

8.52 Kada se sa *API* rukuje poslije prečišćavanja, preduzimaju se mjere predostrožnosti da se izbjegne kontaminacija.

## **9 Pakovanje i identifikaciono obilježavanje *API* i međuproizvoda**

### **9.1 Opšte**

9.10 Uspostavljaju se pisane procedure koje opisuju prijem, identifikaciju, karantin, uzorkovanje, ispitivanje i/ili testiranje i puštanje i rukovanje materijalima za pakovanje i obilježavanje.

9.11 Materijali za pakovanje i obilježavanje su usaglašeni sa uspostavljenim specifikacijama. Oni koji nijesu usaglašeni sa specifikacijama se odbacuju da bi se spriječila njihova upotreba u operativnim aktivnostima za koje nijesu pogodni.

9.12 Vode se zapisi o svakoj pošiljci materijala za obilježavanje i pakovanje sa podacima o prijemu, ispitivanju ili testiranju, kao i o tome da li je materijal prihvaćen ili odbijen.

### **9.2 Materijali za pakovanje**

9.20 Kontejneri obezbjeđuju adekvatnu zaštitu od razgrađivanja ili kontaminacije međuproizvoda ili *API* do kojih može da dođe tokom transporta i preporučenog skladištenja.

9.21 Kontejneri su čisti i kada je to indikovano prirodom međuproizvoda ili *API* sanitizirani kako bi se obezbijedilo da su pogodni za namijenjenu upotrebu. Ovi kontejneri nijesu reaktivni, aditivni ili absorptivni da ne bi izmijenili kvalitet međuproizvoda ili *API* van utvrđenih granica.

9.22 Ako se ponovo koriste, kontejneri se čiste u skladu sa dokumentovanim procedurama, a sva prethodna obilježja se uklanjaju ili uništavaju.

### **9.3 Izdavanje i kontrola etiketa**

9.30 Pristup zonama za skladištenje naljepnica je ograničen na ovlašćeno osoblje.

9.31 Primjenjuju se procedure za poravnanje količina izdatih, upotrijebljenih i vraćenih naljepnica i za procjenu utvrđenog neslaganja broja obilježenih kontejnera i broja izdatih naljepnica. Takva neslaganja se istražuju, a istrage odobrava jedinica(a) za kvalitet.

9.32 Svi viškovi naljepnica koje nose brojeve serije ili na kojima su odštampani podaci u vezi sa serijom se uništavaju. Vraćene naljepnice se održavaju i čuvaju na način koji sprečava zamjenu i omogućava pravilnu identifikaciju.

9.33 Oštećene i zastarjele naljepnice se uništavaju.



9.34 Oprema za štampanje koja se koristi za štampanje naljepnica za operativne aktivnosti pakovanja se kontroliše da bi se obezbijedilo da sve što je odštampano bude usaglašeno sa podacima navedenim u zapisu o proizvodnji serije.

9.35 Odštampane naljepnice izdate za seriju pažljivo se ispituju u pogledu pravilnog identiteta i usaglašenosti sa specifikacijama u glavnom zapisu proizvodnje. Rezultati tog ispitivanja se dokumentuju.

9.36 Odštampani reprezentativni primjerak naljepnica koje su upotrijebljene se uključuje u zapis o proizvodnji serije.

## **9.4 Operativne aktivnosti pakovanja i obilježavanja**

9.40 Uspostavljaju se dokumentovane procedure dizajnirane da obezbijede korišćenje pravog materijala za pakovanje i naljepnice.

9.41 Operativne aktivnosti obilježavanja du dizajnirane da spriječe zamjene. Postoji fizička ili prostorna razdvojenost operativnih aktivnosti koje uključuju različite međuproizvode ili *API*.

9.42 Na naljepnicama koja se koriste za kontejnere međuproizvoda ili *API* navodi se naziv ili identifikacioni kod, broj serije proizvoda i uslovi skladištenja, kada su te informacije kritične za obezbjeđenje kvaliteta međuproizvoda ili *API*.

9.43 Ako se međuproizvod ili *API* se prenose na mjesto koje je van kontrole proizvođačevog sistema za upravljanje materijalima, na naljepnici se navode ime i adresa proizvođača, količina sadržaja, posebni uslovi transporta i svi posebni propisani zahtjevi. Za međuproizvode ili *API* koji imaju rok trajanja, rok trajanja se navodi na naljepnici i u Sertifikatu analize. Za međuproizvode ili *API* koji imaju određen rok za retestiranje, na naljepnici i/ili u Sertifikatu analize navodi se datum retestiranja.

9.44 Pogoni za pakovanje i obilježavanje se inspektuju neposredno prije upotrebe da bi se obezbijedilo da su uklonjeni svi materijali koji nijesu potrebni za sljedeću operativnu aktivnost pakovanja. To ispitivanje se dokumentuje u zapisima o proizvodnji serije, dnevniku rada ili drugom dokumentacionom sistemu.

9.45 Upakovani i obilježeni međuproizvodi ili *API* se pregledaju da bi se obezbijedilo da kontejneri i pakovanja u seriji imaju ispravne naljepnice. To ispitivanje predstavlja dio operativnih aktivnosti pakovanja. Rezultati tih ispitivanja se evidentiraju u zapisu o proizvodnji ili kontroli serije.

9.46 Kontejneri međuproizvoda ili *API* koji se transportuju van kontrole proizvođača moraju da se zapečate na način da ako je pečat polomljen ili nedostaje primalac isporuke bude upozoren na mogućnost izmjene sadržaja.

## **10 Skladištenje i distribucija**

### **10.1 Procedure skladištenja**

10.10 Dostupne su prostorije za skladištenje svih materijala pod odgovarajućim uslovima (npr. kontrolisana temperatura i vlažnost, kada je potrebno). Vode se zapisi o ovim uslovima ako su oni kritični za održavanje karakteristika materijala.

10.11 Ako ne postoji alternativni sistem za prevenciju nenamjerne ili neovlašćene upotrebe materijala u karantinu, odbijenih, vraćenih ili povučenih materijala obezbjeđuju se posebne skladišne zone za privremeno skladištenje dok se ne donese odluka o njihovoj upotrebi.

## **10.2 Procedure distribucije**

10.20 *API* i međuproizvodi mogu da budu pušteni u distribuciju trećoj strani samo ako su pušteni od jedinice(a) za kvalitet. *API* i međuproizvodi mogu pod statusom karantinom da se prenesu u drugu jedinicu pod kontrolom kompanije ako to odobri jedinica(e) za kvalitet i ako postoje odgovarajuće kontrole i dokumentacija.

10.21 *API* i međuproizvodi se transportuju na način koji nema neželjen uticaj na njihov kvalitet.

10.22 Posebni uslovi transporta ili skladištenja *API* ili međuproizvoda se navode na naljepnici.

10.23 Proizvođač obezbjeđuje da primalac ugovora (ugovarač) za transport *API* ili međuproizvoda poznaje i pridržava se odgovarajućih uslova transporta i skladištenja.

10.24 Uspostavlja se sistem kojim distribucija svake serije međuproizvoda i/ili *API* može lako da se utvrdi da bi se omogućilo njeno povlačenje.

## **11 Laboratorijske kontrole**

### **11.1 Opšte kontrole**

11.1 Nezavisna(e) jedinica(e) za kvalitet raspolaže adekvatnim laboratorijskim pogonima.

11.11 Uspostavljaju se dokumentovane procedure koje opisuju uzorkovanje, testiranje, odobravanje ili odbijanje materijala i evidentiranje i čuvanje laboratorijskih podataka. Laboratorijski zapisi se vode u skladu sa Odjeljkom 6.6.

11.12 Sve specifikacije, planovi uzorkovanja i procedure testiranja su naučno ispravne i odgovarajuće da obezbijede da su sirovine, međuproizvodi i *API* i naljepnice i materijali za pakovanje usaglašeni sa uspostavljenim standardima kvaliteta i/ili čistoće. Specifikacije i procedure testiranja su u skladu sa onima uključenim u registraciju/podnijetim. Mogu da postoje i dodatne specifikacije pored onih navedenih u registraciji/podnijetih. Specifikacije, planove uzorkovanja i procedure testiranja, uključujući njihove izmjene predlaže odgovarajuća organizaciona jedinica, a pregleda i odobrava jedinica(e) za kvalitet.

11.13 Uspostavljaju se odgovarajuće specifikacije za *API* u skladu sa prihvaćenim standardima i u skladu sa proizvodnim procesom. Specifikacije sadrže kontrolu nečistoća (npr. organskih nečistoća, neorganskih nečistoća i rezidualnih rastvarača). Ako *API* ima specifikaciju za mikrobiološku čistoću, uspostavljaju se i ispunjavaju odgovarajući akcioni limiti u pogledu ukupnog broja mikroorganizama i nepoželjnih organizama. Ako *API* ima specifikaciju za endotoksine, uspostavljaju se i ispunjavaju odgovarajući akcioni limit.

11.14 Laboratorijske kontrole se prate i dokumentuju u vrijeme izvođenja. Sva odstupanja od gore navedenih procedura se dokumentuju i obrazlažu.

11.15 Svaki rezultat dobijen van specifikacije (*OOS*) se istražuje i dokumentuje u skladu sa procedurom. Ta procedura zahijteva analizu podataka, procjenu da li postoji neki značajan problem, dodjelu zaduženja za korektivne mjere i zaključke. Svako ponovno uzorkovanje i/ili retestiranje poslije *OOS* rezultata se vrši u skladu sa dokumentovanom procedurom.

11.16 Reagensi i standardni rastvori da se pripremaju i obilježavaju u skladu sa pisanim procedurama. "Koristiti do" datumi se navode kao odgovarajući kod analitičkih reagenasa ili standardnih rastvora.

11.17 Primarni referentni standardi se pribavljaju kao odgovarajući za proizvodnju *API*. Izvor svakog primarnog referentnog standarda se dokumentuje. Vode se zapisi o skladištenju i upotrebi svakog primarnog referentnog standarda u skladu sa preporukama dobavljača. Primarni referentni standardi nabavljeni iz zvanično prepoznatog izvora se upotrebljavaju po pravilu bez testiranja ako su skladišteni pod uslovima u skladu sa preporukama dobavljača.

11.18 Kada primarni referentni standard ne može da se dobije iz zvanično prepoznatog izvora, uspostavlja se "interni primarni standard". Odgovarajuće testiranje se vrši da bi se u potpunosti odredili identitet i čistoća primarnog referentnog standarda. Održava se odgovarajuća dokumentacija o tom testiranju.

11.19 Sekundarni referentni standardi se na odgovarajući način pripremaju, identifikuju, testiraju, odobravaju i čuvaju. Pogodnost svake serije sekundarnog referentnog standarda se određuje prije prve upotrebe i to poređenjem sa primarnim referentnim standardom. Svaka seriju sekundarnog referentnog standarda se periodično rekvalifikuje u skladu sa pisanim protokolom.

## **11.2 Testiranje međuproizvoda i *APIs***

11.20 Za svaku seriju međuproizvoda i *API* se sprovode odgovarajući laboratorijski testovi da bi se odredila usaglašenost sa specifikacijama.

11.21 Za svaki *API* po pravilu se uspostavlja profil nečistoća koji opisuje identifikovane i neidentifikovane nečistoće prisutne u tipičnoj seriji proizvedenoj specifičnim kontrolisanim proizvodnim procesom. Profil nečistoća sadrži podatak o identitetu ili neku kvalitativnu analitičku odrednicu (npr. vrijeme retencije), raspon vrijednosti svake zapažene nečistoće i klasifikaciju svake identifikovane nečistoće (npr. neorganska, organska, rastvarač). Profil nečistoća po pravilu zavisi od proizvodnog procesa i porijekla *API*. Profili nečistoća po pravilu nijesu potrebni za *API* iz tkiva biljnog ili životinjskog porijekla. Biotehnoška razmatranja obuhvaćena su *ICH Smjernicom Q6B*.

11.22 Profil nečistoća se u odgovarajućim intervalima poredi sa profilom nečistoća iz regulatorne submisije ili sa istorijskim podacima da bi se otkrile promjene *API* koje su rezultat promjena u pogledu sirovina, parametara funkcionisanja opreme ili proizvodnog procesa.

11.23 Odgovarajući mikrobiološki testovi se sprovode na svakoj seriji međuproizvoda i *API* kod kojih je specificiran mikrobiološki kvalitet.

## **11.3 Validacija analitičkih procedura - vidi Odjeljak 12.**

### **11.4 Sertifikati analiza**

11.40 Autentični, odnosno originalni sertifikati analiza se izdaju na zahtjev za svaku seriju međuproizvoda ili *API*.

11.41 U sertifikatu analize se navode podaci o nazivu međuproizvoda ili *API* uključujući i ako je odgovarajuće njegovu klasu, broj serije i datum puštanja. Za međuproizvode ili *API* sa rokom trajanja, rok trajanja se navodi na naljepnici i u sertifikatu analize. Za međuproizvode ili *API* sa datumom retestiranja, datum retestiranja se navodi na naljepnici i/ili sertifikatu analize.

11.42 U sertifikatu se navode svi izvršeni testovi u skladu sa specifikacijom ili zahtjevima kupca, uključujući i granice prihvatljivosti i dobijene numeričke rezultate (ako su rezultati testova numerički).

11.43 Sertifikati su datirani i potpisani od strane ovlaštenog osoblja iz jedinice(a) kvaliteta i sadrže ime, adresu i telefonski broj originalnog proizvođača. Ako je analize izveo prepakivač ili obradaivač, u sertifikatu analize se navodi ime, adresa i telefonski broj prepakivača/ obradaivača, kao i upućivanje na originalnog proizvođača.

11.44 Ako prepakivači/prerađivači, zastupnici ili posrednici izdaju nove sertifikate ili su izdati u njihovo ime u tim sertifikatima se navodi ime, adresa i telefonski broj laboratorije koja je izvršila analizu. Oni također sadrže upućivanje na ime i adresu originalnog proizvođača i originalni sertifikat o seriji, čija se kopija prilaže.

## **11.5 Praćenje stabilnosti *APIs***

11.50 Dokumentovan program kontinuiranog praćenja stabilnosti se dizajnira radi praćenja karakteristika stabilnosti *API*, a rezultati se koriste za potvrđivanje odgovarajućih uslova skladištenja i datuma retestiranja ili isteka roka trajanja.

11.51 Procedure koje se koriste pri testiranju stabilnosti su validirane i indikativne za stabilnost.

11.52 Uzorci za ispitivanje stabilnosti se čuvaju u kontejnerima koji simuliraju komercijalne kontejnere. Na primjer, ako se *API* u promet stavlja u vrećama u rezervoarima od vlakana, uzorci za ispitivanje stabilnosti mogu da se pakuju u vreće od istog materijala i u manje rezervoare napravljene od sličnog ili istog sastava kao komercijalni rezervoari.

11.53 Po pravilu se prve tri serije komercijalne proizvodnje uključuju u program praćenja stabilnosti da bi se potvrdio datum retestiranja ili isteka roka trajanja. Međutim, ako podaci iz prethodnih istraživanja pokazuju da se očekuje da će *API* ostati stabilna najmanje dvije godine, može se koristiti manje od tri serije.

11.54 Nadalje, najmanje jedna serija godišnje proizvedenog *API* (osim ako nije proizvedena ni jedna serija te godine), se dodaje programu praćenja stabilnosti i testira najmanje jedanput godišnje da bi se potvrdila stabilnost.

11.55 Za *API* sa kratkim rokom trajanja testiranje se obavlja češće. Na primjer, za biotehnoške/ biološke i druge *API* koji imaju rok trajanja od godinu dana ili manje, uzorci za stabilnost se uzimaju i testiraju jedanput mjesečno tokom prva tri mjeseca, a nakon toga u tromjesečnim intervalima. Ako postoje podaci koji potvrđuju da stabilnost *API* nije ugrožena, može se razmotriti izostavljanje određenih intervala za testiranje (npr. 9-mjesečno testiranje).

11.56 Ako je odgovarajuće, uslovi čuvanja uzoraka za ispitivanje stabilnosti su u skladu sa *ICH* smjericama o stabilnosti.

## **11.6 Datum isteka roka upotrebe i retestiranja**

11.60 Ako je međuproizvod namijenjen za prenošenje na mjesto van kontrole proizvođačevog sistema upravljanja materijalima, a utvrđen je datum isteka roka trajanja ili retestiranja, dostupne su dodatne informacije o stabilnosti (npr. objavljeni podaci, rezultati testova).

11.61 Datum isteka roka trajanja ili restiranja *API* se zasniva na procjeni podataka dobijenih iz studija stabilnosti. Uobičajeno je da se koristi datum retestiranja, a ne isteka roka trajanja.

11.62 Preliminarni datumi isteka roka trajanja ili retestiranja *API* mogu da se zasnivaju na probnim (*pilot scale*) serijama ako (1) je kod probnih serija upotrijebljen metod proizvodnje i procedura koji simulira krajnji proces koji će se koristiti kod komercijalne proizvodnje i (2) ako kvalitet *API* reprezentuje materijal koji će se proizvoditi na komercijalnom nivou.

11.63 Za retestiranje potrebno je uzeti reprezentativni uzorak.

## **11.7 Rezervni/zadržani uzorci**

11.70 Pakovanje i čuvanje rezervnih uzoraka vrši se radi potencijalne buduće procjene kvaliteta serija *API*, a ne radi daljih testiranja stabilnosti.

11.71 Odgovarajuće identifikovani rezervni uzorci svake serije *API* se čuvaju godinu dana poslije isteka roka trajanja serije određene od proizvođača ili tri godine poslije distribucije serije, koji god je duži rok. U slučaju *API* sa određenim datumom retestiranja, slični rezervni uzorci se čuvaju tri godine poslije potpune distribucije serije od proizvođača.

11.72 Rezervni uzorak se čuva u istom materijalu za pakovanje u kome se skladišti i *API* ili koji je ekvivalentan ili koji daje veću zaštitu od pakovanja za tržište. Potrebno je sačuvati dovoljne količine uzorka za sprovođenje bar dvije kompletne analize/farmakopejske ili, ako ne postoji monografija farmakopeje, dvije kompletne analize po specifikaciji.

## **12 Validacija**

### **12.1 Politika validacije**

12.10 Generalna politika kompanije, planovi i pristup validaciji, uključujući i validaciju proizvodnih procesa, procedura čišćenja, analitičkih metoda, procedura testova kontrole u procesu, kompjuterizovanih sistema i lica zadužena za dizajn, pregled, odobravanje i dokumentovanje svake faze validacije se dokumentuju.

12.11 Kritični parametri/osobine po pravilu se identifikuju tokom faze razvoja ili iz istorijskih podataka i definišu se i rasponi potrebni za ponovljivost operativnih aktivnosti. To uključuje:

- definisanje *API* u pogledu kritičnih osobina tog proizvoda;
- identifikovanje procesnih parametara koji mogu da utiču na kritične osobine kvaliteta *API*;

- utvrđivanje raspona za svaki kritični procesni parametar za koji se očekuje da će se koristiti tokom rutinske proizvodnje i procesne kontrole.

12.12 Validacija obuhvata i operacije određene kao kritične za kvalitet i čistoću *API*.

## 12.2 Validaciona dokumentacija

12.20 Uspostavlja se pisani protokol o validaciji koji specificira kako će se sprovesti validacija pojedinog procesa. Protokol pregleda i odobrava jedinica(e) za kvalitet i druge zadužene službe.

12.21 U protokolu o validaciji se specificiraju kritični procesni koraci i kriterijumi prihvatljivosti, kao i vrsta validacije koja će se sprovesti (npr. retrospektivna, prospektivna, istovremena), kao i broj izvođenja procesa.

12.22 Priprema se izveštaj o validaciji koji se poziva na protokol o validaciji u kome se sumiraju dobijeni rezultati, komentarišu sva primijećena odstupanja i izvlače odgovarajući zaključci, uključujući davanje preporuke za izmjene kojima bi se korigovala odstupanja.

12.23 Sve varijacije protokola o validaciji se dokumentuju uz odgovarajuće obrazloženje.

## 12.3 Kvalifikacija

12.30 Prije započinjanja aktivnosti validacije procesa, završava se odgovarajuća kvalifikacija kritične opreme i pomoćnih sistema. Kvalifikacija se po pravilu vrši sprovođenjem sljedećih aktivnosti, pojedinačno ili kombinovano:

- kvalifikacija dizajna (*DQ*): dokumentovano potvrđivanje da je predloženi dizajn pogona, opreme ili sistema pogodan za namjeravanu svrhu;
- instalaciona kvalifikacija (*IQ*): dokumentovano potvrđivanje da su oprema ili sistemi, kako su instalirani ili modifikovani, usaglašeni sa odobrenim dizajnom, preporukama proizvođača i/ili zahtjevima korisnika;
- operaciona kvalifikacija (*OQ*): dokumentovano potvrđivanje da oprema ili sistemi, kako su instalirani ili modifikovani, funkcionišu kako je predviđeno u okviru očekivanog radnog opsega;
- kvalifikacija performansi (*PQ*): dokumentovano potvrđivanje da oprema i pomoćni sistemi, kako su zajedno povezani, mogu efektivno i ponovljivo da funkcionišu na osnovu odobrenog proizvodnog postupka i specifikacija.

## 12.4 Pristupi validaciji procesa

12.40 Validacija procesa (*PV*) je dokumentovano dokazivanje da proces, sproveden u okviru uspostavljenih parametara, može da funkcioniše efektivno i ponovljivo, da proizvede međuproizvod ili *API* koji ispunjava prethodno utvrđene specifikacije i karakteristike kvaliteta.

12.41 Postoje tri pristupa validaciji. Prospektivna validacija je poželjan pristup, ali postoje izuzeci kada se mogu primijeniti drugi pristupi. Ti pristupi i njihova primjenljivost su navedeni u daljem tekstu.

12.42 Prospektivna validacija se po pravilu vrši kod svih *API* procesa, kako je definisano u tački 12.12. Prospektivna validacija izvedena na *API* procesima se završava prije komercijalne distribucije gotovog lijeka proizvedenog od te *API*.

12.43 Istovremena validacija može da se sprovodi ako nijesu dostupni podaci iz ponovljenih proizvodnih procesa zato što je proizveden samo ograničen broj serija *API*, serije *API* se rijetko proizvode ili se serije *API* proizvode validiranim procesom koji je modifikovan. Prije završetka istovremene validacije, serije mogu da se puste u i koriste za proizvodnju gotovog lijeka za komercijalnu distribuciju na osnovu sveobuhvatnog monitoringa i testiranja serija *API*.

12.44 Za retrospektivnu validaciju za dobro uspostavljene procese može se napraviti izuzetak koji se koristi bez značajnijih izmjena kvaliteta *API* zbog promjena u sirovinama, opremi, sistemima, pogonima ili proizvodnim procesima. Taj pristup validaciji može se koristiti ako:

- su identifikovane kritične karakteristike kvaliteta i kritični parametri procesa;
- su uspostavljeni odgovarajući kriterijumi prihvatljivosti i kontrole tokom procesa;
- nije bilo značajnijih nedostataka procesa/proizvoda koji se mogu pripisati uzrocima koji nijesu greška operatera ili kvarovi opreme koji nijesu povezani sa prikladnošću opreme;
- i
- su utvrđeni profili nečistoća za postojeći *API*.

12.45 Serije odabrane za retrospektivnu validaciju su reprezentativne za sve serije proizvedene u tokom perioda pregleda, uključujući i sve serije koje nijesu zadovoljile specifikacije i postoji dovoljan broj serija da bi se dokazala dosljednost procesa. Zadržani uzorci mogu da se testiraju u cilju dobijanja podataka za retrospektivnu validaciju procesa.

## **12.5 Program validacije procesa**

12.50 Broj proizvedenih serija za validaciju zavisi od kompleksnosti procesa ili od veličine razmatrane izmjene procesa. Za prospektivnu i istovremenu validaciju koriste se serije iz tri uzastopne uspješne proizvodnje, ali postoje situacije kada su opravdana dodatna izvođenja procesa da bi se dokzala dosljednost procesa (npr. kompleksni *API* procesi ili *API* procesi sa prolongiranim vremenom završetka). Kod retrospektivne validacije po pravilu se ispituju podaci iz deset to trideset uzastopnih serija da bi se procijenila dosljednost procesa, ali može da se ispita i manji broj serija ako je opravdano.

12.51 Kritični parametri se kontrolišu i prate tokom studija validacije procesa. Parametri procesa koji nijesu povezani sa kvalitetom, kao što su varijable kontrolisane da bi se minimizirao utrošak električne energije ili korišćenje opreme, ne uključuju se u proces validacije.

12.52 Validacija procesa potvrđuje da je profil nečistoća svakog *API* u okviru utvrđenih limita. Profil nečistoća je uporediv ili bolji od istorijskih podataka i ako je primjenljivo, od profila utvrđenog tokom razvoja ili profila serija korišćenih za ključne kliničke i toksikološke studije.

## **12.6 Periodični pregled validiranih sistema**

12.60 Sistemi i procesi se periodično procjenjuju da bi se potvrdilo da i dalje funkcionišu na validan način. Ako nijesu izvršene značajne izmjene sistema ili procesa i pregled kvaliteta

potvrđuje da sistem ili proces konzistentno proizvode materijal koji je ispunjava specifikacije, po pravilu nije potrebna revalidacija.

## 12.7 Validacija čišćenja

12.70 Procedure čišćenja po pravilu su validirane. U načelu, validacija čišćenja je usmjerena na situacije ili procesne korake u kojim kontaminacija ili prenošenje materijala predstavlja najveći rizik za kvalitet *API*. Na primjer, u ranim fazama proizvodnje može biti nepotrebno validiranje procedure čišćenja opreme gdje su rezidui uklanjaju u narednim fazama pročišćavanja.

12.71 Validacija procedura čišćenja odražava stvarne obrasce upotrebe opreme. Ako se različiti *API* ili međuproizvodi proizvode istom opremom i oprema se čisti istim procesom, za validaciju čišćenja može se odabrati reprezentativni međuproizvod ili *API*. Izbor se bazira na rastvorljivosti i težini čišćenja i obračunu limita rezidua zasnovanog na jačini, toksičnosti i stabilnosti.

12.72 U protokolu validacije čišćenja se opisuje oprema za čišćenje, procedure, materijali, prihvatljivi nivoi čistoće, parametri za praćenje i kontrolisanje i analitičke metode. U protokolu se takođe navodi vrsta uzoraka koje treba uzeti i način na koji se prikupljaju i obilježavaju.

12.73 Uzorkovanje uključuje uzimanje brisa, ispiranje ili alternativne metode (npr. direktna ekstrakcija), kako je odgovarajuće da bi se otkrili i rastvorljivi i nerastvorljivi rezidui. Korišćene metode uzorkovanja su takve da mogu kvantitativno da izmjere nivo rezidua preostalih na površini opreme poslije čišćenja. Uzorkovanje brisa može da bude nepraktično kada kontaktne površine opreme nijesu lako dostupne zbog dizajna opreme i/ili procesnih ograničenja (npr. unutrašnje površine crijeva, cijevi za transfer, rezervoari reaktora sa malim priključcima ili rukovanje toksičnim materijalima i mala kompleksna oprema kao što su mikronizatori i mikrofluidizatori).

12.74 Koriste se validirane analitičke metode koje su dovoljno osjetljive da detektuju rezidue ili kontaminante. Limit detekcije svake analitičke metode mora da ima dovoljnu osjetljivost da detektuje uspostavljeni prihvatljivi nivoa rezidua ili kontaminananta. Uspostavlja se dostižan nivo oporavka metode (*recovery*). Rezidualni limiti su praktični, dostižni, provjerljivi i bazirani na najštetnijim reziduima. Limiti mogu se odrede na osnovu poznatog minimalnog farmakološkog, toksikološkog ili fiziološkog dejstva *API* ili njegove najštetnije komponente.

12.75 Studije čišćenja/sanitizacije opreme se odnose na mikrobiološku i kontaminaciju endotoksinima kod procesa gdje postoji potreba smanjenja ukupnog broja mikroorganizama ili količine endotoksina u *API* ili kod drugih procesa gdje bi takva kontaminacija mogla da bude od značaja (npr. korišćenje nesterilnih *API* u proizvodnji sterilnih lijekova).

12.76 Procedure čišćenja se prate u odgovarajućim intervalima poslije validacije da bi se obezbijedilo da su te procedure efektivne kada se koriste tokom rutinske proizvodnje. Čistoća opreme može da se prati analitičkim testiranjem i vizuelnim pregledom, gdje je izvodljivo. Vizuelni pregled može da omogući detekciju veće kontaminacije koncentrisane na malim površinama, koja bi inače mogla ostati neprimijećena uzorkovanjem i/ili analizom.



## 12.8 Validacija analitičkih metoda

12.80 Analitičke metode se validiraju, osim ako je metoda koja se koristi opisana u relevantnoj farmakopeji ili drugoj priznatoj referentnoj knjizi standarda. Ipak, pogodnost svih korišćenih metoda testiranja se provjerava u stvarnim uslovima upotrebe i dokumentuje.

12.81 Metode se validiraju uključujući i razmatranja o karakteristikama iz *ICH* smjernica o validaciji analitičkih metoda. Nivo izvršene analitičke validacije reflektuje svrhu analize i fazu proizvodnog procesa *API*.

12.82 Odgovarajuću kvalifikaciju analitičke opreme se razmatra prije započinjanja validacije analitičkih metoda.

12.83 O bilo kakvoj modifikaciji validirane analitičke metode se vode kompletni zapisi. Ti zapisi sadrže razlog modifikacije i odgovarajuće podatke kojima se potvrđuje da modifikacija daje rezultate koji su precizni i pouzdani koliko i ustanovljeni metod.

## 13 Kontrola izmjena

13.10 Uspostavlja se formalni sistem kontrole izmena da bi se procijenile sve izmjene koje mogu da utiču na proizvodnju i kontrolu međuproizvoda ili *API*.

13.11 Pisane procedure omogućavaju identifikaciju, dokumentovanje, odgovarajući pregled i odobravanje izmjena sirovina, specifikacija, analitičkih metoda, pogona, pomoćnih sistema, opreme (uključujući kompjuterski hardver), procesnih koraka, materijala za obilježavanje i pakovanje i kompjuterskog softvera.

13.12 Svi predlozi za izmjene relevantne za GMP se sačinjavaju, pregledaju i odobravaju od odgovarajuće organizacione jedinice i pregledaju i odobravaju od jedinice(a) za kvalitet.

13.13 Potencijalni uticaj predloženih izmjena na kvalitet međuproizvoda ili *API* se procjenjuje. Procedura klasifikacije može da pomogne u određivanju nivoa testiranja, validacije i dokumentovanja potrebnog za opravdanost izmjena validacionog procesa. Izmjene mogu da se klasifikuju (npr. kao manje ili veće) u zavisnosti od prirode i veličine izmjena, kao i od efekata koje ove izmjene mogu imati na proces. Na osnovu naučne procjene se određuje koja dodatna testiranja i studije validacije su odgovarajuće za opravdanost izmjene validiranog procesa.

13.14 Prilikom implementacije odobrenih izmjena preduzimaju se mjere da bi se obezbijedila revizija svih dokumenata na koje se izmjene odnose.

13.15 Nakon implementacije izmjene se vrši procjena prvih serija proizvedenih ili testiranih pod izmjenom.

13.16 Potencijal kritičnih izmjena da utiču na utvrđene datume retestiranja ili rok trajanja se procjenjuje. Ako je potrebno, uzorci međuproizvoda ili *API* proizvedeni modifikovanim procesom mogu da se podvrgnu ubrzanom programu stabilnosti i/ili da se dodaju programu praćenja stabilnosti.

13.17 Proizvođači aktuelnih farmaceutskih oblika se obavještavaju o izmjenama u odnosu na uspostavljene procedure proizvodnje i kontrole procesa koje mogu da utiču na kvalitet *API*.

## **14 Odbijanje i ponovna upotreba materijala**

### **14.1 Odbijanje**

14.10 Međuproizvodi i *API* koji ne zadovoljavaju zahtjeve uspostavljene specifikacije se identifikuju kao takvi i stavljaju u karantin. Ti međuproizvodi ili *API* mogu da se prerade, ili dorade na način opisan u daljem tekstu. Konačno odlaganje odbijenih materijala se evidentira.

### **14.2 Prerada**

14.20 Ponovno uvođenje međuproizvoda ili *API*, uključujući i one koji nijesu usaglašeni sa standardima ili specifikacijama, u proces i prerada ponavljanjem koraka kristalizacije ili drugih odgovarajućih koraka hemijske ili fizičke manipulacije (npr. destilacija, filtracija, hromatografija, mljevenje) koje predstavljaju dio uspostavljenog procesa proizvodnje, generalno se smatra prihvatljivim. Međutim, ako se takva prerada koristi za većnu serija, takva prerada je sastavni dio standardnog procesa proizvodnje.

14.21 Nastavak procesnog koraka pošto je test kontrole u procesu pokazao da je korak nepotpun smatra se dijelom normalnog procesa. To se ne smatra preradom.

14.22 Vraćanje nereagovanog materijala u proces i ponavljanje neke hemijske reakcije smatra se preradom, osim ako to nije dio ustanovljenog procesa. Takvoj preradi prethodi pažljiva procjena kojom se obezbjeđuje da na kvalitet međuproizvoda ili *API* nije štetno djelovalo potencijalno formiranje sporednih (nus) proizvoda i proizvoda prekomjerne reakcije.

### **14.3 Dorada**

14.30 Prije donošenja odluke o doradi serija koje ne ispunjavaju zahtjeve uspostavljenih standarda ili specifikacija ispituje se razlog njihove neusaglašenosti.

14.31 Serije koje su dorađene podvrgavaju se odgovarajućoj procjeni, testiranju, ispitivanju stabilnosti ako je opravdano i dokumentovanju da se pokaže da je dorađeni proizvod ekvivalentnog kvaliteta kao proizvod proizveden u originalnom procesu. Istovremena validacija je često odgovarajući pristup validaciji za procedure dorade. To omogućava protokol koji definiše proceduru dorade, kako će se sprovesti i očekivane rezultate. Ako se dorađuje samo jedna serija, može da se napiše izvještaj i serija se pušta kada se ustanovi da je prihvatljiva.

14.32 Procedure omogućavaju poređenje profila nečistoće svake dorađene serije sa serijama proizvedenim uspostavljenim procesima. Ako su rutinske analitičke metode neadekvatne za karakterizaciju dorađene serije, koriste se dodatne metode.

### **14.4 Obnavljanje materijala i rastvarača**

14.40 Obnavljanje (npr. od matičnog rastvora ili filtrata) reaktanata, međuproizvoda ili *API* smatra se prihvatljivim ako postoje odobrene procedure za obnavljanje i kada regenerisani materijali ispunjavaju zahtjeve specifikacije uspostavljene za njihovu namjeravanu upotrebu.

14.41 Rastvarači mogu da se regenerišu i ponovo upotrebe u istim ili različitim procesima ako se procedure obnavljanja kontrolišu i prate da obezbijede da rastvarači ispunjavaju zahtjeve odgovarajućih standarda prije ponovne upotrebe ili međusobnog miješanja sa drugim odobrenim materijalima.

14.42 Novi i regenerisani rastvarači i reagensi mogu da se miješaju ako je odgovarajućim testovima dokazano da odgovarajući za sve proizvodne procese u kojima mogu da se upotrebe.

14.43 Upotreba regenerisanih rastvarača, matičnih rastvora i drugih regenerisanih materijala se adekvatno dokumentuje.

## 14.5 Povraćaji

14.50 Vraćeni međuproizvodi ili *API* se identifikuju kao takvi i stavljaju u karantin.

14.51 Ako uslovi pod kojima su vraćeni međuproizvodi ili *API* skladišteni ili transportovani prije ili tokom vraćanja ili stanje njihovih kontejnera izaziva sumnju u kvalitet, vraćeni međuproizvodi ili *API* se prerađuju, doradjuju ili uništavaju, kako je odgovarajuće.

14.52 Održava se zapis o vraćenim međuproizvodima ili *API*. Za svaki povraćaj dokumentacija uključuje:

- ime i adresu primaoca pošiljke;
- naziv međuproizvoda ili *API*, broj serije i vraćenu količinu;
- razlog za vraćanje;
- upotrebu ili odlaganje vraćenog međuproizvoda ili *API*.

## 15 Reklamacije i povlačenja

15.10 Sve reklamacije u vezi sa kvalitetom, bilo da su primljene usmeno ili pismeno, se evidentiraju i istražuju u skladu sa pisanom procedurom.

15.11 Zapisi o reklamacijama uključuju:

- ime i adresu podnosioca reklamacije;
- ime (i ako je odgovarajuće, zvanje) i telefonski broj lica koje podnosi reklamaciju;
- prirodu reklamacije (uključujući i naziv i broj serije *API*);
- datum prijema reklamacije;
- inicijalno preduzete mjere (uključujući i datume i identitet lica koje je preduzelo mjere);
- bilo koju kasnije preduzetu mjeru;
- odgovor dat podnosiocu reklamacije (uključujući datum slanja odgovora); i
- konačnu odluku u vezi sa serijom ili lotom međuproizvoda ili *API*.

15.12 Zapisi o reklamacijama se vode u cilju procjene trendova, učestalosti po proizvodu i ozbiljnosti, da bi se preduzele dodatne i ako je odgovarajuće, neodložne korektivne mjera.

15.13 Uspostavlja se pisana procedura kojom se definišu okolnosti u kojima se razmatra povlačenje međuproizvoda ili *API*.

15.14 Procedura povlačenja određuje ko treba da bude uključen u procjenu informacija, kako se povlačenje inicira, ko se obavještava o povlačenju i kako se postupa sa povučenim materijalom.

15.15 U slučaju ozbiljne ili potencijalno po život opasne situacije informiše se Institut, drugi lokalni, nacionalni i/ili međunarodni nadležni organi i traži njihov savjet.

## **16 Ugovorni proizvođači (uključujući laboratorije)**

16.10 Svi ugovorni proizvođači (uključujući laboratorije) moraju da budu usaglašeni sa GMP definisanom u ovim smjernicama. Posebna pažnja se posvećuje prevenciji unakrsne kontaminacije i održavanju sljedljivosti.

16.11 Ugovorne proizvođače (uključujući laboratorije) u cilju obezbijedivanja usaglašenost sa GMP specifičnih operativnih aktivnosti koje se sprovode na ugovorenim mjestima, procjenjuje davalac ugovora.

16.12 Zaključuje se i odobrava pisani ugovor ili formalni sporazum između davaoca i primaoca ugovora koji detaljno definiše GMP odgovornosti ugovornih strana, uključujući i mjere kvaliteta.

16.13 Ugovor omogućava davaocu ugovora da izvrši provjeru pogona primaoca ugovora u pogledu usaglašenosti sa GMP.

16.14 Ako je dozvoljeno podugovaranje, primalac ugovora ne smije da prenese na treće lice nikakav posao koji mu je ugovorom povjeren, bez prethodno obavljene procjene davaoca ugovora i njegovog odobrenja sporazuma.

16.15 Zapisi o proizvodnji i laboratoriji se čuvaju na mjestu sprovođenja aktivnosti i lako su dostupni.

16.16 Izmjene procesa, opreme, metoda testiranja, specifikacija ili drugih ugovornih zahtjeva se vrše samo ako je davalac ugovora upoznat i ako odobrava te izmjene.

## **17 Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači i lica koja vrše ponovno obilježavanje**

### **17.1 Primjenljivost**

17.10 Ovaj odjeljak se odnosi na svaku stranu osim originalnog proizvođača, koja prodaje i/ili dolazi u posjed, vrši prepakivanje, ponovno obilježavanje, rukovanje, distribuciju ili skladištenje *API* ili međuproizvoda.

17.11 Svi zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači i lica koja vrše ponovno obilježavanje moraju da budu usaglašeni sa GMP kako je definisano ovim smjernicama.

### **17.2 Sljedljivost distribuiranih API i međuproizvoda**

17.20 Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje održavaju potpunu sljedljivost *API* i međuproizvoda koje distribuiraju. Dokumenta koja zadržavaju i čine dostupnim uključuju:

- identitet originalnog proizvođača;
- adresu originalnog proizvođača;
- narudžbenice;
- tovarne listove (transportna dokumentacija);
- dokumentaciju o prijemu;
- naziv ili oznaku *API* ili međuproizvoda;

- broj serije proizvođača;
- zapise o transportu i distribuciji;
- sve autentične Sertifikate analiza, uključujući i one od originalnog proizvođača;
- datum retestiranja ili rok trajanja.

### **17.3 Upravljanje kvalitetom**

17.30 Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje uspostavljaju, dokumentuju i implementiraju efektivan sistem upravljanja kvalitetom, kako je navedeno u Odjeljku 2.

### **17.4 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje API i međuproizvoda**

17.40 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje *API* i međuproizvoda se vrši pod odgovarajućim kontrolama GMP kako je propisano ovim smjernicama, a u cilju izbjegavanja mješanja i gubitka identiteta ili čistoće *API* ili međuproizvoda.

17.41 Prepakivanje se sprovodi pod odgovarajućim ambijentalnim uslovima da bi se izbjegla kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

### **17.5 Stabilnost**

17.50 Studije stabilnosti da bi se opravdali definisani datumi roka trajanja ili retestiranja se sprovode ako se vrši prepakivanje *API* ili međuproizvoda u različiti tip kontejner od onog koji je koristio proizvođač *API* ili međuproizvoda.

### **17.6 Prenos informacija**

17.60 Zastupnici, posrednici, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje prenose kupcu sve regulatorne ili informacije o kvalitetu dobijene od proizvođača *API* ili međuproizvoda, kao i one dobijene od kupca proizvođaču *API* ili međuproizvoda.

17.61 Zastupnik, posrednik, prodavac, distributer, prepakivač ili lica koja vrše ponovno obilježavanje koji snabdijevaju kupca *API* ili međuproizvodom, obezbjeđuju ime originalnog proizvođača *API* ili međuproizvoda, kao i broj(eve) serije(a) koja je isporučena.

17.62 Zastupnik takođe obezbjeđuje podatke o identitetu originalnog proizvođača *API* ili međuproizvoda na zahtjev Instituta. Originalni proizvođač može Institutu da odgovori direktno ili preko svojih ovlašćenih zastupnika, u zavisnosti od pravnog odnosa između ovlašćenih zastupnika i originalnog proizvođača *API* ili međuproizvoda. (U ovom kontekstu "ovlašćen" znači ovlašćen od strane proizvođača).

17.63 Ispunjavaju se specifične smjernice za Sertifikate analiza opisane u Odjeljku 11.4.

### **17.7 Upravljanje reklamacijama i povlačenjima**

17.70 Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje vode zapise o reklamacijama i povlačenjima, kako je opisano u Odjeljku 15, za sve reklamacije i povlačenja o kojima imaju saznanje.

17.71 Ako situacija opravdava, zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje razmatraju reklamaciju zajedno sa originalnim proizvođačem *API* ili međuproizvoda da bi utvrdili da li treba preduzeti dalje mjere, ili kod drugih kupaca koji su možda primili ovaj *API* ili međuproizvod ili pred Institutom ili oboje. Istragu uzroka reklamacije ili povlačenja sprovodi i dokumentuje odgovarajuća strana.

17.72 Kada je reklamacija upućena originalnom proizvođaču *API* ili međuproizvoda, zapisi koje vode zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje sadrže i svaki odgovor dobijen od originalnog proizvođača *API* ili međuproizvoda (uključujući datum i dobijene informacije).

## **17.8 Upravljanje povraćajima**

17.80 Povraćajima se upravlja na način opisan u Odjeljku 14.52. Zastupnici, posrednici, prodavci, distributeri, prepakivači ili lica koja vrše ponovno obilježavanje vode dokumentaciju o vraćenim *API* ili međuproizvodima.

## **18 Posebne smjernice za APIs proizvedene kultivacijom ćelija/fermentacijom**

### **18.1 Opšte**

18.10 Odjeljak 18 je namijenjen za specifične kontrole *API* ili međuproizvoda koji se proizvode kultivacijom ćelija ili fermentacijom upotrebom prirodnih ili rekombinantnih organizama i koji nijesu na odgovarajući način obuhvaćeni prethodnim odjeljcima. Namjera nije da se ovaj odjeljak sagledava samostalno. Generalno, primjenjuju se načela GMP iz drugih odjeljaka ovih smjernica. Napominje se da su načela u slučaju fermentacije za "klasične" procese za proizvodnju malih molekula i za procese u kojima se koriste rekombinantni i ne-rekombinantni organizmi za proizvodnju proteina i/ili polipeptida ista, iako se nivo kontrole razlikuje. Kada je praktično, ovaj odjeljak ukazuje na te razlike. Generalno, nivo kontrole biotehnoških procesa korišćenih za proizvodnju proteina i polipeptida je veći od onoga za klasičan proces fermentacije.

18.11 Termin "biotehnoški proces" (*biotech*) se odnosi na upotrebu ćelija ili organizama koji su generisani ili modifikovani rekombinantnom DNK, hibridomom ili nekom drugom tehnologijom da bi se proizveli *API*. *API* proizvedeni biotehnoškim procesima po pravilu se sastoje od supstanci sa velikom molekulskom težinom, kao što su proteini i polipeptidi za koje su specifične smjernice date u ovom odjeljku. Određeni *API* niske molekulske težine, kao što su antibiotici, amino kiseline, vitamini i ugljeni hidrati takođe se mogu proizvoditi tehnologijom rekombinantne DNK. Nivo kontrole ovih *API* je sličan onom korišćenom kod klasične fermentacije.

18.12 Termin "klasična fermentacija" odnosi se na procese kod kojih se u proizvodnji *API* koriste mikroorganizmi koji postoje u prirodi i/ili oni koji su modifikovani konvencionalnim metodima (npr. zračenjem ili hemijskom mutagenezom). *API* proizvedeni "klasičnom fermentacijom" su po pravilu proizvodi niske molekulske težine, kao što su antibiotici, amino kiseline, vitamini i ugljeni hidrati.

18.13 Proizvodnja *API* ili međuproizvoda od kultivacije ćelija ili fermentacije uključuje biološke procese, kao što su kultivacija ćelija ili ekstrakcija i prečišćavanje materija iz živih organizama. Napominje se da mogu da postoje dodatni procesni koraci, kao što je fizičko-

hemijska modifikacija, koji su dio proizvodnog procesa. Sirovine koje se koriste (podloge za kulture, puferske komponente) mogu da obezbijede potencijal za rast mikrobioloških kontaminanata. Zavisno od izvora, metoda pripreme i namjeravane upotrebe *API* ili međuproizvoda, u odgovarajućim fazama može da bude potrebna kontrola biološkog opterećenja (*bioburden*), kontaminacije virusima i/ili endotoksinima tokom proizvodnje i praćenja procesa.

18.14 U svim fazama proizvodnje se uspostavljaju odgovarajuće kontrole da bi se obezbijedio kvalitet međuproizvoda ili *API*. Kako primjena ove smjernice počinju od koraka kultivacije ćelija/fermentacije, prethodni koraci (npr. stvaranje banke ćelija) se vrše uz primjenu odgovarajućih procesnih kontrola. Ove smjernice se odnose na kultivaciju ćelija/fermentaciju od momenta kada se iz banke ćelija uzima bočica radi upotrebe u proizvodnji.

18.15 Obezbjeđuje se odgovarajuća ambijentalna i kontrola opreme da bi se minimizirao rizik od kontaminacije. Kriterijumi prihvatljivosti za kvalitet ambijentalnih uslova i učestalost praćenja zavisi od koraka i uslova proizvodnje (otvoreni, zatvoreni ili izolovani sistemi).

18.16 Generalno, procesne kontrole uzimaju u obzir:

- održavanje radne banke ćelija (ako je odgovarajuće);
- pravilnu inokulaciju i širenje kulture;
- kontrolu kritičnih operativnih parametara u toku fermentacije/kultivacije ćelija;
- praćenje procesa rasta ćelija, održivosti (za većinu procesa ćelijskih kultura) i produktivnosti, ako je odgovarajuće;
- procedure berbe i prečišćavanja kojima se uklanjaju ćelije, ćelijski ostaci i komponente podloge, čime se štiti međuproizvod ili *API* od kontaminacije (posebno mikrobiološke prirode) i od gubitka u kvalitetu;
- praćenje biološkog opterećenja, gdje je potrebno, nivoa endotoksina u odgovarajućim fazama proizvodnje; i
- virusnu bezbjednost, kako je opisano u *ICH Smjernicama Q5A Kvalitet biotehnoških proizvoda: Procjena virusne bezbjednosti biotehnoških proizvoda izvedenih iz ćelijskih linija ljudskog ili životinjskog porijekla*.

18.17 Ako je odgovarajuće, dokazuje se uklanjanje komponenata podloge, proteina ćelija domaćina, drugih nečistoća vezanih za proces, nečistoća vezanih za proizvod i kontaminanata.

## **18.2 Održavanje banke ćelija i vođenje zapisa**

18.20 Pristup bankama ćelija je ograničen na ovlašćeno osoblje.

18.21 Banke ćelija se održavaju pod uslovima skladištenja dizajniranim da se očuva vitalnost i spriječi kontaminacija.

18.22 Održavaju se zapisi o upotrebi bočica iz banaka ćelija i o uslovima skladištenja.

18.23 Ako je odgovarajuće, banke ćelija se periodično prate da bi se odredila pogodnost za upotrebu.

18.24 Za kompletne informacije o stvaranju banaka ćelija, pogledati *ICH Smjernice Q5D Kvalitet biotehnoških proizvoda: Izvođenje i karakterizacija ćelijskih substrata koji se koriste za proizvodnju biotehnoških/bioloških proizvoda*.

### **18.3 Kultivacija ćelija/fermentacija**

18.30 Kada je potrebno dodati na aseptičan način ćelijske supstrate, podloge, pufere i gasove koristi se zatvoreni ili izolovani sistemi ako je moguće. Ako se inokulacija u inicijalnom sudu ili naknadno transferisanje ili dodavanje (medijuma, pufera) vrši u otvorenim sudovima, uspostavljaju se kontrole i procedure da bi se minimizirao rizik od kontaminacije.

18.31 U slučaju kada kvalitet *API* može da bude ugrožen kontaminacijom mikroorganizmima, rukovanje otvorenim sudovima se vrši u biološki sigurnom kabinetu ili slično kontrolisanoj radnoj sredini.

18.32 Osoblje nosi odgovarajuću odjeću i da preuzima posebne mjere predostrožnosti pri rukovanju kulturama.

18.33 Kritični operativni parametri (na primjer temperatura, pH, brzina agitacije, dodavanje gasova, pritisak) se prate da bi se obezbijedila konzistentnost sa uspostavljenim procesom. Rast ćelija, vitalnost (kod većine procesa ćelijskih kultura) i ako je odgovarajuće produktivnost, takođe se prate. Kritični parametri će varirati od procesa do procesa, a kod klasične fermentacije određeni parametri (na primjer, vitalnost ćelija) ne moraju da se prate.

18.34 Oprema za kultivaciju ćelija se čisti i sterilise poslije upotrebe. Ako je odgovarajuće, oprema za fermentaciju se čisti i sanitizuje ili sterilise.

18.35 Podloga za kulture se sterilise prije upotrebe, ako je odgovarajuće, da bi se zaštitio kvalitet *API*.

18.36 Uspostavljaju se odgovarajuće procedure za detekciju kontaminacije i određivanja mjera koje je potrebno preduzeti. To obuhvata procedure kojima se određuje uticaj kontaminacije na proizvod i procedure za dekontaminaciju opreme i njeno vraćanje u upotrebno stanje za naredne serije. Strani organizmi uočeni tokom procesa fermentacije se odgovarajuće identifikuju i procjenjuje se njihov uticaj na kvalitet proizvoda, ako je potrebno. Rezultati takvih procjena se uzimaju u obzir prilikom odobravanja proizvedenog materijala.

18.37 Vode se zapisi o slučajevima pojave kontaminacije.

18.38 Zajednička oprema (za više proizvoda) može da zahtijeva dodatno testiranje poslije čišćenja između proizvodnih kampanja, ako je odgovarajuće, da bi se minimizirao rizik od unakrsne kontaminacije.

### **18.4 Berba, izolovanje i prečišćavanje**

18.40 Koraci berbe u cilju uklanjanja ćelija ili ćelijskih komponenti ili sakupljanja ćelijskih komponenti poslije disrupcije se vrše upotrebom opreme i u prostorima dizajniranim da se minimizira rizik od kontaminacije.



18.41 Procedure berbe i prečišćavanja za uklanjanje ili inaktivaciju proizvodnog organizma, ćelijskih ostataka i komponenti podloga (uz istovremeno minimiziranje razgrađivanja, kontaminacije i gubitka kvaliteta) su adekvatne da obezbijede da su regenerisani međuproizvodi ili *API* dosljednog kvaliteta.

18.42 Sva oprema se pravilno čisti i ako je primjenljivo sanitizuje poslije upotrebe. Višestruka uzastopna proizvodnja serija bez čišćenja može da se koristi ako kvalitet međuproizvoda ili *API* nije ugrožen.

18.43 Ako se koriste otvoreni sistemi, prečišćavanje se vrši pod ambijentalnim uslovima odgovarajućim za očuvanje kvaliteta proizvoda.

18.44 Dodatne kontrole, kao što je upotreba namjenskih smola za hromatografiju ili dodatno testiranje mogu da budu potrebni ako se oprema koristi za više proizvoda.

## **18.5 Uklanjanje virusa/koraci inaktivacije**

18.50 Za kompletnije informacije pogledati *ICH Sjmnice Q5A Kvalitet biotehnoških proizvoda: Procjena virusne bezbjednosti biotehnoških proizvoda dobijenih iz linija ćelija ljudskog ili životinjskog porijekla*.

18.51 Uklanjanje virusa i koraci inaktivacije virusa su kritični procesni koraci za neke procese i obavljaju se u okviru validiranih parametara.

18.52 Odgovarajuće mjere predostrožnosti se preduzimaju se bi se spriječila potencijalna virusna kontaminacija iz prethodnih u naknadne korake uklanjanja/inaktivacije virusa. Stoga se upotrebu otvorenih sistema proizvodnje ograničiva u prostorima odvojenim od drugih procesnih aktivnosti i za koje su obezbijeđeni odvojeni sistemi za vazduh.

18.53 Po pravilu, za različite faze prečišćavanja se ne koristi ista oprema. Međutim, ako je potrebno da se koristi ista oprema, ona treba da se na odgovarajući način čisti i sanitizuje prije ponovne upotrebe. Preduzimaju se odgovarajuće mjere predostrožnosti da bi se spriječilo potencijalno prenošenje virusa (npr. preko opreme ili iz okruženja) iz prethodnih koraka.

## **19 APIs za upotrebu u kliničkim ispitivanjima**

### **19.1 Opšte**

19.10 Sve kontrolne mjere opisane u prethodnim odjeljcima ovih smjernica nijesu odgovarajuće za proizvodnju novog *API* za potrebe ispitivanja u toku njegovog razvoja. Odjeljak 19 obezbjeđuje specifična uputstva jedinstvena za ove okolnosti.

19.11 Kontrole korišćene u proizvodnji *API* za upotrebu u kliničkim ispitivanjima su u skladu sa fazom razvoja lijeka u čijem je sastavu *API*. Proces i procedure testiranja su fleksibilni da bi se omogućile izmjene kako se saznanja o procesu povećavaju i kliničko ispitivanje lijeka napreduje od pretkliničkih faza kroz kliničke faze. Kada razvoj lijeka dostigne fazu kada se *API* proizvodi za upotrebu u lijekovima namijenjenim za klinička ispitivanja, proizvođači obezbjeđuju da se *API* proizvode u odgovarajućim pogonima, upotrebom odgovarajućih proizvodnih i kontrolnih procedura da bi se obezbijedio kvalitet *API*.

## **19.2 Kvalitet**

19.20 Odgovarajuće GMP koncept se primjenjuje u proizvodnji *API* namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima sa odgovarajućim mehanizmom za odobravanje svake serije.

19.21 Uspostavlja se jedinica(e) za kvalitet nezavisna od proizvodnje, radi odobravanja ili odbijanja svake serije *API* namijenjenog za upotrebu u kliničkim ispitivanjima.

19.22 Neke od aktivnosti testiranja koje obično vrši jedinica(e) za kvalitet mogu da se vrše u okviru drugih organizacionih jedinica.

19.23 Mjere za postizanje kvaliteta uključuju sistem za testiranje sirovina, materijala za pakovanje, međuproizvoda i *API*.

19.24 Vršiti se procjena problema u toku procesa i problema u vezi sa kvalitetom.

19.25 Obilježavanje *API* namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima se odgovarajuće kontroliše, a materijal namijenjen za upotrebu u ispitivanjima se identifikuje kao takav.

## **19.3 Oprema i objekti**

19.30 U toku svih faza kliničkog razvoja, uključujući i upotrebu malih pogona ili laboratorija za proizvodnju serija *API* za upotrebu u kliničkim ispitivanjima, uspostavljaju se procedure da bi se obezbijedilo da oprema bude kalibrisana, čista i pogodna za namijenjenu upotrebu.

19.31 Procedure o upotrebi pogona obezbjeđuju rukovanje materijalima na način koji minimizira rizik od kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

## **19.4 Kontrola sirovina**

19.40 Sirovine koje se koriste u proizvodnji *API* namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima se procjenjuju testiranjem ili se dobijaju sa izvršenom analizom dobavljača i podvrgavaju testiranju identifikacije. Ako se materijal smatra opasnim dovoljna je analiza dobavljača.

19.41 U nekim slučajevima, pogodnost sirovine može da se odredi prije upotrebe na osnovu prihvatljivosti u reakcijama malog nivoa (npr. test upotrebe), prije nego samo na osnovu analitičkog testiranja.

## **19.5 Proizvodnja**

19.50 Proizvodnja *API* za upotrebu u kliničkim ispitivanjima se dokumentuje u laboratorijskim sveskama, zapisima o seriji ili na drugi odgovarajući način. Ta dokumenta sadrže informacije o upotrebi proizvodnih materijala, opreme, o procesiranju i naučne opservacije.

19.51 Očekivani prinosi mogu više da variraju i da budu manje definisani nego očekivani prinosi korišćeni u komercijalnim procesima. Ne očekuju se istrage varijacija prinosa.

## **19.6 Validacija**

19.60 Validacija procesa u proizvodnji *API* za upotrebu u kliničkim ispitivanjima po pravilu nije odgovarajuća ako se proizvodi samo jedna serija *API* ili ako izmjene procesa tokom razvoja *API* učine ponovljivost serije težom ili netačnom. Kombinacija kontrola, kalibracija i ako je odgovarajuće kvalifikacija opreme obezbjeđuju kvalitet *API* u toku faze razvoja.

19.61 Validacija procesa se sprovodi u skladu sa Odjeljkom 12 ako se serije proizvode za komercijalnu upotrebu, čak i kada se takve serije proizvode kao probne ili kao male serije.

## **19.7 Izmjene**

19.70 U toku razvoja očekuju se izmjene, kao posljedica sticanja novih saznanja i podizanja nivoa proizvodnje. Svaka izmjena u pogledu proizvodnje, specifikacija ili procedura testiranja se adekvatno evidentira.

## **19.8 Laboratorijske kontrole**

19.80 Iako analitičke metode koje se koriste za procjenu serije *API* za upotrebu u kliničkim ispitivanjima mogu da ne budu validirane, moraju da budu naučno utemeljene.

19.81 Uspostavlja se sistem čuvanja rezervnih uzoraka svih serija. Ovaj sistem obezbjeđuje zadržavanje dovoljne količine svakog rezervnog uzorka u odgovarajućem vremenskom periodu poslije odobravanja, završetka ili prestanka primjene.

19.82 Određivanje roka trajanja i datuma retestiranja kako je definisano u tački 11.6 primjenjuje se na postojeće *API* koje se koriste u kliničkim ispitivanjima. Za nove *API* tačka 11.6 po pravilu se ne primjenjuje u ranim fazama kliničkih ispitivanja.

## **19.9 Dokumentacija**

19.90 Uspostavlja se sistem kojim se obezbjeđuje dokumentovanje i dostupnost informacija dobijenih tokom razvoja i proizvodnje *API* namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima.

19.91 Razvoj i primjena analitičkih metoda koji se koriste kao podrška kod puštanja serije *API* namijenjenog za klinička ispitivanja se na odgovarajući način dokumentuju.

19.92 Koristiti se sistem za čuvanje zapisa i dokumenta o proizvodnji i kontroli. Taj sistem obezbjeđuje da se zapisi i dokumenta čuvaju tokom odgovarajućeg vremenskog perioda poslije odobravanja, završetka ili prestanka primjene.

## **20 Rječnik**

Pojmovi dati u nastavku primjenjuju se na riječi upotrijebljene u ovom dijelu smjernica.

### **Kriterijum prihvatljivosti**

Numerički limiti, rasponi ili druge odgovarajuće mjere za prihvatanje rezultata ispitivanja.

### **Aktivna farmaceutska supstanca (*API*) (ili ljekovita supstanca)**

Bilo koja supstanca ili mješavina supstanci namijenjena za upotrebu u proizvodnji lijeka i koja kada se koristi u proizvodnji lijeka postaje aktivni sastojak proizvedenog lijeka. Ove supstance su namijenjene da izazovu na farmakološku aktivnost ili drugi direktan efekat u dijagnostici, liječenju, ublažavanju, njezi ili prevenciji bolesti ili da utiču na strukturu i funkcionisanje tijela.

### ***API* polazni materijal**

Sirovina, međuproizvod ili *API* koji se koriste u proizvodnji *API* i koji je inkorporiran kao značajan strukturni fragment u strukturi *API*. *API* polazni materijal može biti komercijalni, materijal nabavljen od jednog ili više dobavljača na osnovu ugovora ili komercijalnog sporazuma ili interno proizveden. *API* polazni materijali po pravilu imaju utvrđene hemijske osobine i strukturu.

### **Serijska (ili lot)**

Određena količina materijala proizvedena u procesu ili serijama procesa od koje se očekuje da je homogena u okviru određenih ograničenja. U slučaju kontinuirane proizvodnje serijska može da odgovara definisanoj frakciji proizvodnje. Veličina serije može da se utvrdi ili kao fiksna količina ili kao količina proizvedena u određenom vremenskom intervalu.

### **Broj serije (ili broj lota)**

Jedinstvena kombinacija brojeva, slova, i/ili simbola koja identifikuje seriju (ili lot) i na osnovu koje može da se odrediti istorija proizvodnje i distribucije.

### **Biološko opterećenje (*bioburden*)**

Nivo i tip (npr. objektivnih ili ne) mikroorganizama koji mogu da budu prisutni u sirovinama, *API* polaznim materijalima, međuproizvodima ili aktivnim supstancama. Biološko opterećenje se ne smatra kontaminacijom osim ako su nivoi prekoračeni ili ako su utvrđeni objektivno prisutni organizmi.

### **Kalibracija**

Dokazivanje da određeni instrument ili sredstvo daje rezultate u u okviru utvrđenih granica poređenjem sa vrijednostima koje daje referentni ili sljedljivi standard u toku odgovarajućeg opsega mjerenja.

### **Kompjuterski sistem**

Grupa komponenti hardvera i pratećeg softvera, projektovana i sklopljena tako da može da obavi posebnu funkciju ili niz funkcija.

### **Kompjuterizovani sistem**

Proces ili operacija integrisani sa kompjuterskim sistemom.

## **Kontaminacija**

Neželjeni unos nečistoće hemijske ili mikrobiološke prirode, ili strane materije, u ili na sirovini, međuproizvodu ili *API* u toku proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili prepakivanja, skladištenja ili transporta.

## **Ugovorni proizvođač**

Proizvođač koji obavlja neki dio proizvodnje za potrebe originalnog proizvođača.

## **Kritično**

Opis procesnog koraka, uslova procesa, zahtjeva testiranja ili drugih odgovarajućih parametara ili stavki koje treba kontrolisati u okviru unaprijed utvrđenih kriterijuma kako bi se obezbijedilo da *API* bude u skladu sa specifikacijom.

## **Unakrsna kontaminacija**

Kontaminacija materijala ili proizvoda drugim materijalom ili proizvodom.

## **Odstupanje**

Nepoštovanje odobrenog uputstva ili ustanovljenog standarda.

## **Lijek**

Farmaceutski oblik u finalnom unutrašnjem pakovanju namijenjen za promet (referenca *QIA*).

## **Ljekovita supstanca**

Vidjeti pod aktivna farmaceutska suspsstanca.

## **Datum isteka roka upotrebe (ili rok upotrebe)**

Datum koji se navodi na pakovanju/naljepnici *API* koji označava vrijeme u toku koga se očekuje da *API* ostane u okviru utvrđenih specifikacija životnog vijeka ako se skladišti pod utvrđenim uslovima i nakon koga proizvod ne treba da se upotrebljava.

## **Nečistoća**

Bilo koja neželjena komponenta prisutna u međuproizvodu ili *API*.

## **Profil nečistoća**

Opis identifikovanih i neidentifikovanih nečistoća prisutnih u *API*.

## **Inprocesna kontrola ili kontrola u procesu (*In-Process Control* ili *Process Control*)**

Provjere koje se sprovode tokom proizvodnje da bi se pratio i ako je potrebno prilagodio proces i/ili obezbijedila usaglašenost međuproizvoda ili *API* sa njihovim specifikacijama.

## **Međuproizvod**

Materijal proizveden u toku koraka proizvodnje *API* koji prije nego što postane *API* mora da se podvrgne daljoj molekularnoj izmjeni ili prečišćavanju. Međuproizvodi mogu ili ne moraju da se izoluju. (Napomena: ove smjernice se odnose samo na međuproizvode proizvedene nakon tačke koju je proizvođač odredio kao početak proizvodnje *API*).

## **Lot**

Vidjeti Serija.

## **Broj lota**

Vidjeti Broj serije.

## **Proizvodnja**

Sve operacije koje obuhvataju prijem materijala, proces proizvodnje, pakovanje, prepakivanje, obilježavanje, ponovno obilježavanje, kontrolu kvaliteta, puštanje, skladištenje i distribuciju *API* i odgovarajuće kontrole.

## **Materijal**

Opšti izraz koji se koristi za sirovine (polazne materijale, reagense, rastvarače), pomoćne materijale, međuproizvode, *API* i materijale za pakovanje i obilježavanje.

## **Matični rastvor**

Rezidualna tečnost koja zaostaje nakon procesa kristalizacije ili izolovanja. Matična tečnost može da sadrži neizreagovale materijale, međuproizvode, nivoe *API* i/ili nečistoće. Može da se koristi za dalje procesiranje.

## **Materijal za pakovanje**

Svaki materijal namijenjen da zaštiti međuproizvod ili *API* u toku skladištenja i transporta.

## **Procedura**

Dokumentovan opis operativnih aktivnosti koje treba da se sprovedu, mjera predostrožnosti i drugih mera koje treba da se preduzmu direktno ili indirektno u vezi sa proizvodnjom međuproizvoda ili *API*.

## **Pomoćni materijali**

Materijali, isključujući rastvarače, koji se koriste kao pomoćni u proizvodnji međuproizvoda ili *API* koji sami ne učestvuju u hemijskoj ili biološkoj reakciji (npr. filter, aktivni uglj i dr.).

## **Kontrola u procesu**

Vidjeti Inprocesna kontrola.

## **Proces proizvodnje**

Sve operacije za izradu *API* od prijema materijala preko procesiranja i pakovanja *API*.

## **Kvalifikacija**

Aktivnost dokazivanja i dokumentovanja da su oprema i pomoćni sistemi ispravno instalirani, tačno rade i stvarno daju očekivane rezultate. Kvalifikacija je dio validacije, ali pojedinačni koraci kvalifikacije sami ne čine proces validacije.

## **Obezbjeđenje kvaliteta (QA)**

Skup organizacionih aktivnosti u cilju obezbjeđivanja da su svi *API* zahtijevanog kvaliteta propisanog za njihovu namjenu i da se sistemi kvaliteta održavaju.

## **Kontrola kvaliteta (QC)**

Provjeravanje ili testiranje ispunjenja zahtjeva iz specifikacija.

## **Jedinica(e) kvaliteta**

Organizaciona jedinica nezavisna od proizvodnje koja ima odgovornost i za obezbjeđenje kvaliteta i za kontrolu kvaliteta. Ova služba može da ima odvojene QA i QC jedinice ili jednu jedinstvenu grupu, u zavisnosti od veličine i strukture organizacije.

## **Karantin**

Status materijala koji je izolovan fizički ili na neki drugi efikasan način u očekivanju odluke o odobravanju ili odbijanju.

## **Sirovina**

Opšti termin koji se koristi za polazne materijale, reagense i rastvarače namijenjene za upotrebu u proizvodnji međuproizvoda ili *API*.

## **Primarni referentni standard**

Supstanca za koju je opsežnim analitičkim testiranjem dokazano da je autentičan materijal visokog nivoa čistoće. Ovaj standard može biti: (1) dobijen iz zvanično priznatog izvora, ili (2) dobijen nezavisnom sintezom, ili (3) dobijen iz postojećeg proizvodnog materijala visoke čistoće, ili (4) dobijen daljim prečišćavanjem postojećeg proizvodnog materijala.

## **Sekundarni referentni standard**

Supstanca ustanovljenog kvaliteta i čistoće, što je pokazano poređenjem sa primarnim referentnim standardom, korišćena kao referentni standard za rutinske laboratorijske analize.

### **Prerada (*Reprocessing*)**

Uvođenje međuproizvoda ili *API*, uključujući i one koji nijesu u skladu sa standardima ili specifikacijama, ponovo u proces i ponavljanje kristalizacije ili druge odgovarajuće hemijske ili fizičke operacije (npr. destilacija, filtracija, hromatografija, mljevenje), koje su dio uspostavljenog proizvodnog procesa. Nastavak procesnih koraka poslije kontrole u procesu kojom je pokazano da proces nije završen smatra se dijelom normalnog procesa, a ne obradom.

### **Datum ponovnog testiranja**

Datum kada je potrebno ponovo ispitati materijal kako bi se provjerilo da je još uvek pogodan za upotrebu.

### **Dorada (*Reworking*)**

Podvrgavanje međuproizvoda ili *API*, koji ne zadovoljava standarde ili specifikacije, jednom ili više procesnih koraka koji se razlikuju od uspostavljenog proizvodnog procesa, da bi se postigao prihvatljiv kvalitet međuproizvoda ili *API* (npr. rekristalizacija sa drugim rastvaračem).

### **Potpis**

Vidjeti potpisano.

### **Potpisano (potpis)**

Zapis lica koje je obavilo određenu aktivnost ili pregled. Taj zapis može da bude u formi inicijala, punog svojeručnog potpisa, lični pečat, ili autentičan i bezbjedan elektronski potpis.

### **Rastvarač**

Neorganska ili organska tečnost koja se koristi za pripremu rastvora ili suspenzija u proizvodnji međuproizvoda ili *API*.

### **Specifikacija**

Lista testova, referenci na analitičke procedure, sa odgovarajućim kriterijumima prihvatljivosti u formi numeričkih vrijednosti, raspona vrijednosti ili drugih kriterijuma za opisane testove. Ona uspostavlja set kriterijuma sa kojima materijal treba da bude usklađen kako bi se smatrao prihvatljivim za svoju namjenu. "Usaglašen sa specifikacijom" znači da je materijal nakon testiranja prema navedenim analitičkim procedurama zadovoljio navedene kriterijume prihvatljivosti.

### **Validacija**

Dokumentovan postupak koji daje visok stepen sigurnosti da će određeni proces, metoda ili sistem dosljedno davati rezultat koji je u skladu sa prethodno utvrđenim kriterijumima prihvatljivosti.



## **Validacioni protokol**

Pisani plan u kome se navodi kako će se sprovesti validacija i u kome su definisani kriterijumi prihvatljivosti. Na primjer, protokol za proces proizvodnje identifikuje procesnu opremu, kritične parametre procesa/operativne opsege, karakteristike proizvoda, uzorkovanje, podatke testirana, broj validacionih serija i prihvatljive rezultate testova.

## **Očekivani prinos**

Količina materijala ili procenat teorijskog prinosa, očekivanog za bilo koju odgovarajuću fazu proizvodnje, zasnovano na prethodno dobijenim podacima na laboratorijskom, pilot ili nivou proizvodnje.

## **Teorijski prinos**

Količina koja bi trebala da se proizvede u odgovarajućoj fazi proizvodnje, a na osnovu količine materijala koji će se iskoristiti, bez gubitaka ili grešaka u toku same proizvodnje.