

**REGULI DE BUNĂ PRACTICĂ DE FABRICAȚIE  
A MEDICAMENTELOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

## ***DOMENIU DE APLICARE***

Prezentele Reguli de Bună Practică de Fabricație a Medicamentelor în Republica Moldova (în continuare –RBPFM) stabilesc cerințele către fabricarea și controlul calității produselor medicamentoase pentru uz uman.

RBPFM se aplică de către întreprinderile farmaceutice industriale, inclusiv laboratoarele de microproducție la fabricarea produselor medicamentoase și stabilesc cerințe unice către fabricarea și controlul calității, totodată se descriu cerințe speciale către condițiile de producție ale formelor medicamentoase (anexele 1-16).

## **NOȚIUNI GENERALE**

Termenii utilizați în acest document au semnificația precizată de definițiile de mai jos, deși, în alt context ei pot avea semnificații diferite.

1. **Agenți biologici (biological agent):** microorganisme, inclusiv cele obținute prin inginerie genetică, culturi celulare și endoparaziți, patogene sau nepatogene.
2. **Ambalare (packaging):** toate operațiile, incluzând umplerea, divizarea și etichetarea, pe care le suportă un produs vrac pentru a deveni un produs finit.

Notă: Umplerea sterilă nu trebuie privită ca parte a ambalării, produsul vrac fiind umplut în recipiente primare, dar nu în ambalaj final.

3. **Bancă de celule (cell bank).**

*Sistem de bancă de celule:* este un sistem prin care loturi succesive dintr-un produs sunt fabricate prin cultivare în celule derivate din aceeași bancă de celule „mamă”. Pentru obținerea unei bănci de celule „de lucru” se folosește un număr de flacoane cu celule din banca de celule „mamă”. Sistemul de bancă de celule este validat pentru un nivel de trecere sau ca număr de dublări de populație superior celui obținut în timpul producției curente.

*Banca de celule „mamă”:* O cultură de celule (caracterizată complet) distribuită în flacoane în cursul unei singure operații, prelucrată astfel încât să se asigure omogenitatea și păstrată în condiții care să garanteze stabilitatea. De obicei, băncile de celule „mamă” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.

*Banca de celule „de lucru”:* O cultură de celule obținută din banca de celule „mamă” și destinată pregătirii producției de culturi de celule. De obicei, băncile de celule „de lucru” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.

4. **Bilanț comparativ (reconciliation):** compararea cantităților de produse sau materiale obținute sau utilizate practic cu cantitățile teoretice, luând în considerare variațiile normale.
5. **Biogenerator (biogenerator):** un sistem închis, cum ar fi un fermentator, în care se introduc agenți biologici împreună cu alte materiale pentru a permite multiplicarea sau producerea de alte substanțe, prin reacție cu alte materiale. Biogeneratoarele sunt în general echipate cu sisteme de reglare, control, conectare, adăugare și îndepărtare de materiale.
6. **Butelie (cylinder):** recipient destinat păstrării gazelor sub presiune ridicată.
7. **Calibrare (calibration):** ansamblu de operații care stabilește, în condiții specifice, relația dintre valorile indicate de către un aparat sau un sistem de măsură sau valorile date printr-o măsurare materială și valorile corespunzătoare cunoscute ale unui standard de referință.
8. **Calificare (qualification):** operație prin care se demonstrează că un echipament funcționează corect și conduce în mod real la rezultatele așteptate. Conceptul de validare este uneori extins pentru a cuprinde și conceptul de calificare.
9. **Carantină (quarantine):** statutul materiilor prime, materialelor de ambalare, produselor

intermediare, vrac sau finite, separate fizic sau prin alte mijloace eficiente, în așteptarea unei decizii asupra eliberării sau respingerii lor.

10. **Contaminare încrucișată (cross contamination):** contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau un alt produs.
11. **Controlul calității (quality control)**  
Vezi Capitolul I.
12. **Control interfazic (in-process control):** controlul efectuat în cursul fabricației unui produs medicamentos în vederea supravegherii și, dacă este necesar, a modificării procesului, pentru a se asigura că produsul este conform specificațiilor sale. Controlul mediului înconjurător sau echipamentului poate fi considerat de asemenea un element al controlului interfazic.
13. **Cultură de cellule (cell culture):** rezultă din creșterea „in vitro” a celulelor izolate din organisme pluricelulare.
14. **Dispozitiv de umplere simultană (manifold):** echipament sau aparat proiectat pentru a permite umplerea simultană de la aceeași sursă a unuia sau mai multor recipiente de gaz.
15. **Dosar de autorizare (înregistrare) (registration dossier):** set de documente și materiale cu structură prestabilită, prezentat spre aprobare împreună cu cererea de înregistrare pentru produsul medicamentos și aprobat în procesul înregistrării.
16. **Fabricant (manufacturer):** posesorul unei autorizații de fabricație (vezi Partea I. Capitolul I, pct. 2) (de producție industrială) a medicamentelor.

*Notă:* Întreprinderea ce înfăptuește măcar una dintre etapele procesului tehnologic, se va considera fabricant de produse medicamentoase.

17. **Fabricație (manufacture):** toate operațiile privind cumpărarea de materiale și produse, producerea, controlul calității, eliberarea, depozitarea, distribuția produselor medicamentoase, precum și controalele corespunzătoare efectuate de fabricant.
18. **Formulă de fabricație (Regulament tehnologic), instrucțiuni tehnologice și instrucțiuni pentru ambalare (manufacturing formula, processing and packing instructions):** documente care specifică materiile prime și materialele auxiliare folosite și etapele de fabricație, inclusiv ambalarea.

*Nota 1:* Regulamentul tehnologic este un document ce definește aspectele tehnologice ale fabricării produselor medicamentoase în serie, stabilește metodele de producere, normativele tehnologice, mijloacele, condițiile și ordinea desfășurării procesului tehnologic și asigură obținerea produsului medicamentos cu indici de calitate care corespund cerințelor Specificațiilor de control al calității elaborate de fabricant.

*Nota 2:* Acest termen este utilizat numai în domeniul producerii de preparate medicamentoase.

19. **Gaze lichefiabile (liquefiable gases):** gazele care, la temperatura și presiunea de umplere din butelie, rămân în stare lichidă.
20. **Infecțare (infection):** contaminare cu agenți biologici externi, care sunt capabili să răspândească o infecție.

21. **Izolare (containment):** acțiunea de izolare a unui agent biologic sau a altei entități într-un spațiu bine stabilit.
- Izolare primară:* sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul de lucru învecinat. Aceasta presupune folosirea unor recipiente închise sau camere biologice sigure împreună cu proceduri de operare sigure.
- Izolare secundară:* Sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul extern sau în alte zone de lucru. Aceasta presupune folosirea unor încăperi cu sisteme speciale de circulare a aerului, existența de sas-uri și/ sau sterilizatoare pentru ieșirea materialelor și proceduri de operare sigure. Adesea acest sistem poate contribui la creșterea eficienței izolării primare.
22. **Înregistrări (Dosarul seriei) (record):** document ce reflectă desfășurarea fabricației seriei de produs, inclusiv avizul pentru realizare și toți factorii de calitate pentru produsul medicamentos fabricat.
23. **Limită de acțiune:** criteriu stabilit care, dacă este depășit, necesită acțiuni de urmărire și corectare imediate.
24. **Limită de alertă:** criteriu stabilit care alertează în ceea ce privește potențiala deviere de la condițiile normale, care nu necesită acțiuni corective, dar care necesită investigații de urmărire.
25. **Lot de sămânță (seed lot).**
- Sistem de lot de sămânță (seed lot system):* Constituie un sistem conform căruia o succesiune de loturi de produs derivă din același lot de sămânță „mamă”, aflat la un anumit nivel de trecere. În producția curentă, lotul de sămânță „de lucru” se prepară din lotul de sămânță „mamă”. Produsul finit este provenit din lotul de sămânță „de lucru” și nu se află la un nivel de trecere mai mare decât vaccinul care, în studiile clinice, s-a dovedit satisfăcător din punct de vedere al eficacității și al siguranței. Trecerile și originea lotului de sămânță „mamă” și al lotului de sămânță „de lucru” trebuie întotdeauna înregistrate.
- Lot de sămânță „mamă” (master seed lot):* O cultură de microorganisme distribuită dintr-un singur vrac în flacoane în cadrul unei singure operațiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea, stabilitatea și să se prevină contaminarea. Lotul de sămânță „mamă” în formă lichidă este păstrat de obicei la temperaturi de -70°C sau mai scăzute. Lotul de sămânță „mamă” liofilizat se păstrează la temperatura cunoscută care îi asigură stabilitatea.
- Lot de sămânță „de lucru” (working seed lot):* o cultură de microorganisme obținută din lotul de sămânță „mamă” destinată utilizării directe în producție. Loturile de sămânță „de lucru” sunt repartizate în flacoane și păstrate în condiții identice cu loturile de sămânță „mamă”.
26. **Material de ambalare (packaging material):** Orice material utilizat în ambalarea unui produs medicamentos, excluzând ambalajul exterior destinat transportului sau expediției. Materialele de ambalare sunt primare și secundare după cum sunt sau nu în contact direct cu produsul medicamentos.
27. **Materie primă (starting material):** orice substanță utilizată în fabricația unui produs medicamentos, excluzând materialele de ambalare.

28. **Materie primă vegetală (crude plant, vegetable drug):** plantă medicinală proaspătă sau uscată sau părți din aceasta.
29. **Număr de serie sau lot (batch number or lot number):** combinație caracteristică de cifre și/ sau litere care identifică în mod specific o serie.
30. **Organism exotic (exotic organism):** un agent biologic generator al unei boli inexistente într-o țară sau zonă geografică sau al unei boli pentru care s-au inițiat măsuri profilactice sau un program de eradicare într-o anumită țară sau zonă geografică.
31. **Persoană autorizată (authorised person):** este persoana desemnată de către conducerea întreprinderii cu împuterniciri și responsabilități bine definite.
32. **Persoană calificată (qualified person - QP):** persoană definită în cadrul unității de producere, a lua decizia de eliberare a seriei de produs.
33. **Persoană competentă (competent people):** persoana desemnată în cadrul unității de producere, ce posedă abilități și cunoștințe de specialitate în tehnologia farmaceutică, controlul calității și în RBPFM.
34. **Plantă medicinală (medicinal plant):** plantă întreagă sau părți ale acesteia care sunt utilizate în scopuri farmaceutice.
35. **Procedură (procedure):** descrierea operațiilor care trebuie efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care trebuie aplicate și care sunt direct sau indirect legate de fabricația produselor medicamentoase.
36. **Proces tehnologic (production):** operațiile ce includ recepția și prelucrarea materiilor prime, ambalarea și obținerea produsului finit.
37. **Produs finit (finished product):** produs medicamentos care a trecut prin toate etapele de producție incluzând ambalarea în recipientul final.
38. **Produs intermediar (intermediate product):** material parțial prelucrat care trebuie să treacă prin alte etape de fabricație înainte de a deveni un produs vrac.
39. **Produs medicamentos (medicinal product):** orice substanță sau combinație de substanțe utilizate pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om. Orice substanță sau combinație de substanțe care pot fi administrate la om în vederea stabilirii unui diagnostic medical sau pentru tratamentul, ameliorarea sau modificarea funcțiilor fiziologice la om sunt de asemenea considerate produse medicamentoase.
40. **Produse medicamentoase de origine vegetală (herbal medicinal product):** produse medicamentoase care conțin ca substanțe active material exclusiv vegetal și/ sau preparate vegetale.
41. **Produs radiofarmaceutic (radiopharmaceutical):** orice produs medicamentos care, atunci când este gata pentru utilizare, conține unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi), incluși pentru un scop medical.
42. **Produs vrac (bulk product):** orice produs care a trecut prin toate etapele de fabricație cu excepția ambalării finale.
43. **Recipient cryogenic (cryogenic vessel):** un recipient destinat să conțină gaz lichefiat la

temperatură extrem de scăzută.

44. **Recuperare (recovery):** introducerea, într-o altă serie, la un stadiu definit al fabricației, a unei serii precedente, în totalitate sau în parte, de calitatea cerută.
45. **Reprelucrare (reprocessing):** reprocesarea totală sau parțială a unei serii de produs, de o calitate necorespunzătoare de la o anumită etapă de producție, prin una sau mai multe operații suplimentare, astfel încât calitatea sa să devină corespunzătoare.
46. **Returnare (return):** înapoierea la producător sau distribuitor a unui produs medicamentos, care poate prezenta sau nu un defect de calitate.
47. **Sas (air-lock):** incintă prevăzută cu două sau mai multe uși, și care este interpusă între două sau mai multe încăperi (de exemplu de diferite clase de curățenie), pentru a controla fluxul de aer între acele încăperi unde trebuie să se intre.

Un sas poate fi proiectat și utilizat, fie pentru personal, fie pentru produse.

48. **Serie sau lot (batch or lot):** cantitate definită dintr-o materie primă, material de ambalare sau produs prelucrat într-un singur proces sau serie de procese, astfel încât să poată fi considerată omogenă.

*Notă:* Pentru realizarea anumitor etape de fabricație, poate fi necesară divizarea unei serii într-un număr de subserii, care ulterior sunt reunite, pentru a forma o serie finală omogenă. În cazul unui flux de fabricație continuu, seria trebuie să corespundă unei fracțiuni definite, caracterizată prin omogenitatea ei scontată.

Pentru controlul produsului finit, o serie dintr-un produs medicamentos cuprinde toate unitățile dintr-o formă farmaceutică care sunt făcute din aceeași masă inițială de material care a trecut printr-o singură serie de operații de fabricație sau o singură operație de sterilizare sau în cazul unui proces continuu de fabricație, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată.

49. **Sistem (system):** termenul este utilizat în sensul de model reglementat de activități și tehnici care interacționează și care sunt unite pentru a forma un întreg organizat.
50. **Sistem computerizat (computerized system):** un sistem care include introducerea de date, prelucrarea electronică și furnizarea informației destinată a fi utilizată fie pentru raportare, fie pentru control automat.
51. **Specificație (specification):** document, în care sunt descrise cerințele de calitate înaintate către materiale și produse, utilizate sau recepționate în timpul producției și care stau la bază în determinarea calității produselor medicamentoase.
52. **Sterilitate (sterility):** absența organismelor vii. Condițiile testelor de sterilitate sunt prevăzute în Farmacopeea europeană sau în alte Farmacopei de circulație internațională.
53. **Umplere cu mediu (media fill):** metodă de evaluare a unui proces aseptice utilizând un mediu de creștere microbiană. (Umplerile cu mediu sunt sinonime cu umplerile de produs simulate, umplerile cu bulion, etc.).
54. **Validare (validation):** operație prin care se demonstrează că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem conduce în mod real la rezultatele prestabilite, în concordanță cu principiile RBPFM. (vezi Calificare).

55. **Zonă controlată (controlled area):** incintă construită și utilizată astfel încât să controleze introducerea contaminanților potențiali (poate fi adecvată o alimentare cu aer din clasă D), și consecințele unei eliberări accidentale a unor organisme vii. Nivelul controlului exercitat trebuie să reflecte natura organismului utilizat în proces. O condiție minimă este ca o astfel de incintă să fie menținută la o subpresiune față de cea a mediului înconjurător extern și să permită o îndepărtare eficientă a cantităților mici de contaminanți purtați de aer.
56. **Zonă curată (clean area):** incintă cu control definit al mediului înconjurător sub aspectul numărului de particule, al contaminării microbiene, construită și utilizată astfel încât să reducă introducerea, generarea sau reținerea contaminanților.
- Notă:* Gradele diferite de control al mediului înconjurător sunt definite în Anexa 1, privind fabricația produselor medicamentoase sterile.
57. **Zonă curată/ izolată (clean contained area):** incintă construită și utilizată astfel încât să îndeplinească, în același timp, condițiile de zonă curată și izolată.
58. **Zonă izolată (contained area):** incintă construită și echipată cu sistem de tratare și filtrare a aerului care asigură respectarea cerințelor stipulate în Partea II, anexa 1, articolul 2 și utilizată astfel încât să prevină impactul asupra mediului înconjurător prin contaminarea cu agenți biologici din interiorul zonelor de fabricație.

## **PARTEA I. CAPITOLE**

### **Capitolul I. MANAGEMENTUL CALITĂȚII**

#### **1. Principiu.**

(1) Posesorul unei autorizații de fabricație (Partea I, Capitolul I, pct. 2) trebuie să fabrice produse medicamentoase care să corespundă scopului pentru care au fost concepute, să fie în conformitate în Certificatul de înregistrare a medicamentului conform Legii cu privire la activitatea farmaceutică nr. 1456-XII din 25 mai 1993 (în continuare Certificat de înregistrare), și să nu expună pacienții nici unui risc datorat deficiențelor privind siguranța, calitatea și eficacitatea acestora. Realizarea acestui obiectiv al calității angajează responsabilitatea conducerii și necesită participarea și implicarea personalului din toate departamentele și de la toate nivelurile unității de producție, cât și a furnizorilor și distribuitorilor.

(2) Pentru a atinge acest obiectiv, unitatea de producere trebuie să posede un sistem de Asigurare a calității (AC) bine conceput, corect pus în practică, care include conceptul referitor la RBPFM și Controlul calității (CC).

(3) Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă și trebuie condus eficient. Toate părțile sistemului de AC trebuie să aibă personal competent, localuri, echipamente și facilități corespunzătoare și suficiente. Posesorul de Certificat de înregistrare și persoana (nele) calificată(e) au și alte responsabilități legale.

(4) Conceptele referitoare la AC, RBPFM și CC se intercondiționează. Ele sunt descrise în vederea înțelegerii relațiilor lor reciproce și a importanței lor fundamentale în fabricația și controlul produselor medicamentoase.

#### **2. Autorizația de fabricație.**

(1) Autoritatea competentă abilitată de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (în continuare autoritate competentă) ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că fabricația medicamentelor pe teritoriul Republicii Moldova se efectuează numai de către deținătorii unei autorizații de fabricație; această autorizație este necesară chiar dacă formele medicamentoase industriale fabricate sunt destinate exclusiv exportului.

(2) Autorizația prevăzută în alin. (1) este necesară atât pentru fabricația parțială cât și totală și pentru diferite procese de divizare, ambalare sau schimbare a formei de prezentare.

(3) Pentru obținerea autorizației de fabricație, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele cerințe cumulative:

a) să specifice medicamentele și formele farmaceutice care sunt fabricate și de asemenea locul unde ele sunt fabricate și/sau controlate;

b) să aibă la dispoziție, pentru fabricația medicamentelor prevăzute la alin. (3) lit.a) spații adecvate și suficiente, echipament tehnic și posibilități de control în acord cu cerințele RBPFM în ceea ce privește atât fabricarea și controlul cât și depozitarea medicamentelor;

c) pentru testări speciale, controlul calității medicamentului poate fi realizat pe bază de contract încheiat între unitatea de producție și unitatea de control, în afara locului de producție, în unități de control autorizate/recunoscute de Ministerul Sănătății Republicii Moldova;

d) să aibă la dispoziție serviciile cel puțin ale unei persoane calificate în sensul prevederilor din Capitolul II, pct. 8, alin. (2).

(4) Autoritatea competentă emite autorizația de fabricație, care este valabilă 3 ani, numai după ce s-a asigurat de acuratețea informațiilor furnizate conform prevederilor alin. (3), printr-o inspecție efectuată de inspectorii săi.

(5) Pentru a se asigura că cerințele prevăzute în alin. (3) sunt respectate, autorizația poate fi condiționată de îndeplinirea anumitor obligații impuse, fie când este acordată autorizația, fie la o data ulterioară.

(6) Autorizația se eliberează numai pentru spațiile, medicamentele și formele farmaceutice specificate în cerere.

(7) Deținătorul unei autorizații de fabricație este obligat cel puțin:

a) să aibă la dispoziție serviciile unui personal care să corespundă cerințelor legale existente în Republica Moldova atât în ceea ce privește fabricația cât și controlul;

b) să elimine medicamentele autorizate numai în acord cu legislația din Republica Moldova;

c) să anunțe în prealabil Autoritatea competentă despre orice schimbări dorește să facă în datele furnizate conform alin. (3); în orice situație, Autoritatea competentă va fi imediat informată dacă persoana calificată prevăzută în Capitolul II, pct. 8, alin. (2) este înlocuită neașteptat;

d) să permită inspectorilor organelor abilitate accesul în orice moment în unitățile sale;

e) să permită persoanei calificate prevăzute în Capitolul II, pct. 8, alin. (2) să își exercite sarcinile sale, de exemplu prin punerea la dispoziția sa a mijloacelor necesare.

### **3. Asigurarea Calității.**

(1) Asigurarea calității este un concept larg care înglobează tot ceea ce poate influența calitatea unui produs și constă dintr-un ansamblu de măsuri care urmăresc obținerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au fost concepute. Asigurarea calității cuprinde RBPFM și alți factori care concură scopului acestor Reguli.

(2) Sistemul de Asigurare a calității corespunzător fabricației produselor medicamentoase trebuie să asigure următoarele:

- a) Conceperea și producerea produselor medicamentoase în conformitate cu cerințele RBPFM și ale Regulilor de bună practică de laborator;
- b) Descrierea clară a operațiilor de producție și control și respectarea RBPFM;
- c) Definirea clară a responsabilităților manageriale;
- d) Existența unor reglementări corecte privind fabricarea, aprovizionarea și utilizarea materiilor prime și materialelor de ambalare;
- e) Efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor interfazice și a tuturor validărilor;
- f) Fabricarea și controlarea produselor finite în conformitate cu procedurile stabilite;
- g) Interdicția distribuirii produselor medicamentoase înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producție a fost fabricată și controlată conform cerințelor Certificatului de înregistrare și conform oricăror alte reglementări referitoare la producția, controlul și eliberarea produselor medicamentoase;
- h) Luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea și manipularea ulterioară a produselor medicamentoase să se realizeze în condiții care asigură menținerea calității acestora pe perioada de valabilitate;
- i) Existența unei proceduri de autoinspecție și/ sau audit de calitate care evaluează în mod regulat aplicarea și eficacitatea sistemului de Asigurare a calității.

### **4. Regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor (RBPFM).**

(1) Regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor, ca parte a sistemului de Asigurarea calității, garantează că produsele sunt fabricate și controlate în mod consecvent după standarde de calitate adecvate utilizării lor și cerute prin Certificatul de înregistrare sau specificația produsului.

(2) RBPFM se aplică atât producției, cât și CC și au în vedere:

- a) Definirea clară a procesului de fabricație și revizuirea lui sistematică în acord cu experiența dobândită, astfel încât să fie asigurată fabricarea în mod consecvent a produselor medicamentoase de calitate cerută și în conformitate cu specificațiile lor;
- b) Validarea etapelor critice ale procesului de fabricație și a schimbărilor semnificative ale acestuia;
- c) Asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea RBPFM și anume:

- personal calificat și instruit în mod corespunzător;
- local și spațiu adecvate;
- echipamente, și întreținere corespunzătoare;
- materiale, recipiente și etichete corespunzătoare;
- proceduri și instrucțiuni aprobate;
- depozitare și transport corespunzătoare.

d) Redactarea clară și fără ambiguități a instrucțiunilor și procedurilor, aplicabile în mod specific facilităților respective;

e) Instruirea operatorilor pentru respectarea corectă a procedurilor;

f) Înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricație, evidențiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a formulei și procedurii, astfel încât produsul obținut să corespundă calitativ și cantitativ specificațiilor; abaterile semnificative trebuie înregistrate și analizate în detaliu;

g) Documentele de fabricație și de distribuție trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate și să fie exprimate într-o formă clară și accesibilă;

h) Distribuția produselor medicamentoase în condiții care să nu prejudicieze calitatea acestora;

i) Existența unui sistem eficient de retragere, în caz de necesitate, a oricărei serii de produs;

j) Examinarea reclamațiilor asupra produselor medicamentoase comercializate, investigarea cauzelor defectelor de calitate și luarea măsurilor corespunzătoare, atât în ceea ce privește produsul necorespunzător reclamat, cât și pentru prevenirea repetării deficienței.

## **5. Controlul Calității.**

(1) Controlul calității este acea parte din RBPFM care se ocupă de prelevarea probelor, specificații și controlul de laborator și de procedurile de organizare, documentare și eliberare. Acestea garantează că au fost efectuate testele necesare și relevante și că materiile prime, materialele de ambalare și produsele finite nu sunt eliberate spre utilizare, vânzare sau furnizare până când calitatea lor nu a fost declarată ca fiind corespunzătoare.

(2) Cerințele fundamentale pentru Controlul calității (CC) sunt:

a) Existența facilităților adecvate, a unui personal instruit și a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, controlul și testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și, unde este cazul, pentru supravegherea condițiilor de mediu, conform RBPFM;

b) Prelevarea de către personalul departamentului CC, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite;

c) Validarea metodelor de control;

d) Înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a procedurilor de prelevare, control și testare; obligativitatea înregistrării și investigării amănunțite a deviațiilor produse;

e) Respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative înscrise în Certificatul de înregistrare; materiile prime și produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect ambalate și etichetate;

f) Înregistrările rezultatelor controlului calității materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie făcute în raport cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului finit necesită o revedere și o evaluare a documentelor de fabricație, cât și o estimare a deviațiilor față de procedurile stabilite;

g) Interdicția distribuirii seriilor din produsul medicamentos fără ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu Certificatul de înregistrare;

h) Obligatorietatea păstrării de contraprobe, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele medicamentoase finite care să permită un control ulterior, dacă este necesar; contraprobele din produsul finit se păstrează în ambalajul final, cu excepția ambalajelor deosebit de mari.

## **Capitolul II. PERSONALUL**

### **6. Principiu.**

Stabilirea și menținerea unui sistem satisfăcător de Asigurare a calității și fabricația corectă a produselor medicamentoase se bazează pe încadrarea adecvată cu personal. În unitatea de producție trebuie să existe personal cu calificare corespunzătoare pentru a îndeplini toate sarcinile care sunt în responsabilitatea fabricantului. Responsabilitățile individuale trebuie să fie clar cuprinse în fișa postului, care este parte integrantă a contractului de muncă (și trebuie să fie însușite de fiecare persoană). Tot personalul trebuie să-și însușească principiile RBPFM specifice locului de muncă și să beneficieze atât de o instruire inițială, cât și de o instruire continuă, care să cuprindă și regulile de igienă corespunzătoare în raport cu activitatea efectuată.

### **7. Generalități.**

(1) Fabricantul trebuie să dispună de personal în număr suficient, cu calificarea și experiența practică necesare. Trebuie stabilite responsabilități individuale care să fie limitate astfel încât să nu fie influențată negativ calitatea.

(2) Pentru fiecare unitate de producție trebuie să fie stabilită organigrama. Membrii personalului din posturile cheie trebuie să aibă îndatoriri specifice, detaliate, înscrise în fișa postului și autoritatea necesară pentru a-și putea exercita responsabilitățile. Îndatoririle acestora pot fi delegate unor înlocuitori desemnați, cu un nivel de calificare capabil să asigure îndeplinirea prezentelor RBPFM.

Nu trebuie să existe lipsuri sau suprapuneri nejustificate în responsabilitățile personalului care se ocupă cu aplicarea RBPFM.

### **8. Personal Cheie.**

(1) Șeful(șefii) Producției, șeful Controlului Calității și Persoana Calificată trebuie să fie ocupate de personal cu normă întreagă. Șefii Producției și Controlului calității trebuie să fie

independenți unul de celălalt. În unitățile mari mai poate fi necesar să se delege anumite funcții citate la Capitolul II, pct.8., alin. (4), (5) și (6).

(2) Persoana calificată trebuie să îndeplinească următoarele condiții de calificare:

a) Să dețină o diplomă, certificat sau altă dovadă de calificare oficială dobândită la terminarea unor studii universitare, ori a unui curs recunoscut ca echivalent de către Republica Moldova, pe o perioadă de cel puțin 4 ani de studii teoretice și practice în una din următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie și tehnologie farmaceutică, biologie.

b) Prin excepție de la diviziunea a), durata minimă a cursurilor universitare poate fi 3 ani și jumătate acolo unde cursul este urmat de o perioadă de formare teoretică și practică de cel puțin un an și incluzând o perioadă de practică într-o farmacie de circuit deschis de cel puțin 6 luni, coroborate cu un examen de nivel universitar.

c) Dacă două cursuri universitare sau două cursuri recunoscute de Republica Moldova ca fiind echivalente coexistă în Republica Moldova și dacă unul dintre acestea extinde pe mai mult de 4 ani iar celălalt peste 3 ani, cursul de 3 ani finalizat cu o diplomă, certificat sau alte dovezi de calificare oficiale dobândite la terminarea unui curs universitar sau a unui curs echivalent recunoscut se consideră că îndeplinește condiția de durată prevăzută de diviziunea b), în condițiile în care diplomele, certificatele sau alte dovezi de calificare oficiale dobândite la completarea ambelor cursuri sunt recunoscute ca și cursuri echivalente de către Republica Moldova.

d) Cursul trebuie să includă studii teoretice și practice în cel puțin următoarele domenii de bază:

- fizică experimentală;
- chimie generală și anorganică;
- chimie organică;
- chimie analitică;
- chimie farmaceutică;
- chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor;
- biochimie generală și aplicată (medicală);
- fiziologie;
- microbiologie;
- farmacologie;
- tehnologie farmaceutică;
- toxicologie;
- farmacognozie (studiul compoziției și al efectelor substanțelor active naturale de origine vegetală și animală).

Studiile în aceste domenii trebuie să fie echilibrate și să permită persoanei în cauză să îndeplinească obligațiile specificate la alin. (3).

e) În ceea ce privește anumite diplome, certificate sau alte dovezi de calificare oficială prevăzute la alin. a), care nu îndeplinesc criteriile prevăzute la alin. a) – d), autoritatea competentă se asigură că persoana în cauză produce dovezi de cunoștințe adecvate ale subiectelor în discuție.

f) Persoana calificată trebuie să aibă experiență practică de cel puțin 2 ani, în una sau mai multe unități autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități de analiză calitativă a medicamentelor și analiză cantitativă substanțelor active, precum și alte teste și verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor.

g) Durata experienței practice poate fi redusă cu un an dacă studiile durează cel puțin 5 ani, și cu un an și jumătate dacă studiile universitare durează cel puțin 6 ani.

(3) Sarcinile Persoanei(persoanelor) Calificate așa cum sunt descrise în alin. (2), pct.8, pot fi rezumate după cum urmează:

a) pentru produse medicamentoase fabricate în Republicii Moldova, o Persoană Calificată trebuie să asigure că fiecare serie a fost produsă și testată/controlată în acord cu RBPFM și Certificatul de înregistrare;

b) Pentru produse medicamentoase fabricate în afara Republicii Moldova, Comunității Europene, o Persoană Calificată trebuie să se asigure că fiecare serie importată a fost supusă, în țara importatoare, unei testări complete conform specificației produsului;

c) O Persoană Calificată trebuie să certifice într-un registru sau document echivalent, pe măsură ce operațiile sunt efectuate și înainte de orice eliberare, că fiecare serie de produs este fabricată în acord cu Certificatul de înregistrare și RBPFM.

Persoanele responsabile cu aceste sarcini trebuie să îndeplinească cerințele de calificare prevăzute de alin. (2), pct.8, trebuie să fie permanent și continuu la dispoziția deținătorului Autorizației de Fabricație pentru a-și îndeplini responsabilitățile.

Responsabilitățile sale pot fi delegate, dar numai unei alte Persoane Calificate.

(4) Șeful Producției are, în general, următoarele responsabilități:

a) să garanteze că produsele sunt fabricate și depozitate în concordanță cu documentația adecvată în vederea obținerii calității cerute;

b) să aprobe instrucțiunile cu privire la operațiile de producție și să garanteze stricta lor aplicare;

c) să garanteze că înregistrările referitoare la producție sunt evaluate și semnate de o persoană autorizată, înainte ca ele să fie trimise la CC;

d) să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și echipamentelor;

e) să garanteze că sunt efectuate validări corespunzătoare;

f) să garanteze că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

(5) Șeful Controlului calității are, în general, următoarele responsabilități:

- a) să aprobe sau să respingă, dacă este cazul, materiile prime, materiale de ambalare, produsele intermediare, vrac și finite;
- b) să evalueze înregistrările seriei;
- c) să garanteze că toate testările necesare au fost efectuate;
- d) să aprobe specificațiile, instrucțiunile de prelevare a probelor, metodele de testare și alte proceduri ale Controlului calității;
- e) să aprobe și să verifice orice testare efectuată pe bază de contract;
- f) să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și a echipamentului;
- g) să garanteze că sunt efectuate validările corespunzătoare;
- h) să garanteze că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

Alte îndatoriri privind Controlul calității sunt rezumate în Capitolul VI.

(6) Șefii Producției și ai Controlului calității au unele responsabilități comune referitoare la calitate. Acestea pot include următoarele:

- a) autorizarea procedurilor scrise și altor documente, incluzând modificările;
- b) supravegherea și controlul mediului înconjurător al fabricației;
- c) igiena unității de producție;
- d) validare de proces;
- e) instruire;
- f) aprobarea și supravegherea furnizorilor de materiale;
- g) aprobarea și supravegherea fabricanților care lucrează sub contract;
- h) alegerea și verificarea condițiilor de depozitare a materialelor și a produselor;
- i) arhivarea înregistrărilor;
- j) verificarea concordanței cu cerințele RBPFM;
- k) inspecția, investigarea și prelevarea probelor în vederea verificării factorilor care pot influența calitatea produsului.

## **9. Instruirea.**

(1) Fabricantul trebuie să asigure instruirea întregului personal care își desfășoară activitatea în zonele de producție sau în laboratoarele de control (incluzând personalul tehnic, de întreținere și de curățenie) și al oricărui alt personal care prin activitatea sa ar putea influența calitatea produselor.

(2) Personalul nou angajat, pe lângă instruirea de bază teoretică și practică, privind RBPFM, trebuie să fie instruit adecvat în privința îndatoririlor care îi revin. De asemenea, instruirea trebuie să fie continuă și eficacitatea ei practică trebuie să fie evaluată periodic. Programele de instruire trebuie să fie disponibile, aprobate de șeful Producției sau de șeful Controlului calității, după cum este cazul. Înregistrările instruirilor trebuie să fie păstrate.

(3) Personalul care lucrează în zonele cu risc de contaminare de exemplu zonele curate sau zonele unde sunt manipulate materiale puternic active toxice, cu potențial infectant sau sensibilizant, trebuie să beneficieze de o instruire specifică.

(4) Vizitatorii sau personalul neinstruit nu trebuie să intre în zonele de Producție și de Control al calității; dacă acest lucru nu poate fi evitat, aceștia trebuie să fie informați, în prealabil, despre igiena personală, îmbrăcămintea de protecție necesară și să fie îndeaproape supravegheați.

(5) Conceptul de AC și toate măsurile capabile să îmbunătățească înțelegerea și implementarea sa trebuie să fie integral discutate în timpul instruirilor.

## **10. Igiena Personalului.**

(1) Trebuie să fie stabilite programe detaliate de igienă și acestea trebuie să fie adaptate diferitelor cerințe ale unității de producție. Ele trebuie să includă proceduri referitoare la starea de sănătate, practici de igienă și de îmbrăcăminte a personalului. Aceste proceduri trebuie să fie înțelese și urmate în mod strict de către fiecare persoană ale cărei îndatoriri sunt legate de zonele de producție și de control. Programele de igienă trebuie să fie promovate de către conducerea unității de producție și discutate pe larg în timpul instruirilor.

(2) Este obligatorie examinarea medicală a personalului la angajare. Fabricantul are responsabilitatea de a avea instrucțiuni clare, care să garanteze că angajații vor aduce la cunoștință conducerii problemele de sănătate care pot afecta calitatea produselor. După prima examinare medicală trebuie efectuate examinări ulterioare ori de câte ori este necesar în vederea protejării producției și sănătății personalului.

(3) Trebuie luate toate măsurile practice posibile care să asigure că în fabricarea produselor medicamentoase nu este angajată nici o persoană afectată de o boala infecțioasă sau având leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului.

(4) Orice persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcăminte corespunzătoare operațiilor care se efectuează (vezi Partea II, anexa 1, pct. 7, alin. (7) – (10).

(5) Sunt interzise: mîncatul, băutul, mestecatul, fumatul sau depozitarea de alimente, băutură, țigări, medicație personală în zonele de producție sau de depozitare. În general, trebuie să fie interzisă orice practică neigienică în interiorul zonelor de fabricație sau în orice altă zonă unde produsul poate fi afectat.

(6) Trebuie evitat contactul direct între mâinile operatorilor și produsul expus cît și cu orice parte a echipamentului care vine în contact direct cu produsul.

(7) Personalul trebuie instruit să folosească instalațiile sanitare pentru spălarea mîinilor.

(8) Orice cerințe specifice referitoare la fabricarea unor grupe speciale de produs, de exemplu preparatele sterile, sunt descrise în PARTEA II ANEXE.

## **Capitolul III. LOCALURI ȘI ECHIPAMENTE**

### **11. Principiu.**

Localurile și echipamentele trebuie să fie situate, proiectate, construite, adaptate și întreținute astfel încât să corespundă operațiilor pentru care sunt realizate. Așezarea și proiectarea lor trebuie să reducă la minim riscurile de erori și să permită o curățare și o întreținere eficientă în scopul evitării contaminării încrucișate, a depunerii de praf sau murdărie și, în general, orice efect nedorit asupra calității produselor.

### **12. Localuri.**

#### **(1) Generalități.**

a) Localurile trebuie să fie riguros întreținute asigurându-se ca operațiile de întreținere și reparare să nu prezinte nici un risc pentru calitatea produselor. Localurile trebuie să fie curățate și, unde este cazul, dezinfectate conform unor proceduri scrise, detaliate.

b) Iluminatul, temperatura, umiditatea și ventilația trebuie să fie corespunzătoare astfel încât să nu aibă efecte nedorite, directe sau indirecte, fie în timpul fabricației și depozitării produselor medicamentoase, fie asupra bunei funcționări a echipamentului.

c) Localurile trebuie să fie proiectate și dotate astfel încât să asigure protecție maximă împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale.

d) Trebuie luate măsuri pentru a controla intrarea persoanelor neautorizate. Zonele de producție, de depozitare și de Control al calității nu trebuie să fie utilizate ca locuri de trecere pentru personalul care nu lucrează acolo.

#### **(2) Zonă de producție.**

a) Pentru a reduce la minim riscul unor accidente medicale grave datorate contaminării încrucișate, fabricația anumitor produse medicamentoase speciale conținând materiale puternic sensibilizante (de exemplu penicilinele) sau preparate biologice (de exemplu medicamentele obținute din microorganisme vii) trebuie să se efectueze în localuri autonome, cu destinație specială. Producerea altor produse medicamentoase cum ar fi: anumite antibiotice, anumiți hormoni, anumite citostatice, anumite medicamente puternic active sau produse nemedicamentoase nu trebuie să se efectueze în aceleași facilități. Pentru aceste produse, în cazuri excepționale, principiul activității în campanie în aceleași facilități poate să fie acceptat cu condiția să fie luate precauții deosebite și realizate validările necesare. Fabricarea substanțelor chimice periculoase, cum ar fi pesticidele și ierbicidele, nu trebuie să fie permisă în localurile unde se fabrică produse medicamentoase.

b) Localurile trebuie să fie amplasate logic, corespunzător ordinii de efectuare a operațiilor de producție și cerințelor nivelurilor de curățenie.

c) Spațiile destinate fabricației și depozitării în timpul producției trebuie să permită amplasarea în ordine și în mod logic a echipamentelor și a materialelor, astfel încât să se reducă la minimum riscurile de confuzie între diferite produse medicamentoase sau constituenții lor, să se evite contaminarea încrucișată și să se reducă la minim riscul omiterii sau erorii în derularea tuturor etapelor de fabricație sau de control.

d) Când materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare sau produsele vrac sunt în contact direct cu mediul înconjurător, suprafețele interioare (pereți,

plafoane și pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături și nu trebuie să elibereze particule; ele trebuie să permită o curățare ușoară și eficientă și, unde este necesară, dezinfecția.

e) Conductele, instalațiile de iluminat, de ventilație și alte instalații trebuie să fie proiectate și situate astfel încât să se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curățat. Ele trebuie să permită, pe cât posibil, întreținerea lor din afara zonei de fabricație.

f) Canalele de evacuare trebuie să fie prevăzute cu sifoane anti-retur. Canalele deschise trebuie să fie evitate, pe cât posibil, dar, dacă se justifică, trebuie să fie puțin adânci pentru a permite curățarea și dezinfecția.

g) Zonele de producție trebuie să fie eficient ventilate, cu instalații de control a aerului (incluzând: temperatura și, unde este necesar, umiditatea și filtrarea) adecvate atât produselor manipulate, operațiilor efectuate în interior cât și mediului exterior.

h) Cântărirea materiilor prime trebuie să se efectueze de obicei într-o cameră de cântărire separată, destinată acestui scop.

i) În cazurile când se eliberează praf (cum ar fi: prelevare de probe, cântărire, amestecare și operații de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate măsuri speciale pentru evitarea contaminării încrucișate și ușurarea curățeniei.

j) Localurile pentru ambalarea produselor medicamentoase trebuie să fie special proiectate și realizate astfel încât să se evite confuziile și contaminarea încrucișată.

k) Zonele de producție trebuie să fie bine iluminate, în mod deosebit atunci când se efectuează controale vizuale pe flux.

l) Controalele interfazice pot să se efectueze în zonele de producție, cu condiția să nu comporte nici un risc pentru producție.

### (3) Zone de depozitare.

a) Zonele de depozitare trebuie să fie de capacitate adecvată pentru a permite păstrarea în ordine a diferitelor categorii de materiale și produse: materii prime și materiale de ambalare, produse intermediare, vrac și finite, produse în carantină, eliberate, respinse, returnate sau retrase.

b) Zonele de depozitare trebuie să fie concepute sau adaptate astfel încât să se asigure condiții bune de păstrare. În mod deosebit, ele trebuie să fie curate și uscate și cu o temperatură menținută în limite acceptate. Când sunt necesare condiții speciale de păstrare (de exemplu temperatură, umiditate), acestea trebuie să fie asigurate, controlate și verificate.

c) Zonele de recepție și de expediere trebuie să asigure protecția materialelor și produselor față de factorii climatericii (intemperii). Zonele de recepție trebuie să fie proiectate și dotate corespunzător pentru a permite, dacă este necesar, curățirea recipientelor de materiale înaintea depozitării lor.

d) În situația în care carantina este asigurată prin depozitare în zone separate, ele trebuie să fie clar marcate și în aceste zone nu este admis decât personal autorizat. Oricare alt sistem, care înlocuiește carantina fizică, trebuie să ofere o siguranță echivalentă.

e) În mod normal, prelevarea probelor de materii prime trebuie să se efectueze într-o zonă separată. Dacă prelevarea probelor este efectuată în zona de depozitare, această operație

trebuie să se facă astfel încât să se evite contaminarea sau contaminarea încrucișată.

f) Trebuie să se asigure zone separate pentru depozitarea produselor sau materialelor respinse, retrase sau returnate.

g) Materialele și produsele puternic active trebuie să fie depozitate în zone sigure.

h) Materialele de ambalare imprimate sunt considerate elemente critice pentru conformitatea produselor medicamentoase și trebuie să fie depozitate în condiții de maximă securitate.

(4) Zone de Control al calității.

a) În mod normal, laboratoarele de control trebuie să fie separate de zonele de producție. Aceasta are o importanță deosebită pentru laboratoarele de control al produselor biologice, microbiologice și radioizotopilor, care de asemenea, trebuie să fie separate unele de altele.

b) Laboratoarele de control trebuie să fie proiectate conform operațiilor ce se vor desfășura în ele. Ele trebuie să fie suficient de spațioase pentru a se evita confuziile și contaminarea încrucișată. Trebuie să fie prevăzute cu un spațiu de depozitare corespunzător pentru contraprobe și înregistrări.

c) Pot fi necesare camere separate pentru a proteja aparatele sensibile la vibrații, interferențe electrice, umiditate, etc.

d) Se impun cerințe speciale în laboratoarele în care se lucrează cu substanțe cu proprietăți deosebite, ca de exemplu probe biologice sau radioactive.

(5) Zone anexe.

a) Camerele de odihnă trebuie să fie separate de celelalte zone.

b) Vestiarele și grupurile sanitare trebuie să fie ușor accesibile și adecvate numărului de persoane. Grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de producție sau zonele de depozitare.

c) Atelierele de întreținere trebuie să fie izolate, pe cât posibil, de zonele de producție. Păstrarea în zonele de producție de piese detașate și unelte este admisă numai în camere sau dulapuri destinate acestui scop.

d) Vivariul trebuie să fie izolat de celelalte zone, prevăzut cu intrare separată pentru animale și o instalație individuală de tratare a aerului.

### **13. Echipamente.**

(1) Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat, instalat și întreținut în funcție de destinație.

(2) Operațiile de reparare și de întreținere nu trebuie să prezinte risc pentru calitatea produselor.

(3) Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat astfel încât să permită o curățire ușoară și completă. Acesta trebuie să fie curățat conform unor proceduri scrise, detaliate și care trebuie păstrate într-un loc uscat și curat.

- (4) Echipamentul de spălat și de curățat trebuie să fie ales și folosit astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare.
- (5) Echipamentul trebuie astfel instalat încât să se evite orice risc de eroare sau contaminare.
- (6) Echipamentul de producție nu trebuie să prezinte nici un risc pentru produse. Suprafețele de contact ale echipamentului de producție cu produsele, nu trebuie să reacționeze cu acestea, nici să le absoarbă, nici să elibereze impurități într-o asemenea măsură încât să afecteze calitatea produselor.
- (7) Echipamentul de înregistrare trebuie să fie etalonat cu o anumită periodicitate utilizând metodele corespunzătoare. Rezultatele etalonărilor trebuie să fie păstrate.
- (8) Echipamentele de măsurare și control, inclusiv balanțele utilizate în procesul de producție la verificarea condițiilor de producere, depozitarea materialelor și produselor și în laboratoarele de control a calității produselor, apei, materiei prime trebuie să fie adecvate, legalizate, verificate, metrologic în modul stabilit conform cerințelor prescrise.
- (9) Conductele și robinetele fixe trebuie să fie clar etichetate indicându-se conținutul lor și, unde este cazul, sensul de curgere.
- (10) Conductele de apă distilată și deionizată și, unde este necesar, alte conducte de apă trebuie să fie dezinfectate conform unor proceduri scrise care menționează limitele de admisibilitate ale contaminării microbiene și măsurile care trebuie luate.
- (11) Echipamentul defect trebuie să fie îndepărtat, dacă este posibil, din zonele de producție și de control sau cel puțin să fie clar etichetat ca defect.

## **Capitolul IV. DOCUMENTAȚIA**

### **14. Principiu.**

Documentația corectă constituie o parte esențială a sistemului de Asigurare a calității. Aceasta trebuie să fie scrisă clar pentru a evita erorile inerente comunicărilor verbale și trebuie să permită refacerea istoricului seriei. Specificațiile, formulele de fabricație și instrucțiunile, procedurile și înregistrările trebuie să nu conțină erori și să fie disponibile în scris. Documentele trebuie să fie scrise citeț.

### **15. Generalități.**

(1) *Specificațiile (specification)* descriu în detaliu cerințele pe care trebuie să le îndeplinească produsele medicamentoase sau materialele utilizate sau obținute în timpul fabricației. Ele servesc ca bază pentru evaluarea calității.

(2) *Formulele de fabricație, instrucțiunile de prelucrare și de ambalare (manufacturing formulae, processing and packaging instructions)* indică toate materiile prime și materialele de ambalare utilizate și descriu toate operațiile de fabricație și de ambalare.

(3) *Procedurile (procedure)* prevăd indicațiile necesare pentru realizarea diferitelor operații ca: curățarea, îmbrăcarea, controlul mediului înconjurător, prelevarea și testarea probelor, utilizarea echipamentului, etc.

(4) *Înregistrările* trebuie să refacă istoricul fiecărei serii de produs, incluzând și distribuția acesteia, precum și toate celelalte circumstanțe relevante care influențează calitatea produsului finit.

(5) Documentele trebuie să fie concepute, pregătite, revizuite și distribuite cu grijă; trebuie să corespundă părților relevante din dosarele de autorizare de fabricație și de punere pe piață.

(6) Documentele trebuie să fie aprobate, semnate și datate de persoane competente și autorizate.

(7) Documentele trebuie să fie clar exprimate (titlul, natura și obiectul lor), ordonat prezentate și să fie ușor de verificat. Documentele reproduse trebuie să fie clare și ușor de citit. Sistemul de reproducere a documentelor de lucru, pornind de la documente originale, nu trebuie să permită introducerea de erori.

(8) Documentele trebuie să fie revizuite cu regularitate și actualizate. După introducerea unui document revizuit, nu trebuie să mai fie posibilă utilizarea versiunilor anterioare.

(9) Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuși, când un document necesită intrări de date, acestea pot fi scrise de mână, dar clar, citeț și de neșters. Spațiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

(10) Orice corectură adusă unui document trebuie să fie semnată și datată, corectura permițând citirea informației originale. Dacă este cazul, trebuie să fie înregistrat motivul corecturii.

(11) *Înregistrările* trebuie să fie efectuate sau completate în momentul în care fiecare acțiune a fost realizată în așa fel încât, toate operațiile semnificative privind fabricația produselor medicamentoase să poată fi reconstituite. Ele trebuie să fie păstrate cel puțin un an după data de expirare a produsului finit.

(12) Datele pot fi înregistrate cu ajutorul sistemelor electronice de prelucrare a datelor, prin fotografiere sau prin alte mijloace credibile; în aceste cazuri, procedurile detaliate de funcționare ale sistemului trebuie să fie disponibile și exactitatea înregistrărilor să fie verificată. Dacă documentele sunt prelucrate prin sisteme electronice de procesare a datelor numai persoane autorizate pot introduce sau modifica datele în computer și modificările sau anulările trebuie să fie înregistrate; accesul trebuie să fie protejat prin parolă sau alte mijloace și rezultatul introducerii datelor critice trebuie să fie verificat independent.

(13) Dosarele seriei, stocate electronic, trebuie să fie protejate împotriva oricărei pierderi sau alterări de date printr-un transfer pe suport magnetic, microfilm, hârtie sau oricare alt mijloc. În special este important ca datele să fie ușor disponibile pe perioada păstrării.

## **16. Documente cerute.**

(1) *Specificații.*

Specificațiile, aprobate și datate corespunzător trebuie să fie stabilite pentru materiile prime, materialele de ambalare și produsele finite; dacă este cazul, produsele intermediare și produsele vrac trebuie de asemenea să facă obiectul unor specificații.

(2) *Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare.*

a) Specificațiile pentru materiile prime și materialele de ambalare primară sau imprimare trebuie să conțină, în funcție de caz:

- Descrierea lor, trebuie să cuprindă:
  - \* Numele utilizat în unitatea de producție și numărul de cod intern de referință;
  - \* Referința, dacă este cazul, la o monografie din Farmacopee;
  - \* Numele furnizorului aprobat și, dacă este posibil, fabricantul original al produselor;
  - \* Mostră a materialelor de ambalare imprimate;
- Instrucțiunile de prelevare a probei și de control sau referire la procedurile corespondente;
- Caracteristicile calitative și cantitative cu limitele lor de admisibilitate;
- Condițiile de depozitare și precauții;
- Perioada maximă de depozitare înaintea recontrolului.

(3) Specificații pentru produse intermediare și vrac.

Specificațiile pentru produsele intermediare și produsele vrac trebuie să fie disponibile atunci când acestea sunt cumpărate sau livrate sau dacă datele care însoțesc aceste produse sunt folosite pentru evaluarea produsului finit. Aceste specificații trebuie, după caz, să fie comparabile cu cele ale materiilor prime sau ale produselor finite.

(4) Specificații pentru produse finite.

Specificațiile pentru produsele finite trebuie să conțină:

- a) numele utilizat în unitatea de producție și, dacă este cazul, numărul de cod de referință;
- b) formula sau referire la aceasta;
- c) descriere a formei farmaceutice și particularitățile de ambalare;
- d) instrucțiunile de prelevare a probei și de control sau referire la procedurile corespondente;
- e) caracteristicile calitative și cantitative cu limitele lor de admisibilitate;
- f) condițiile de depozitare și precauții speciale de manipulare, dacă este cazul;
- g) perioada de valabilitate.

### **17. Formulă de fabricație și Instrucțiuni de prelucrare.**

Pentru fiecare produs și pentru fiecare serie de fabricație trebuie să existe formula și instrucțiunile de fabricație autorizate. Aceste două documente sunt adesea reunite într-unul singur și includ date despre produs și instrucții tehnologice.

(1) Formula de fabricație trebuie să conțină:

- a) numele produsului cu codul de referință din specificația sa;
- b) descrierea formei farmaceutice, concentrația produsului și mărimea seriei;

c) lista tuturor materiilor prime care intră în fabricație, cu numele utilizat în unitatea de producție, codul unic de referință și cantitatea utilizată; se menționează orice substanță care poate să dispară în cursul fabricației;

d) evaluarea randamentului final teoretic, cu limitele admise, cât și, dacă este cazul, randamentele intermediare.

(2) Instrucțiunile de prelucrare trebuie să conțină:

a) locul unde trebuie să se efectueze fabricația și echipamentele principale;

b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru punerea în funcțiune a echipamentului critic (de exemplu pentru curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);

c) instrucțiuni detaliate pentru fiecare etapă de fabricație (de exemplu verificarea materialelor, pretratamentele, secvența de adăugare a materialelor, timpii de amestecare, temperaturile);

d) instrucțiunile pentru toate controalele interfazice cât și valorile limită;

e) cerințele referitoare la depozitarea produselor vrac cuprinzând informații asupra recipientului, etichetării și condițiilor specifice de depozitare, dacă este necesar;

f) orice precauție specifică de luat în considerare.

### **18. Instrucțiuni de ambalare.**

În cadrul întreprinderii urmează a fi redactate și aprobate Instrucțiuni de ambalare pentru fiecare produs cât și pentru fiecare tip și mărime de ambalaj. Acestea trebuie, în mod normal, să conțină o referință la următoarele:

a) numele produsului;

b) descrierea formei farmaceutice și, dacă este cazul, concentrația;

c) mărimea ambalajului exprimată în număr de unități, greutate sau volum de produs în recipientul final;

d) lista completă a tuturor materialelor de ambalare cerută la mărimea seriei standard cuprinzând cantitățile, mărimile și tipurile, cât și codul sau numărul de referință din specificația fiecărui material de ambalare;

e) dacă este cazul, un exemplar sau o reproducere a materialelor de ambalare imprimare relevante și modelele indicând locul unde se aplică numărul de serie și perioada de valabilitate a produselor;

f) luarea precauțiilor necesare, incluzând examinarea atentă a zonei și a echipamentului, în scopul de a stabili dacă linia este liberă înainte de începerea operațiilor de ambalare;

g) descrierea operațiilor de ambalare, cuprinzând toate operațiile secundare importante și echipamentul utilizat;

h) detalii asupra controalelor interfazice cu instrucțiuni de prelevare a probelor și limitele de admisibilitate.

### **19. Înregistrări de prelucrare a seriei.**

(1) Înregistrările de prelucrare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie prelucrată. Ele trebuie să se bazeze pe elementele corespunzătoare formulei de fabricație și instrucțiunilor de prelucrare aprobate. Elaborarea acestor înregistrări trebuie să se facă cu multă grijă, pentru a se evita orice eroare de transcriere. Înregistrările de prelucrare a seriei trebuie să poarte numărul seriei de fabricație.

(2) Înainte de începerea prelucrării, trebuie să existe verificări înregistrate din care să rezulte că echipamentele și zonele de lucru sunt lipsite de orice produs utilizat anterior, documente sau materiale care nu sunt necesare pentru procesul programat și că echipamentul este curat și corespunzător pentru utilizare.

(3) În timpul prelucrării, următoarele informații trebuie să fie înregistrate în timpul fiecărei acțiuni care a fost realizată și, după completare, dosarul trebuie să fie datat și semnat de către persoana responsabilă pentru operațiile de prelucrare:

a) numele produsului;

b) datele și orele de începere a fiecărei etape intermediare importante și de încheiere a producției;

c) numele persoanei responsabile pentru fiecare etapă de producție;

d) inițialele operatorilor etapelor critice ale producției și, dacă este cazul, ale persoanei care a verificat fiecare din aceste operații (de exemplu cântăririle);

e) numărul seriei, și/sau numărul buletinului de analiză și cantitățile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (este inclus numărul de serie și cantitatea oricărui material reprelucrat sau care a fost adăugat);

f) orice operație de prelucrare sau eveniment important și echipamentul principal utilizat;

g) înregistrarea controalelor interfazice și inițialele persoanelor care le-au efectuat, cât și rezultatele obținute;

h) cantitățile produsului obținut la diferite etape intermediare ale fabricației (randament);

i) note privind orice problemă specifică, chiar de detaliu și aprobare pentru orice modificare față de formula de fabricație și instrucțiunile de prelucrare.

Această informație este documentată paralel cu îndeplinirea operațiunilor corespunzătoare. Înregistrările sunt semnate de persoana responsabilă pentru petrecerea acestui proces tehnologic, adăugător se indică data.

### **20. Înregistrări de ambalare a seriei.**

(1) Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie sau parte

de serie ambalată și trebuie să se bazeze pe instrucțiunile de ambalare. Elaborarea înregistrărilor de ambalare a seriei trebuie făcută cu grijă pentru a se evita erorile de transcriere. Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să conțină numărul seriei și cantitatea de produs vrac pentru ambalat, cât și numărul seriei și cantitatea prevăzută de produs finit care trebuie obținută.

(2) Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie să existe verificări înregistrate din care să rezulte că echipamentele și zona de lucru sunt debarasate de orice produs ambalat anterior, de documente sau materiale străine operațiilor de ambalare programate și că echipamentul este curat și corespunzător pentru utilizare.

(3) Următoarele informații trebuie să fie notate în timpul fiecărei acțiuni care a fost realizată și, după completare, înregistrările de ambalare a seriei trebuie să fie datate și semnate de către persoana (persoanele) responsabilă (e) pentru operațiile de ambalare:

- a) numele produsului;
- b) data (datele) și orele operațiilor de ambalare;
- c) numele persoanei autorizate pentru efectuarea operației de ambalare;
- d) inițialele operatorilor diferitelor etape importante;
- e) înregistrările verificărilor asupra identificării și conformității cu instrucțiunile de ambalare, cuprinzând rezultatele controalelor interfazice;
- f) indicații asupra operațiilor de ambalare efectuate care să cuprindă referiri asupra echipamentului și a liniilor de ambalare utilizate;
- g) mostre de materiale de ambalare imprimate utilizate, cu modele de coduri de serie, date de valabilitate și orice altă inscripționare, oricând este posibil;
- h) semnalarea oricărei probleme specifice sau eveniment neobișnuit incluzând detalii pentru orice modificare aprobată a formulei de fabricație și a instrucțiunilor de prelucrare;
- i) cantitățile și numărul de referință sau marca de identificare a tuturor materialelor de ambalare imprimate, cât și a produselor vrac furnizate, utilizate, distruse sau returnate la stoc și cantitățile de produs obținut, cu randamentul.

Aceste date sunt documentate paralel cu îndeplinirea operațiunii corespunzătoare. Înregistrările referitor la ambalarea seriei de produs sunt semnate de persoana responsabilă pentru ambalare, adăugător se indică data.

## **21. Proceduri și înregistrări.**

### **(1) Recepția.**

Recepția fiecărei materii prime sau material de ambalare primară sau imprimat trebuie să facă obiectul unei proceduri scrise și fiecare livrare trebuie să fie înregistrată.

- a) Înregistrările de recepție trebuie să conțină:
  - numele materialului înscris pe bonul de livrare și pe recipiente;
  - numele dat materialului în unitatea de producție (dacă este diferit de cel prevăzut la punctul a) și/sau codul său;

- data recepției;
- numele furnizorului și dacă este posibil, numele fabricantului;
- numărul seriei de fabricație sau numărul de referință;
- cantitatea totală și numărul recipientelor primite;
- numărul seriei atribuit produsului după recepția sa;
- orice comentariu pertinent ( de exemplu starea recipientelor).

b) Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare și altor materiale trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

(2) Prelevarea probelor.

Trebuie să existe proceduri scrise de prelevare a probelor; ele trebuie să includă indicații asupra persoanei (lor) autorizată (e) să preleveze mostre, metodele și echipamentul utilizat, cantitățile de prelevat și orice precauție de luat în vederea evitării contaminării materialului sau a oricărei deteriorări a calității sale (Capitolul VI, pct. 37., alin. (3)).

(3) Testarea.

Trebuie să existe proceduri scrise identificate corespunzător pentru testarea materialelor și produselor la diferite etape de fabricație detaliindu-se metodele și echipamentul utilizat. Testele efectuate trebuie să fie înregistrate (Capitolul VI, pct. 38, alin. (3)).

**22. Alte documente.**

Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea și respingerea materialelor și produselor și pentru eliberarea produsului finit spre vânzare de către Persoana Calificată în acord cu reglementările naționale.

(1) Distribuirea fiecărei serii de produs finit trebuie să fie consemnată pentru a ușura retragerea seriei în caz de necesitate (vezi Capitolul VIII).

(2) Trebuie să existe proceduri scrise și, înregistrări asupra măsurilor luate și a rezultatelor obținute, dacă este cazul, pentru:

- a) validări;
- b) instalarea echipamentelor și calibrarea lor;
- c) întreținerea, curățirea și dezinfecția;
- d) problemele personalului care cuprind instruirea, echiparea și igiena;
- e) supravegherea mediului înconjurător;
- f) lupta contra paraziților;
- g) reclamații;

h) retrageri;

i) returnări.

(3) Trebuie să existe proceduri de utilizare clare identificate corespunzător, pentru cele mai importante echipamente de fabricație și testare.

(4) Echipamentele importante sau critice trebuie să fie însoțite de un caiet de evidență care să menționeze, după caz, toate validările, calibrările, operațiunile de întreținere, de curățire sau de reparare, cu datele și numele persoanelor care au efectuat aceste operații.

(5) Fiecare utilizare a echipamentelor importante sau critice și a spațiilor de fabricație trebuie să fie înregistrată cronologic, într-un caiet de evidență.

## **Capitolul V. PRODUCTIA**

### **23. Principiu.**

Operațiile de producție trebuie să urmeze proceduri clar definite; ele trebuie să fie conforme cu principiile RBPFM pentru a obține produse de calitate cerută și să fie în concordanță cu autorizațiile de fabricație și Certificatul de înregistrare.

### **24. Generalități.**

(1) Producția trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente.

(2) Orice manipulare a materialelor și produselor, cu ocazia recepției și carantinei, prelevării probelor, depozitării, etichetării, divizării, prelucrării, ambalării și distribuirii trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și, unde este necesar, înregistrată.

(3) Trebuie să se controleze dacă fiecare intrare de materiale este în conformitate cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curățate, unde este necesar, și etichetate cu datele prescrise.

(4) Deteriorarea recipientelor, precum și orice alte incidente care pot afecta calitatea unui material trebuie cercetate, înregistrate și raportate departamentului de Control al calității.

(5) Materialele recepționate și produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după primire sau prelucrare, pînă în momentul în care sunt eliberate pentru a fi utilizate sau distribuite.

(6) Produsele intermediare și vrac, achiziționate ca atare, trebuie tratate la primire ca și cum ar fi materii prime.

(7) Toate materialele și produsele trebuie depozitate în condițiile corespunzătoare, stabilite de fabricant, într-o manieră ordonată care să permită separarea seriilor și rotația stocurilor.

(8) În operațiile de producție, unde aceasta se justifică, trebuie să fie efectuate și controlate randamentele pentru a se asigura că nu este o abatere față de limitele acceptate.

(9) Produse diferite nu trebuie să fie fabricate simultan sau consecutiv în aceeași încăpere, în afara cazului în care nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucișată.

(10) În fiecare etapă a prelucrării, produsele și materialele trebuie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.

(11) Când se utilizează materiale și produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru a preveni generarea și răspândirea prafului. Această prevedere se aplică în mod deosebit la manipularea produselor puternic active sau sensibilizante.

(12) În orice etapă de prelucrare, toate materialele, recipientele cu produse vrac, părțile cele mai importante ale echipamentului și, unde este cazul, încăperile utilizate, trebuie să fie etichetate sau identificate prin orice mijloace în așa fel încât să fie indicat numele produsului prelucrat sau a materialului introdus în prelucrare, concentrația acestuia, (unde este necesar), și numărul seriei. De asemenea, unde este cazul, se va indica și etapa de producție.

(13) Etichetele aplicate pe recipiente, echipament sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguități și în forma agreată de unitatea de producție. În afara indicațiilor de pe etichete este adesea util să se folosească culori pentru a se specifica statutul produsului (de exemplu în carantină, acceptat, respins, curat, etc.).

(14) Trebuie controlat dacă conexiunile între conducte și alte aparate folosite pentru transportul anumitor produse dintr-o zonă în alta sunt bine efectuate.

(15) Trebuie evitată, pe cât posibil, orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri. În cazul unei deviații, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de Control al calității, dacă este cazul.

(16) Accesul în zonele de producție trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.

(17) În mod normal, trebuie să se evite producerea de produse nemedicamentoase în zonele și cu echipamentul destinat producției de produse medicamentoase.

## **25. Prevenirea contaminării încrucișate în producție.**

(1) Contaminarea unei materii prime sau a unui produs de către un alt material sau produs trebuie să fie evitată. Riscul contaminării încrucișate în mod accidental în zonele de producție are la origine producerea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor sau organismelor din materiale și produse în curs de fabricație, reziduurile provenite din echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Importanța acestui risc variază în funcție de tipul contaminantului și de produsul contaminat. Printre contaminanții cei mai periculoși se află materiale puternic sensibilizante, preparatele biologice conținând organisme vii, anumiți hormoni, citotoxice și alte materiale puternic active. Produsele, pentru care evitarea contaminării încrucișate este deosebit de importantă, sunt cele injectabile și cele administrate în doze mari și/sau timp îndelungat.

(2) Contaminarea încrucișată trebuie să fie evitată prin măsuri tehnice sau organizatorice corespunzătoare, cum ar fi:

a) producerea în zone separate (cerută pentru produse ca: peniciline, vaccinuri vii, preparate bacteriene vii și alte produse biologice) sau în campanie (separare în timp), urmată de o curățire corespunzătoare;

b) instalarea de sas-uri și sisteme de extracție a aerului;

c) minimizarea riscului de contaminare provocată de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat;

- d) purtarea echipamentului de protecție în zonele în care sunt fabricate produsele cu risc major de contaminare încrucișată;
- e) utilizarea unor proceduri de curățare și de decontaminare cu eficiență cunoscută, o curățare insuficientă a echipamentului fiind o sursă obișnuită de contaminare încrucișată;
- f) utilizarea de „sisteme închise” de producție;
- g) verificarea absenței reziduurilor și folosirea de etichete privind starea de curățenie pentru echipament.

(3) Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate precum și eficiența acestora trebuie să fie controlată periodic în conformitate cu procedurile stabilite.

## **26. Validare.**

(1) Studiile de validare trebuie să consolideze RBPFM și trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele și concluziile trebuie să fie înregistrate.

(2) În cazul adoptării unei noi formule de fabricație sau a unei noi metode de preparare, etapele trebuie să fie alese pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricație. Procesul definit folosind materiale și echipament specific trebuie să indice obținerea sistematică a unui produs de calitate cerută.

(3) Orice modificare importantă a procesului de fabricație, inclusiv modificarea echipamentului sau a materialelor, care poate afecta calitatea produsului și/ sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.

(4) Periodic, procedeele și procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

## **27. Materii prime.**

(1) Achiziționarea materiilor prime este o operație importantă și necesită personal care să dețină o experiență de cel puțin trei ani în acest domeniu și cunoștințe profesionale calificate referitoare la furnizori.

(2) Materiile prime nu vor fi achiziționate decât de la furnizorii aprobați și, unde este posibil, achiziționarea trebuie să se facă direct de la producător. Se recomandă ca fabricanții să discute cu furnizorii despre specificațiile de calitate stabilite pentru materiile prime. De asemenea, este util ca toate aspectele producției și controlului materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea și cerințele de ambalare, precum și procedurile de reclamație și retragere, să fie discutate cu fabricantul și furnizorul.

(3) La fiecare livrare, trebuie verificate recipientele pentru integritatea ambalării, a sigilării lor și corespondența între factura de livrare și eticheta furnizorului.

(4) Dacă livrarea de materii prime este constituită din serii diferite, acestea trebuie să fie tratate separat în ceea ce privește prelevarea probelor, testare și acceptare.

(5) Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (Partea I, Capitolul V, pct. 24, alin. (13). Etichetele trebuie să conțină cel puțin următoarele informații:

- a) numele utilizat în unitatea de producție pentru produs și, unde este cazul, codul intern de referință;
- b) numărul de serie atribuit la primire;
- c) unde este cazul, statutul conținutului (de exemplu: în carantină, în curs de testare, acceptat, respins);
- d) unde este cazul, data de expirare sau o dată după care se impune o nouă retestare.

În cazul utilizării sistemelor computerizate de depozitare, ansamblul informațiilor nu este necesar să apară în întregime pe etichetă.

(6) Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să garanteze identitatea conținutului fiecărui recipient de materie primă. Recipientele din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (Partea I, Capitolul VI, pct. 37, alin. (3)).

(7) În producție, pot fi utilizate numai materiile prime care au fost acceptate de CC și care sunt în perioada de valabilitate.

(8) Materiile prime pot fi divizate numai de persoane desemnate în acest scop și numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a garanta că materiile prime prevăzute sunt corect cântărite sau măsurate în recipiente curate și corect etichetate.

(9) Natura fiecărui material divizat, cât și greutatea sau volumul său, trebuie să fie verificat separat și această verificare înregistrată.

(10) Materialele distribuite pentru fiecare serie, trebuie să fie păstrate împreună și etichetate ca atare, în mod vizibil.

## **28. Operații de prelucrare. Produse intermediare și vrac.**

(1) Înaintea începerii oricărei operații de prelucrare trebuie să se asigure că zona de producție și echipamentul sunt curate; orice materie primă, produs, reziduu din prelucrarea anterioară sau document devenit inutil trebuie să fie eliminate.

(2) Produsele intermediare și produsele vrac trebuie să fie păstrate în condiții corespunzătoare.

(3) Procesele critice trebuie să fie validate (vezi pct. 26. Validare din prezentul capitol).

(4) Orice control interfazic necesar, precum și cele ale mediului înconjurător, trebuie efectuate și înregistrate.

(5) Orice deviație semnificativă de la randamentul scontat trebuie analizată și înregistrată.

## **29. Materiale de ambalare.**

(1) Ca și în cazul materiilor prime, trebuie să se acorde aceeași atenție achiziționării, manipulării și controlului materialelor de ambalare primară și materialelor imprimate.

(2) Trebuie să se acorde o atenție deosebită materialelor imprimate. Ele trebuie să fie depozitate în condiții de securitate corespunzătoare pentru a se împiedica orice acces neautorizat. Etichetele tăiate și celelalte materiale imprimate trebuie să fie depozitate și transportate în cutii

individuale închise pentru a se evita orice amestecare. Materialele de ambalare nu trebuie eliberate pentru utilizare decât de persoane autorizate, în conformitate cu o procedură documentată și aprobată.

(3) Fiecare livrare sau fiecare serie de materiale de ambalare primară sau materiale imprimate trebuie să primească un număr de referință particular sau să fie identificate printr-o altă modalitate.

(4) Materialele de ambalare primară sau materialele imprimate depășite sau inutilizabile, trebuie să fie distruse și această operație trebuie să fie înregistrată.

### **30. Operații de ambalare.**

(1) Când se stabilește un program pentru operațiile de ambalare trebuie acordată o atenție deosebită diminuării riscurilor contaminării încrucișate, amestecării sau substituirii. Produse diferite nu trebuie să fie ambalate în locuri apropiate unele de altele, în afară de cazurile în care există o separare fizică între ele.

(2) Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie verificat dacă zona de lucru, liniile de ambalare, mașinile de imprimat și orice alt echipament sunt curate și lipsite de orice produse, materiale sau documente utilizate anterior și devenite inutile. Curățirea liniei se va face conform unei proceduri de verificare corespunzătoare.

(3) Numele și numărul seriei fiecărui produs manipulat pentru ambalare trebuie indicate pe fiecare linie sau post de ambalare.

(4) Înainte de ambalare toate produsele și materialele de ambalare trebuie să fie controlate în ceea ce privește cantitatea, identitatea și concordanța cu instrucțiunile de ambalare.

(5) Recipientele pentru umplere trebuie curățate înainte de umplere; trebuie verificată absența oricărui contaminant, ca de exemplu fragmente de sticlă sau particule metalice.

(6) În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere și închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările și erorile de etichetare.

(7) Realizarea corectă a fiecărei operații de imprimare (ca de exemplu: numerele de cod, data expirării) efectuată separat sau în cursul ambalării trebuie verificată și înregistrată. Trebuie acordată o atenție deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.

(8) O atenție deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate și operațiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este de preferat să se folosească etichete din rolă pentru a se preveni amestecarea.

(9) Trebuie controlată funcționarea corectă a fiecărui cititor electronic de coduri, a numărătorului de etichete sau dispozitivelor similare.

(10) Datele imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie clare, să fie rezistente la ștergere sau decolorare.

(11) Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă cel puțin verificările la:

a) aspectul general al ambalajelor;

- b) dacă ambalajul este complet;
- c) utilizarea produselor și materialelor de ambalare corecte;
- d) exactitatea supraimprimării;
- e) funcționarea corectă a dispozitivelor de control pe linie.

Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se mai returnează seriei.

(12) Produsele care au constituit obiectul unor situații neobișnuite nu vor fi reintroduse în procesul de producție decât după obținerea unei autorizații eliberate ca urmare a unui control riguros și a unei anchete efectuate de către persoane autorizate; trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operații.

(13) Orice diferență semnificativă sau neobișnuită observată în urma randamentului între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate și numărul de unități de produse, trebuie să fie testată și eliberarea seriei se va efectua numai în cazul obținerii unui randament satisfăcător.

(14) La sfârșitul unei operații de ambalare, orice material de ambalare al seriei nefolosit și care poartă număr de serie trebuie distrus și operația de distrugere înregistrată. Returnarea la stoc a materialelor tipărite fără număr se efectuează conform unei proceduri detaliate.

### **31. Produse finite.**

(1) Produsele finite trebuie păstrate în carantină în condițiile stabilite de fabricant pînă la eliberarea definitivă a seriei.

(2) Evaluarea produselor finite și a documentației necesare pentru eliberarea produsului destinat comercializării sunt descrise în Capitolul VI (Controlul calității).

(3) După eliberare, produsele finite constituind stocul curent, trebuie să fie păstrate în condițiile stabilite de fabricant.

### **32. Produse respinse, recuperate și returnate.**

(1) Produsele și materialele respinse trebuie să fie clar marcate și stocate separat în zone special destinate. Ele trebuie să fie returnate furnizorilor sau, unde este cazul, reprelucrate sau distruse. Indiferent de măsurile care se vor lua, acestea trebuie aprobate și înregistrate de o persoană autorizată.

(2) Reprelucrarea produselor respinse se face numai în cazuri excepționale. Aceasta va fi permisă numai în situația în care calitatea produsului finit nu este afectată, specificațiile sunt respectate întocmai, iar operația este efectuată în conformitate cu proceduri definite și autorizate după evaluarea riscurilor posibile. Reprelucrarea se înregistrează.

(3) Recuperarea totală sau parțială a seriilor anterioare, prin încorporarea într-o serie a aceluiași produs într-o anumită etapă de fabricație cu respectarea conformității cerințelor de calitate, trebuie autorizată în prealabil de către departamentul Asigurare a Calității al întreprinderii.

(4) Departamentul de Control al calității trebuie să aibă în vedere necesitatea efectuării unor testări suplimentare asupra tuturor produselor finite care au fost reprelucrate sau în care a

fost încorporat un produs recuperat.

(5) Produsele returnate de pe piață și care au fost controlate de fabricant, trebuie distruse dacă nu prezintă calitatea satisfăcătoare, dincolo de orice îndoială; acestea pot fi luate în considerare pentru revînzare, reetichetare sau recuperare într-o serie ulterioară numai după ce au fost validate clar de CC conform unei proceduri scrise. În această validare trebuie luate în considerare natura produsului, condițiile speciale de depozitare, istoricul și timpul scurs de cînd a ieșit din unitatea de producție. Cînd apare cea mai mică îndoială în privința calității produsului, acesta nu poate fi luat în considerare ca potrivit pentru reeliberare sau refolosire deși poate fi posibilă o reprelucrare chimică a substanțelor active recuperate. Orice acțiune efectuată trebuie înregistrată.

## **Capitolul VI. CONTROLUL CALITĂȚII**

### **33. Principiu.**

Controlul calității se ocupă cu prelevarea probelor, redactarea specificațiilor și testare, precum și organizarea, documentația și procedurile de eliberare care garantează că testele necesare și relevante sunt efectuate și că materialele nu se eliberează pentru utilizare în fabricație, nici produsele nu sunt eliberate pentru vînzare sau distribuție pînă ce calitatea lor nu este verificată corespunzător. Controlul calității nu se limitează la activitățile de laborator; el trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independența CC în raport cu producția este un element fundamental pentru buna sa funcționare. (vezi, Capitolul I).

### **34. Generalități.**

(1) Fiecare posesor al unei autorizații de fabricație trebuie să aibă un departament (secție, servicii) de CC Acest departament/secție/secviciu, trebuie să fie independent de celelalte subdiviziuni și să fie condus de o persoană cu calificare și experiență corespunzătoare, care are la dispoziția sa unul sau mai multe laboratoare de control. Departamentul/secția/serviciu CC trebuie să dispună de mijloace suficiente pentru a garanta că toate cerințele sunt realizate efectiv și cu certitudine.

(2) Principalele atribuții ale responsabilului CC sunt prezentate în Capitolul II. Departamentul CC în ansamblul său are și alte atribuții cum ar fi stabilirea, validarea și implementarea tuturor procedurilor de Control al calității, păstrarea contraprobelor de materiale și produse, verificarea etichetării corecte a recipientelor cu materiale și produse, controlul stabilității produselor, participarea la investigarea reclamațiilor legate de calitatea produselor, etc. Toate aceste operații trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise și, dacă este cazul, înregistrate.

(3) Evaluarea produselor finite trebuie să ia în considerare ansamblul factorilor relevanți, incluzînd condițiile de producție, rezultatele controalelor interfazice, totalitatea documentelor de fabricație (inclusiv ambalarea), conformitatea cu specificațiile pentru produsul finit și ambalarea finală.

(4) Personalul departamentului de CC trebuie să aibă acces în zonele de producție pentru prelevarea probelor și efectuarea anchetelor necesare.

### **35. Buna practică de laborator de control al calității.**

(1) Localurile și echipamentele laboratoarelor de control trebuie să corespundă cerințelor generale și specifice pentru zonele de CC descrise în Capitolul III.

(2) Personalul, localurile și echipamentele din laboratoare trebuie să fie adaptate necesităților impuse de natura și varietatea operațiilor de fabricație. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Capitolul VII – „Contractul de fabricație și de control” pot fi acceptate în anumite situații particulare, dar aceasta trebuie exprimat în înregistrările CC.

### **36. Documentație.**

(1) Documentele utilizate în laboratoare trebuie să fie în conformitate cu principiile descrise în Capitolul IV. Documentele referitoare la CC și detaliile enumerate în continuare trebuie să fie la dispoziția acestui departament:

- a) specificații;
- b) proceduri de prelevare a probelor;
- c) proceduri de testare și înregistrări (incluzând documente de lucru utilizate în timpul testărilor lor și/sau caiete de laborator);
- d) rapoarte analitice și/ sau certificate;
- e) date cu privire la supravegherea mediului, atunci când acestea sunt necesare;
- f) înregistrările validărilor metodelor de testare, dacă este cazul;
- g) proceduri și înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor și întreținerea echipamentelor.

(2) Orice document al CC cu privire la o serie trebuie să fie păstrat un an după data de expirare a seriei și cel puțin 5 ani după certificarea la care se face referire în reglementările naționale.

(3) Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele controalelor mediului, etc.) în așa fel încât să fie posibil studiul evoluției lor în timp.

(4) În plus față de informația care face parte din înregistrarea seriei, trebuie să fie păstrate și alte date originale, precum sunt caietele de laborator și/sau înregistrările, care să poată fi găsite rapid.

### **37. Prelevare probe.**

(1) Prelevarea probelor trebuie să se efectueze în conformitate cu proceduri scrise și aprobate referitoare la:

- a) metoda de prelevare;
- b) echipamentul utilizat;
- c) cantitatea de probă prelevată;
- d) instrucțiuni cu privire la subdivizarea probelor dacă este necesară;
- e) tipul și natura recipientului de prelevare utilizat;
- f) identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;

- g) precauțiile specifice pentru prelevarea probelor de produse sterile sau periculoase;
- h) condițiile de depozitare;
- i) instrucțiunile de curățare și depozitare a echipamentului pentru prelevarea probelor.

(2) Contraprobele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru seria din care provin. Alte probe pot fi de asemenea prelevate pentru a supraveghea cele mai sensibile etape ale unui proces (de exemplu începutul și sfârșitul procesului de fabricație).

(3) Recipientele conținând probe prelevate trebuie să fie etichetate menționându-se conținutul, numărul seriei, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate acestea.

(4) Contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie să fie păstrate un an după data de expirare. Produsele finite trebuie să fie păstrate de obicei în ambalajul lor final și în condițiile recomandate. Probele de materii prime (cu excepția solvenților, gazelor și apei) trebuie să fie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului, dacă stabilitatea lor o permite. Această perioadă poate fi scurtată dacă din specificațiile procesului respectiv rezultă că acestea sunt mai puțin stabile. Contraprobele trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite cel puțin o retestare completă.

*Notă:* la necesitate termenul de valabilitate a mostrelor de materie primă nu trebuie să fie mai mic decât termenul de valabilitate a produsului finit corespunzător.

### **38. Control.**

(1) Metodele analitice trebuie validate. Toate operațiile de testare descrise în Dosarul de înregistrare trebuie să fie efectuate în concordanță cu metodele aprobate.

(2) Rezultatele obținute trebuie să fie înregistrate și verificate pentru a fi asigurată coerența lor. Toate calculele trebuie verificate cu atenție.

(3) Testele efectuate trebuie să fie înregistrate și înregistrările trebuie să includă cel puțin următoarele:

- a) numele produsului și, dacă este cazul, forma farmaceutică;
- b) numărul seriei și unde este cazul, numele fabricantului și/sau al furnizorului;
- c) datele despre specificațiile corespunzătoare și despre procedurile de testare;
- d) rezultatele testelor, incluzând observațiile și calculele, cât și referiri la orice documente de testare;
- e) date de testare;
- f) identitatea persoanelor care au efectuat testarea;
- g) identitatea persoanelor care au verificat testarea și calculele, dacă este cazul;
- h) decizia clară de acceptare sau respingere (sau orice altă decizie asupra statutului produsului) și semnătura datată a persoanei responsabile desemnate.

(4) Toate controalele interfazice, inclusiv cele realizate în zona de producție de către personalul de producție trebuie realizate după metode aprobate de departamentul de CC și

rezultatele trebuie să fie înregistrate.

(5) Trebuie acordată o atenție deosebită calității reactivilor, sticlăriei gradate și soluțiilor titrate, etaloanelor și mediilor de cultură. Prepararea lor trebuie făcută în concordanță cu proceduri scrise.

(6) Reactivii de laborator de folosință îndelungată trebuie să fie inscripționați cu data de preparare și semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivii instabili și mediile de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condițiile speciale de păstrare. În plus, pentru soluțiile titrate, trebuie indicat factorul și data stabilirii lui.

(7) Atunci când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanțe folosite pentru operațiile de testare (exemplu reactivi și substanțe de referință). Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare și conservare. În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea unei identificări și alte controale ale reactivilor la primire sau înainte de utilizarea lor.

(8) Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, dacă este cazul, ținute în carantină înainte de folosire. Ele trebuie să fie ținute și supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie identificate și să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii lor.

## **Capitolul VII. CONTRACTUL DE FABRICAȚIE ȘI DE CONTROL**

### **39. Principiu.**

Contractul privind fabricația și controlul produselor medicamentoase trebuie să fie corect întocmit, acceptat de ambele părți și verificat în scopul evitării oricăror formulări ambigue, pentru a preveni afectarea procesului de fabricație sau calitatea produselor fabricate. Contractul se întocmește în scris, între Furnizorul și Beneficiarul de Contract, în scopul stabilirii clare a obligațiilor fiecărei părți. Contractul trebuie să specifice clar modul în care Persoana Calificată care eliberează spre vânzare fiecare serie de produs își exercită responsabilitatea sa deplină.

### **40. Generalități.**

(1) Condițiile privind fabricația și controlul trebuie stabilite printr-un contract scris ce include toate specificațiile tehnice referitoare la aceste probleme.

(2) Toate prevederile contractului de fabricație și control, inclusiv toate propunerile de modificare a aspectelor tehnice și orice alte prevederi trebuie să fie în concordanță cu Certificatul de înregistrare a produsului medicamentos respectiv.

### **41. Furnizor de Contract.**

(1) Furnizorul de Contract evaluează competența Beneficiarului de Contract privind posibilitatea îndeplinirii în bune condiții a obligațiilor asumate de acesta în contract. Furnizorului îi revine de asemenea responsabilitatea de a se asigura prin contractul întocmit, că RBPFM vor fi respectate de către Beneficiarul de Contract.

(2) Furnizorul de Contract trebuie să pună la dispoziție Beneficiarului de Contract toate informațiile necesare îndeplinirii în bune condiții a clauzelor contractuale. Furnizorul de Contract trebuie să se asigure că Beneficiarul de Contract este pe deplin clarificat asupra tuturor problemelor privind produsul sau fabricația acestuia care pot reprezenta factori de risc pentru clădiri, echipament, personal, alte materiale și produse.

(3) Furnizorul de Contract trebuie să se asigure că produsele și materialele fabricate și livrate lui de către Beneficiarul de Contract sunt în conformitate cu specificațiile sau că au fost eliberate către o Persoană Calificată.

#### **42. Beneficiarul de Contract.**

(1) Beneficiarul de Contract trebuie să posede localuri și dotări adecvate, cunoștințe de specialitate suficiente, experiență și personal competent în activitatea ce urmează a fi desfășurată pentru îndeplinirea în bune condiții a cerințelor specificate de către Furnizor în contract.

(2) Beneficiarul de Contract trebuie să verifice că toate produsele sau materialele care îi sunt livrate corespund destinației lor.

(3) Beneficiarul de Contract nu poate încheia el însuși un subcontract cu o terță parte pentru activitatea care i-a fost lui încredințată prin contract, fără ca Furnizorul de Contract să efectueze în prealabil o evaluare și să-și dea acordul. Reglementările stabilite între Beneficiarul Contractului și terță parte trebuie să garanteze că informațiile privind fabricația și controlul sunt disponibile în aceeași manieră ca între primul Furnizor de Contract și Beneficiar de Contract.

(4) Beneficiarul de Contract trebuie să evite desfășurarea oricărei activități care ar putea afecta calitatea produselor fabricate și/ sau controlate pentru Furnizorul de Contract.

#### **43. Contractul.**

(1) Un contract întocmit între Furnizorul și Beneficiarul acestuia trebuie să precizeze responsabilitățile lor privind fabricația și controlul produsului. Aspectele tehnice ale contractului trebuie stabilite de către persoane competente posedând cunoștințe de specialitate în tehnologia farmaceutică, controlul calității și în RBPFM. Toate aranjamentele încheiate privind fabricația și controlul trebuie să fie în conformitate cu Certificatul de înregistrare și să aibă acordul ambelor părți.

(2) Contractul trebuie să precizeze modalitatea în care Persoana Calificată să elibereze seria pentru vânzare, să asigure că fiecare serie este fabricată și controlată în conformitate cu Certificatul de înregistrare.

(3) Contractul trebuie să precizeze în mod clar cine este responsabil pentru cumpărarea materialelor, controlul și eliberarea lor, de Producție, de Controlul calității, inclusiv controlul interfazic și cine are responsabilitatea prelevării probelor și controlului. În cazul contractului de control acesta trebuie să precizeze dacă Beneficiarul de Contract trebuie sau nu să preleveze probe la sediul fabricantului.

(4) Înregistrările fabricației, controlului și distribuției, cât și contraprobele se vor păstra sau vor fi puse la dispoziția Furnizorului de Contract. Orice înregistrări relevante pentru evaluarea calității produsului în eventualitatea unei reclamații sau suspectării unui defect trebuie să fie puse la dispoziția Furnizorului și precizate în procedurile de rezolvare a reclamației respectiv retragerii de pe piață ale Furnizorului de Contract.

(5) Contractul trebuie să includă o prevedere referitoare la dreptul Furnizorului de a vizita facilitățile Beneficiarului de contract.

(6) În cazul contractului de control, Beneficiarul de Contract trebuie să accepte inspecțiile autorităților competente.

## **Capitolul VIII. RECLAMAȚII ȘI RETRAGEREA PRODUSULUI**

### **44. Principiu.**

Orice reclamație sau altă informație referitoare la un produs medicamentos cu posibile defecte de fabricație trebuie să fie examinată cu atenție conform procedurilor scrise. Pentru a face față evenimentelor neprevăzute și în acord cu reglementările naționale, trebuie organizat un sistem prompt și eficient de retragere, dacă este necesar, a unor produse necorespunzătoare sau suspectate de a fi necorespunzătoare, în următoarele cazuri:

- a) produsul în condiții obișnuite a fost depistat ca necorespunzător;
- b) produsul este terapeutic ineficient;
- c) compoziția cantitativă și calitativă nu corespunde parametrilor indicați în Dosarul de autorizare (înregistrare);
- d) controlul produsului medicamentos și/sau a componentelor lui, controlul interfazic al procesului de fabricație nu a fost efectuat sau nu au fost respectate cerințele sau obligațiile, referitoare la condițiile de eliberare a certificatului de înregistrare a produselor medicamentoase;
- e) alte circumstanțe neprevăzute.

### **45. Reclamații.**

(1) Trebuie desemnată o persoană responsabilă pentru examinarea reclamațiilor și care să decidă măsurile ce se impun, împreună cu suficient personal care să o asiste. Dacă această persoană nu este Persoana Calificată, aceasta din urmă trebuie să fie ținută la curent cu orice reclamație, investigație sau retragere.

(2) Trebuie să se stabilească proceduri scrise, care descriu acțiunile ce trebuie întreprinse, inclusiv necesitatea de a considera o retragere în cazul unei reclamații privind un produs presupus cu defecte.

(3) Orice reclamație referitoare la un produs necorespunzător trebuie să fie înregistrată cu toate detaliile originale și investigată cu atenție deosebită. Persoana responsabilă pentru CC trebuie în mod normal să fie implicată în studiul unor astfel de probleme.

(4) Dacă este descoperită o deficiență de calitate sau există suspiciunea unei deficiențe de calitate la o serie de produs, trebuie luată în considerare necesitatea ca și alte serii din acel produs să fie verificate pentru a stabili dacă și acestea sunt afectate.

În mod deosebit trebuie să fie controlate seriile care conțin o parte recuperată a seriei necorespunzătoare.

(5) Toate deciziile și măsurile adoptate ca rezultat al unei reclamații trebuie înregistrate și menționate în înregistrările seriei.

(6) Înregistrările reclamațiilor trebuie să fie periodic reexamine pentru orice indicație cu privire la probleme specifice sau repetate care necesită atenție și care ar putea determina o retragere a produselor de pe piață.

(7) Fabricantul trebuie să informeze Agenția Medicamentului atunci când trece la acțiune

ca urmare a punerii în evidență a unei eventuale abateri în fabricație, degradării unui produs sau oricărei alte probleme serioase de calitate.

#### **46. Retrageri.**

(1) Trebuie desemnată o persoană responsabilă cu executarea și coordonarea retragerilor. Aceasta trebuie să dispună de personal suficient pentru soluționarea cu grad de urgență adecvată a tuturor aspectelor legate de retrageri. În mod normal această persoană responsabilă trebuie să fie independentă de serviciile comerciale. Dacă această persoană nu este o Persoană Calificată, aceasta din urmă trebuie să fie ținută la curent cu orice operație de retragere.

(2) Pentru organizarea unei retrageri trebuie să fie stabilite proceduri scrise care vor fi periodic verificate și actualizate, când este cazul.

(3) Operațiile de retragere trebuie să poată fi întreprinse rapid și în orice moment.

(4) Toate autoritățile competente din toate țările în care produsele ar fi putut fi distribuite trebuie să fie informate rapid dacă se intenționează o retragere a produselor sau sunt suspectate de existența unei deficiențe.

(5) Înregistrările distribuției trebuie puse rapid la dispoziția persoanei responsabile cu retragerile și trebuie să conțină informații suficiente asupra distribuitorilor și consumatorilor (adresă, nr. de telefon, în timpul sau în afara orelor de serviciu, numărul seriilor și cantitatea vândută) chiar atunci când este vorba de produse exportate sau de mostre medicale.

(6) Produsele retrase trebuie identificate și depozitate separat într-o zonă sigură în așteptarea deciziei privind soarta lor.

(7) Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată și trebuie pregătit un raport final care să includă un randament al cantităților de produse distribuite și recuperate.

(8) Eficiența dispozițiilor luate pentru efectuarea retragerilor trebuie evaluată periodic.

### **Capitolul IX. AUTOINSPECTIA**

#### **47. Principiu.**

Autoinspecțiile trebuie să fie conduse astfel încât să se verifice implementarea și concordanța cu principiile RBPFM și să propună măsurile corective necesare.

(1) Problemele privind personalul, localurile, echipamentul, documentația, producția, Controlul calității, distribuția produselor medicamentoase, reglementările privind soluționarea reclamațiilor, rechemările și respectiv sistemul de autoinspecție trebuie să fie examinate periodic pe baza unui program prestabilit astfel încât să poată fi verificată conformitatea lor cu principiile de Asigurare a calității.

(2) Autoinspecțiile trebuie să fie conduse într-un mod independent și riguros de către persoanele competente desemnate ale unității de producție. Se pot dovedi utile audituri independente efectuate de către experți externi.

(3) Toate autoinspecțiile trebuie să fie înregistrate. Rapoartele trebuie să conțină toate observațiile făcute în timpul inspecțiilor și, atunci când este cazul, propuneri privind măsurile corective. În același timp trebuie elaborate rapoarte conținând măsurile adoptate ulterior.

## PARTEA II. ANEXE

Anexa 1

### FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE STERILE

#### 1. Principiu.

Fabricația de produse sterile impune cerințe speciale în vederea minimizării riscurilor de contaminare microbiană, de contaminare cu particule și pirogene. Calitatea depinde în mare măsură de priceperea, instruirea și comportamentul personalului implicat. Asigurarea calității are o importanță deosebită și acest tip de fabricație trebuie să urmeze strict metode de fabricație și proceduri riguros stabilite și validate. Singura garanție a sterilității și a altor aspecte calitative ale medicamentelor nu trebuie să depindă numai de partea terminală a procesului de fabricație sau de testarea produselor finite.

Notă: Prezenta anexă nu conține metode detaliate pentru determinarea clasei de curățenie microbiologică și al numărului de particule din aer, de pe suprafețe, etc.

#### 2. Generalități.

(1) Fabricația produselor medicamentoase sterile trebuie să se efectueze în zone curate, accesul în aceste zone făcându-se prin sas-uri pentru personal și pentru echipament și materiale. Zonele curate trebuie să fie menținute la un standard de curățenie corespunzător și alimentate cu aer care este trecut prin filtre de eficiență corespunzătoare.

(2) Diferitele operații de pregătire a componentelor, de preparare a produsului și umplere trebuie să se efectueze în zone separate, în cadrul zonei curate.

Operațiile de fabricație se împart în două categorii:

a) în prima categorie sunt incluse acelea în care produsul este sterilizat în recipientul final;

b) în a doua categorie acelea care sunt efectuate aseptice în unele sau toate etapele.

(3) Zonele curate pentru fabricația produselor sterile sunt clasificate în concordanță cu cerințele caracteristice ale mediului înconjurător. Fiecare operație de fabricație cere o anumită clasă de curățenie a mediului înconjurător la nivel operațional în vederea reducerii la minimum a riscurilor de contaminare microbiană sau cu particule a produsului sau materialelor ce sunt manipulate.

În vederea îndeplinirii condițiilor în „stare de operare” aceste zone trebuie să fie astfel proiectate încât să atingă anumite nivele de curățenie a aerului specificate pentru „starea de repaus”.

Prin „*stare de repaus*” se înțelege situația în care instalația este completă cu echipamentul de producție pregătit și în stare de funcționare, dar fără prezența personalului de operare.

Prin „*stare de operare*” se înțelege situația în care instalațiile funcționează într-un mod de operare definit, cu numărul specific de personal în activitate.

(4) Pentru fabricația produselor sterile pot fi diferențiate în mod normal patru clase de curățenie:

*Clasa A:* Punct de lucru pentru operații cu înalt grad de risc, ca de exemplu zona de umplere, zona de aplicare a dopurilor, fiole și flacoane deschise, punct de conexiune aseptică. În mod normal, aceste condiții sunt asigurate printr-un punct de lucru sub flux de aer laminar. Sistemele cu flux de aer laminar trebuie să furnizeze o viteză omogenă a aerului de 0,45 m/s ±20% (valoare orientativă) la punctul de lucru. Menținerea fluxului de aer unidirecțional trebuie să fie demonstrat prin validarea sistemelor. În dispozitivele izolatoare închise și boxele de mănuși (incinte de protecție) poate fi folosit fluxul unidirecțional de aer cu o viteză redusă.

*Clasa B:* În caz de preparare și umplere aseptică, clasa B reprezintă mediul înconjurător pentru zona de clasă A.

*Clasa C/D:* Zone de curățenie pentru efectuarea etapelor mai puțin critice, în fabricația produselor sterile.

#### **Clasificarea claselor de curățenie după numărul de particule din aer**

	Stare de repaus (b)		Stare de operare (b)	
Clasa	Număr maxim admis de particule/m <sup>3</sup> egal cu sau mai mare (a)			
	0,5 μm (d)	5 μm	0,5 μm (d)	5 μm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	nedefinit (f)	nedefinit (f)

*Note:*

(a) Concentrația particulelor cu mărimi egale sau mai mari de valorile indicate, se determină cu contor discret a particulelor de aerosol.

În clasa de aer A se va desfășura controlul neîntrerupt a concentrației particulelor. Este recomandat a prevede astfel de control și în clasa B\*.

La efectuarea controlului curent în clasele de aer A și B se vor preleva probe cu volumul de 1m<sup>3</sup>. Același volum al probelor este recomandat și pentru clasa C\*.

(b) Nivelul admisibil de particule, indicat în tabel în „stare de operare”, trebuie să fie atins timp de 15-20 minute (valoare recomandată de timp pentru recondiționare) după terminarea procesului, dar fără prezența personalului de operare. Nivelul admisibil de particule pentru clasa A în „stare de operare” trebuie să fie menținut în zona, nemijlocit ce înconjoară produsul, când produsul sau ambalajul deschis sunt în contact direct cu mediul înconjurător.

Se admite, ca în procesul umplerii să nu fie totdeauna indicată corespunderea unor clase de aer, deoarece însuși produsul poate elimina particule sau picături.

(c) În vederea asigurării claselor de aer B, C și D, numărul de schimburi de aer trebuie să fie raportat la mărimea camerei, echipamentul și personalul prezent în cameră. Sistemul de aer trebuie să fie prevăzut cu filtre corespunzătoare cum ar fi filtre HEPA pentru clasele A, B și C.

(d) Valorile cu privire la numărul maxim admis de particule cu mărimi 0,5 μm și mai mare în „stare de repaus” și în „stare de operare” corespund EN/ISO 14644-1.

(e) Se presupune, ca în încăperile acestor clase de curățenie particulele cu mărimea 5μm și mai mare trebuie să lipsească. Dar deoarece nu este posibil a demonstra statistic lipsa totală a particulelor, pentru astfel de cazuri este stabilită limita de – 1 particulă/m<sup>3</sup>. Îndeplinirea acestor condiții trebuie indicate la atestarea camerelor curate.

(f) Cerințele și limitele pentru această zonă vor depinde de natura operațiilor efectuate.

Aceste cerințe au fost introduse pentru CE în septembrie 2003. Pentru unitățile de producere, ce eliberează produse pentru piața internă a Republicii Moldova și țările care nu sunt membri ai CE:

- controlul continuu a concentrației particulelor poate fi înlocuit cu controlul periodic,

efectuat în intervale scurte de timp, de exemplu, pînă la începerea schimbului și după finisarea lui;

- metoda de prelevare a probelor cu volumul de  $1\text{m}^3$ , poate fi înlocuită cu metoda de prelevare consecutivă a probelor conform EN/ISO 14644-1-2002 „Încăperi curate și clasele lor de curățenie. Partea I. Clasificarea claselor de curățenie”.

Condițiile prezentate în tabel pentru “starea de repaus” trebuie să fie realizate într-un mod corect, după o scurtă perioadă de “epurare finală” de 10-20 minute (valoare orientativă) după terminarea operațiilor. Condițiile pentru clasa A în “stare de operare”, prezentate în tabel, trebuie menținute în zona imediat înconjurătoare produsului întotdeauna cînd produsul sau recipientul deschis este în contact direct cu mediul înconjurător.

Este acceptat faptul că nu întotdeauna este posibil să se demonstreze conformitatea cu standardele privind particulele la punctul de umplere cînd operația de umplere este în desfășurare datorită generării de particule sau picături din produsul însuși.

Exemple de operații care trebuie efectuate în diferite clase de curățenie sunt date în tabelul (vezi Anexa 1 pct. 5, alin. (1) - (4) și pct. 6 alin. (1) - (5):

<b>Clasa</b>	Exemple de operații pentru produsele sterilizate în recipientul final (vezi Anexa 1, pct. 5 alin. (1) - (4))
A	Umplerea produsului, dacă există riscuri neobișnuite
C	Prepararea soluțiilor dacă există riscuri neobișnuite. Umplerea produselor
D	Prepararea soluțiilor și componentelor pentru umplere ulterioară

<b>Clasa</b>	Exemple de operații pentru preparatele aseptice (vezi Anexa 1, pct. 6 alin. (1) - (5))
A	Preparare și umplere aseptică
C	Preparare de soluții care vor fi filtrate
D	Manipularea componentelor după spălare

(5) Zonele trebuie să fie supravegheate în timpul operării pentru a controla curățenia sub aspectul numărului de particule de diferite mărimi.

(6) Unde sunt efectuate operații aseptice supravegherea trebuie să fie frecventă folosind metode cum ar fi metoda plăcilor de sedimentare, prelevarea volumetrică de probe de aer sau prelevarea de probe de pe suprafețe (de exemplu metoda tampoanelor și a plăcilor de contact). Metodele folosite pentru prelevarea probelor în timpul operării nu trebuie să interfere cu protecția zonei. Trebuie să se țină seama de rezultatele înregistrate în timpul supravegherii atunci cînd se revizuieste documentația seriei în vederea eliberării produsului finit. Suprafețele și personalul trebuie să fie controlate după fiecare operație critică.

(7) Suplimentar, controlul microbiologic este de asemenea cerut în afara operațiilor de producție, de exemplu, după validarea sistemelor, curățare și igienizare.

(8) Limitele recomandate pentru supravegherea contaminării microbiene din zonele curate în timpul operării, sunt:

<b>Limite recomandate pentru contaminare microbiană<sup>(a)</sup></b>				
Clasa	Proba de aer u.f.c.* / m <sup>3</sup>	Plăci de sedimentare (diametru 90 mm) u.f.c.* / 4 ore <sup>(b)</sup>	Plăci de contact (diametru 55 mm) u.f.c.* / placă	Amprenta mănușii u.f.c.* / mănușă
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

\*u.f.c.= unități formatoare de colonii

Note: <sup>(a)</sup> Acestea sunt valori medii;

<sup>(b)</sup> Plăcile de sedimentare pot să fie expuse pentru mai puțin de 4 ore.

(9) Trebuie să fie clar definite limitele de alertă și acțiune pentru rezultatele controlului numărului de particule și pentru controlul microbiologic. Dacă aceste limite sunt depășite, se vor aplica măsuri corective prevăzute în procedurile standard de operare.

### **3. Tehnologia izolatorului.**

(1) Utilizarea tehnologiei izolatorului în vederea reducerii la minimum a intervențiilor umane în zonele de prelucrare poate conduce la o scădere semnificativă a riscului de contaminare microbiană din mediul înconjurător a produselor medicamentoase fabricate pe cale aseptică. Există multe proiecte de izolatoare și dispozitive de transfer. Izolatorul și mediul înconjurător adiacent trebuie astfel proiectate încât să se realizeze cerința de calitate a aerului pentru zonele respective. Izolatoarele sunt construite din materiale diferite mai mult sau mai puțin expuse la perforare și pierderi prin scurgere. Dispozitivele de transfer pot să varieze de la dispozitive cu ușa simplă sau dublă, pînă la sisteme complet ermetice, ce încorporează mecanisme de sterilizare.

(2) Transferul de materiale în și din unitate este una dintre cele mai mari surse de contaminare. În general aria din interiorul izolatorului este zona pentru manipulările cu cel mai înalt risc, deși este recunoscut că fluxul de aer laminar poate să nu existe în zonele de lucru ale tuturor dispozitivelor de acest fel. Clasa de curățenie a aerului din mediul înconjurător izolatorului depinde de proiectarea izolatorului și utilizarea lui. Clasa de curățenie trebuie să fie controlată și, pentru prelucrări aseptice să fie de cel puțin clasă D.

(3) Izolatoarele trebuie să fie instalate numai după o validare corespunzătoare. Validarea trebuie să ia în considerare toți factorii critici pentru tehnologia izolatorului, de exemplu calitatea aerului din interiorul și exteriorul izolatorului (mediul înconjurător), igienizarea izolatorului, procesul de transfer și integritatea izolatorului.

(4) Monitorizarea trebuie să se efectueze în mod regulat și să includă frecvent testarea pierderii prin scurgere și testarea sistemului mănușilor de manipulare.

### **4. Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanșă.**

(1) Unitățile de suflare/umplere/ închidere etanșă sunt mașini concepute special pentru

formarea de recipiente dintr-un granulat termoplastic, umplerea și închiderea etanșă a acestora, toate operațiile efectuându-se într-un proces continuu și într-o singură mașină automată.

(2) Echipamentul de suflare/umplere/ închidere etanșă folosit pentru fabricație pe cale aseptică care este dotat cu un duș de aer eficient de clasă A, poate fi instalat într-un mediu de cel puțin clasă C, echipamentul de protecție folosit fiind de cel puțin clasă A/B. Mediul trebuie să fie conform cu limitele de microorganisme viabile și ne-viabile la starea “de repaus” și limita de microorganisme viabile în timpul operării. Echipamentul de suflare/umplere/ închidere etanșă pentru fabricația de produse medicamentoase destinate să fie sterilizate în recipientul final, trebuie să fie instalat într-un mediu înconjurător de cel puțin clasă D.

(3) Datorită acestei tehnologii speciale, o atenție particulară trebuie să se acorde cel puțin următoarelor aspecte:

- a) proiectarea echipamentului și calificarea;
- b) validarea și reproductibilitatea operațiilor de curățenie și de sterilizare la locul de amplasare;
- c) mediul înconjurător în care este amplasat echipamentul;
- d) instruirea și echiparea operatorului;
- e) intervențiile în zona critică a echipamentului incluzând orice montaj aseptice dinaintea începerii umplerii.

### **5. Produse sterilizate în recipientul final.**

(1) Prepararea componentelor și a celor mai multe produse trebuie să se efectueze într-un mediu înconjurător de cel puțin clasă D corespunzător pentru filtrare și sterilizare, în vederea diminuării riscului de contaminare microbiană și cu particule.

(2) Acolo unde există un risc deosebit ca un produs să fie contaminat sub aspect microbiologic (de exemplu, deoarece produsul reprezintă suport activ de creștere microbiană sau trebuie păstrat pentru o lungă perioadă de timp înainte de sterilizare sau este necesară prelucrarea în vase deschise), prepararea trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C.

(3) Umplerea produselor pentru sterilizare în recipientul final, trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă C.

(4) Acolo unde există un risc neobișnuit de contaminare a produsului din mediul înconjurător, de exemplu deoarece operația de umplere este lentă sau recipientele au gâtul larg sau sunt expuse pentru mai mult decât câteva secunde înaintea închiderii etanșe, umplerea trebuie să se efectueze într-un post de lucru de clasă A situat într-un mediu de cel puțin clasă C. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor trebuie să se efectueze în general într-un mediu de clasă C înainte de sterilizarea finală.

### **6. Prepararea aseptică.**

(1) După spălare, componentele trebuie să fie manipulate într-un mediu de cel puțin clasă D. Manipularea materiilor prime sterile și a componentelor, mai puțin a celor care vor fi mai târziu sterilizate sau filtrate printr-un filtru care reține microorganismele, trebuie efectuată într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B.

(2) Prepararea soluțiilor care sunt filtrate steril în timpul procesului de fabricație trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C; dacă nu sunt filtrate, prepararea de materiale și produse trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.

(3) Manipularea și umplerea produselor preparate aseptice trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.

(4) Transferul de recipiente parțial închise, ca cele folosite în liofilizare, trebuie, înainte de închiderea completă, să se facă într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B sau în țevi de transfer închise etanș într-o zonă de clasă B.

(5) Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B, când produsul este expus și nu este filtrat ulterior.

## **7. Personal.**

(1) În zonele curate trebuie să fie prezent numai numărul minim cerut de personal. Acest aspect este deosebit de important în timpul prelucrării aseptice. Inspecțiile și controalele trebuie să fie conduse din afara zonelor curate ori de câte ori este posibil.

(2) Întreg personalul (incluzînd acela care are legătură cu curățenia și întreținerea) angajat în (1) aceste zone trebuie să fie instruit regulat în domeniile relevante pentru o fabricație corectă a produselor sterile, incluzînd referiri la igiena și elementele de bază de microbiologie. Cînd personalul din afara unității de producție care nu a primit o astfel de instruire (de exemplu: contractorii de construcții sau întreținere) trebuie să fie adus în interiorul zonei curate, este necesar să se ia măsuri particulare pentru instruirea și supravegherea lor.

(3) Personalul care este angajat pentru prelucrarea de materiale din țesuturi animale sau de culturi de microorganisme, altul decît acela folosit în mod curent în procesul de fabricație, nu trebuie să intre în zonele de fabricație a produselor sterile, pînă cînd nu sunt urmate proceduri de acces riguros și clar definite.

(4) Sunt esențiale standarde înalte de igienă personală și curățenie. Personalul implicat în fabricația produselor sterile trebuie să fie instruit să raporteze despre orice situație care ar putea ceda un număr sau tipuri anormale de contaminanți; este de dorit să se facă verificări periodice ale stării de sănătate pentru asemenea situații. Acțiunile care trebuie întreprinse în legătură cu personalul care ar putea să introducă riscuri microbiologice excesive trebuie să fie decise de o persoană competentă desemnată.

(5) Schimbarea îmbrăcămînții și spălarea trebuie să urmeze proceduri scrise destinate să reducă la minimum contaminarea echipamentului de protecție pentru zona curată sau să transporte contaminanți către zona curată.

(6) Ceasurile de mînă, fardurile și bijuteriile nu sunt acceptate în zona curată.

(7) Echipamentul de protecție și calitatea acestuia trebuie să fie corespunzătoare tipului de proces și gradului de curățenie al zonei de lucru. Trebuie să fie folosit de așa manieră ca să protejeze produsul de contaminare.

(8) Descrierea echipamentului cerut pentru fiecare clasă este dată mai jos:

a) *Clasă D*

Părul și, unde este cazul, barba trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum de protecție generală și încălțăminte corespunzătoare. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni orice contaminare provenită din afara zonei curate.

b) *Clasă C*

Părul și, unde este cazul, barba și mustața trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum cu pantalon dintr-o singură piesă sau din două piese, strâns la încheieturile mâinilor și cu guler înalt și încălțăminte corespunzătoare. Ele nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială.

c) *Clasă A/B*

O bonetă trebuie să acopere părul complet și, unde este cazul, barba și mustața; ea trebuie să fie introdusă în gulerul costumului; trebuie să fie purtată o mască de față pentru a preveni căderea de picături de transpirație. Trebuie purtate mănuși, corespunzător sterilizate, din cauciuc sau din material plastic, nepudrate și încălțăminte sterilizată sau dezinfectată. Partea inferioară a pantalonului trebuie să fie introdusă în interiorul încălțăminte și mînele în mănuși. Echipamentul nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială și să rețină particulele cedate de corp.

(9) Îmbrăcămintea de exterior nu trebuie să fie adusă în camerele de schimbare care conduc la camerele de clasă B și C. Pentru fiecare muncitor dintr-o zonă de clasă A/B, trebuie să fie dat pentru fiecare etapă de lucru sau cel puțin o dată pe zi, dacă rezultatele controlate justifică aceasta, echipament protector curat și steril (sterilizat sau igienizat corespunzător). Mănușile trebuie să fie dezinfectate regulat în timpul operațiilor. Măștile și mănușile trebuie schimbate cel puțin la fiecare etapă de lucru.

(10) Echipamentul pentru zona curată trebuie să fie astfel curățat și manipulat încît să nu se încarce cu contaminanți suplimentari care pot fi cedați ulterior. Aceste operații trebuie să urmeze proceduri scrise. Este de dorit să existe facilități separate de spălare pentru astfel de îmbrăcăminte. Un tratament necorespunzător al echipamentului va deteriora fibrele și poate mări riscul cedării de particule.

## **8. Localuri.**

(1) În zonele curate, toate suprafețele trebuie să fie netede, impermeabile și fără fisuri în vederea reducerii la minimum a cedării sau acumulării de particule sau microorganismе și să permită aplicarea repetată a agenților de spălare și, după caz, a dezinfectanților.

(2) Pentru a reduce acumularea prafului și pentru a ușura curățenia nu trebuie să existe colțuri greu de curățat și să existe un număr redus la minimum de margini, rafturi, dulapuri și echipamente. Ușile trebuie să fie astfel proiectate pentru a nu prezenta adîncituri greu de curățat; din acest motiv nu sunt recomandate ușile glisante.

(3) Plafoanele false trebuie să fie închise etanș pentru a preveni contaminarea din spațiul de deasupra lor.

(4) Conductele, țevile și alte utilități trebuie să fie astfel instalate încît ele să nu creeze colțuri, deschideri neermetizate și suprafețe care să fie dificil de curățat.

(5) Chiuvetele și canalele de evacuare trebuie să fie interzise în zonele de clasă A/B folosite pentru fabricația aseptică. În alte zone gurile de aer trebuie să fie amplasate între mașină sau chiuvetă și conductele de evacuare. Canalele de evacuare din camerele cu clasă de curățenie

scăzută trebuie să aibă montate trape sau refluxuri pentru a preveni refularea.

(6) Vestiarele trebuie să fie proiectate și utilizate ca sas-uri în vederea fracționării fizice a diferitelor faze ale echipării și pentru a diminua astfel contaminarea microbiană și cu particule a echipamentelor de protecție. Aceste zone trebuie să fie spălate eficient, cu jet de aer filtrat. Ultima parte a vestiarului trebuie să fie în stare de repaus, de aceeași clasă de curățenie ca și zona în care conduce. Este preferabilă utilizarea vestiarelor distincte pentru intrarea și ieșirea din zone cu atmosferă controlată. În general echipamentele pentru spălarea mâinilor nu trebuie să fie instalate decât în prima parte a vestiarelor.

(7) Cele două uși ale sas-ului nu trebuie să fie deschise simultan. Trebuie să existe un sistem de blocare alternativă sau un sistem de avertizare vizuală și/ sau sonoră pentru a preveni deschiderea a mai mult decât o ușă la un moment dat.

(8) O sursă de aer filtrat trebuie să mențină o presiune pozitivă și un flux de aer de un grad de curățenie inferior pentru zonele înconjurătoare pentru toate condițiile operaționale și trebuie să "spele" în mod eficient zona. Camerele adiacente de clase diferite de curățenie trebuie să aibă o presiune diferențială de 10-15 pascali (valori orientative). O atenție particulară trebuie acordată protecției zonei cu cel mai mare risc, care este zona cea mai apropiată la care un produs și componentele curate care vin în contact cu produsul sunt expuse. Recomandările privind sursele de aer și presiunile diferențiale pot fi modificate când devine necesară reținerea unor materiale, de exemplu, materiale sau produse patogene, de înaltă toxicitate, radioactive, virale vii sau bacteriene. Pentru unele operații poate fi necesară decontaminarea facilităților și tratarea aerului care părăsește o zonă curată.

(9) Trebuie să se demonstreze că direcția de circulație a aerului nu prezintă un risc de contaminare, de exemplu, trebuie avut grijă ca fluxurile de aer să nu determine distribuția particulelor de la o persoană, operație sau mașină generatoare de particule, către o zonă de risc înalt pentru produs.

(10) Trebuie să existe un sistem de avertizare pentru a indica orice defecțiune a sursei de aer. Indicatori ai diferențelor de presiune trebuie să fie montați între zonele unde aceste diferențe sunt importante. Aceste diferențe de presiune trebuie să fie înregistrate cu regularitate sau consemnate într-un alt mod.

## **9. Echipamente.**

(1) O bandă transportoare nu trebuie să treacă printr-o porțiune dintre o zonă de clasă A sau B și o zonă de prelucrare de clasă inferioară de curățenie a aerului dacă banda transportoare însăși nu este continuu sterilizată (de exemplu: într-un tunel sterilizant).

(2) În măsura în care este posibil echipamentele, accesoriile și punctele de intervenție trebuie să fie astfel proiectate și instalate încât operațiile, întreținerea și reparațiile să poată fi efectuate în afara zonei curate. Dacă este necesară sterilizarea, aceasta trebuie să se efectueze ori de câte ori este posibil, după completa reasamblare.

(3) Când întreținerea echipamentului s-a efectuat în interiorul zonei curate, zona trebuie să fie curățată, dezinfectată și/ sau sterilizată când este cazul, înaintea reluării etapelor de prelucrare, dacă standardele de curățenie și/ sau asepsie cerute nu au fost menținute în timpul lucrului.

(4) Instalațiile de tratare a apei și sistemele de distribuție trebuie să fie astfel proiectate, (1)construite și întreținute încât să asigure o sursă sigură de apă de o calitate corespunzătoare. Ele

nu trebuie să fie folosite peste capacitatea lor proiectată. Apa pentru preparatele injectabile trebuie să fie produsă, păstrată și distribuită într-o manieră care să prevină creșterea microbiană, de exemplu printr-o circulație constantă la o temperatură mai mare de 70° C.

(5) Toate echipamentele cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de manipulare și filtrare a aerului, ventilele de aer și filtrele de gaz, sistemele de tratare, generare, păstrare și distribuție a apei trebuie să fie subiect de validare și întreținere planificată; reutilizarea lor trebuie să fie aprobată.

## **10. Igienizarea.**

(1) Igienizarea zonelor curate este de o importanță deosebită. Ele trebuie să fie curățate minuțios în concordanță cu un program scris. Când sunt folosiți dezinfectanți nu se va folosi un singur tip. Supravegherea trebuie să fie efectuată cu regularitate în vederea detectării oricărei dezvoltări de tulpini rezistente.

(2) Dezinfectanții și detergenții trebuie să fie supravegheați cu regularitate privind contaminarea microbiană; diluțiile lor trebuie să fie păstrate în recipiente curățate în prealabil și trebuie păstrate numai pe perioade limitate, dacă nu sunt sterilizate. Dezinfectanții și detergenții folosiți în zonele curate de clasă A și B trebuie să fie sterili înainte de utilizare.

(3) Fumigația zonelor curate poate fi de folos pentru reducerea contaminării microbiene în locurile inaccesibile.

## **11. Prelucrarea.**

(1) Trebuie luate precauții în timpul tuturor etapelor de prelucrare, inclusiv în etapele care preced sterilizarea, în vederea reducerii la minimum a contaminării.

(2) Preparatele de origine microbiană nu trebuie să fie preparate sau umplute în zonele folosite pentru prelucrarea altor produse medicamentoase; totuși, vaccinurile din organisme inactivate sau din extracte bacteriene pot fi umplute, după inactivare, în aceleași localuri cu alte produse medicamentoase sterile.

(3) Validarea unei prelucrări aseptice trebuie să includă un test de simulare a procesului folosind un mediu nutritiv (umplere cu mediu). Selectarea mediului nutritiv trebuie făcută în funcție de forma farmaceutică a produsului și de selectivitatea, claritatea, concentrația și disponibilitatea pentru sterilizare a mediului nutritiv. Testul de simulare a procesului trebuie să imite, cât mai fidel posibil, procesul de fabricație pe cale aseptică obișnuit și să includă toate etapele critice din fabricația ulterioară. De asemenea, trebuie să țină cont de diferitele intervenții despre care se știe că se produc în timpul fabricației obișnuite precum și de cazul cel mai rău posibil.

(4) Testele de simulare a procesului trebuie efectuate inițial, prin 3 determinări consecutive satisfăcătoare pe schimb și repetate la intervale definite și după orice modificare semnificativă a sistemului IVAC, a echipamentului, a procesului sau a numărului de schimburi.

Testele de simulare a procesului normal trebuie repetate de 2 ori pe an pe schimb și pe proces. Numărul de recipiente folosite pentru umplere cu mediu trebuie să fie suficient pentru a permite o evaluare corectă. Pentru seriile mici, numărul de recipiente pentru umplere cu mediu trebuie să fie cel puțin egal ca mărime cu seria de produs. Scopul trebuie să fie o creștere zero, dar se acceptă o rată de contaminare mai mică de 0,1% cu nivel de încredere de 95 %. Fabricantul trebuie să stabilească limite de alertă și acțiune. Orice contaminare trebuie

investigată.

(5) Orice validare trebuie să fie făcută cu atenție ca să nu compromită procesul de fabricație.

(6) Sursele de apă, echipamentele de tratare a apei și apa tratată trebuie să fie controlate în mod regulat sub aspectul contaminării chimice și biologice și, dacă este necesar, sub aspectul prezenței endotoxinelor. Înregistrările rezultatelor controlului și a oricărei acțiuni întreprinse trebuie să fie păstrate.

(7) Activitățile trebuie să fie reduse la minimum în zonele curate și în special când operațiile aseptice sunt în desfășurare, iar mișcarea personalului trebuie să fie controlată și metodică, pentru a evita cedarea excesivă de particule și microorganisme datorate unei activități intense. Temperatura și umiditatea mediului ambiant nu trebuie să fie excesiv de ridicate datorită naturii echipamentului de protecție.

(8) Contaminarea microbiană a materiilor prime trebuie să fie minimă. Specificațiile trebuie să includă cerințe privind calitatea microbiologică când această necesitate a fost indicată prin control.

(9) Recipientele și materialele susceptibile de a genera fibre trebuie reduse la minimum în zonele curate.

(10) Unde este necesar, trebuie luate măsuri de a reduce la minimum contaminarea cu particule a produsului finit.

(11) Componentele, recipientele și echipamentul trebuie să fie mînuite după procesul de curățare finală într-o asemenea manieră ca ele să nu se recontamineze.

(12) Intervalul dintre spălarea, uscarea și sterilizarea componentelor, recipientelor și echipamentului, ca și cel dintre sterilizarea lor și utilizare, trebuie să fie redus la minimum și să fie subiectul unei limitări în timp adecvate condițiilor de depozitare.

(13) Timpul dintre începerea preparării unei soluții și sterilizarea sa sau filtrarea printr-un filtru care reține microorganismele trebuie să fie redus la minimum. Trebuie să fie stabilit un timp maxim limitat pentru fiecare produs, care să țină cont de compoziția sa și de metoda de păstrare indicată.

(14) Încărcătura microbiană, trebuie să fie controlată înaintea sterilizării. Trebuie să existe limite de lucru privind contaminarea imediat înainte de sterilizare, limite care sunt corelate cu eficacitatea metodei care urmează a fi folosită. Când este necesar trebuie să fie controlată absența pirogenelor. Toate soluțiile, și în special fluidele perfuzabile în volume mari, trebuie să fie trecute printr-un filtru care reține microorganismele, situat, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.

(15) Componentele, recipientele, echipamentul și orice alt articol cerut într-o zonă curată unde are loc activitate în condiții aseptice, trebuie să fie sterilizate și trecute în zonă printr-un sterilizator cu uși duble montat etanș în perete, sau printr-o procedură care să atingă același obiectiv de neinducere a contaminării. Gazele necombustibile trebuie să fie trecute prin filtre care rețin microorganisme.

(16) Eficacitatea oricărei noi proceduri trebuie să fie validată și validarea verificată la intervale regulate bazată pe istoricul performanței sau când se efectuează o schimbare semnificativă în proces sau echipament.

## **12. Sterilizarea.**

(1) Toate procesele de sterilizare trebuie să fie validate. O atenție deosebită trebuie să se acorde metodelor de sterilizare adoptate care nu sunt descrise în ediția în vigoare a Farmacopeei Europene sau atunci când metoda este folosită pentru un produs care nu este o soluție simplă apoasă sau uleioasă. Când este posibil se alege metoda sterilizării prin căldură. În toate cazurile, procedeul de sterilizare trebuie să fie în concordanță cu autorizația de fabricație și de punere pe piață.

(2) Înainte ca un proces de sterilizare să fie adoptat, trebuie să se demonstreze prin măsurători fizice și prin indicatori biologici dacă este cazul, că procesul este corespunzător pentru produs și este eficace în atingerea condițiilor de sterilizare dorite în toate punctele fiecărui tip de încărcătură ce trebuie să fie prelucrată. Validitatea procesului trebuie să fie verificată la intervale regulate, cel puțin o dată pe an și când sunt efectuate modificări semnificative ale echipamentului. Înregistrările rezultatelor trebuie păstrate.

(3) Pentru o sterilizare eficientă întreg materialul trebuie să fie supus tratamentului cerut și procesul trebuie să fie astfel conceput încât să asigure atingerea acestui scop.

(4) Pentru toate procesele de sterilizare trebuie să fie stabilite modele de încărcare validate.

(5) Indicatorii biologici trebuie să fie considerați ca o metodă suplimentară pentru controlul sterilizării. Ei trebuie să fie păstrați și folosiți în concordanță cu instrucțiunile fabricantilor și calitatea lor trebuie verificată prin controale pozitive. Dacă sunt folosiți indicatori biologici, trebuie luate precauții stricte pentru a evita transferul contaminării microbiene din aceștia.

(6) Trebuie să existe mijloace clare de diferențiere a produselor care nu au fost sterilizate, față de acelea care au fost. Fiecare coș, tavă sau alt mijloc de transport al produselor sau componentelor trebuie să fie clar etichetate cu numele materialului, numărul de serie și o indicație dacă a fost sau nu sterilizat. Când este cazul indicatori, cum ar fi banda pentru autoclav, pot fi folosiți pentru a indica dacă o serie (sau subserie) a fost trecută sau nu printr-un proces de sterilizare, dar ei nu dau o indicație sigură că acea serie este, de fapt, sterilă.

(7) Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie disponibile înregistrările sterilizării. Ele trebuie să fie aprobate ca parte din procedura de eliberare a seriei.

## **13. Sterilizarea prin căldură.**

(1) Fiecare ciclu de sterilizare prin căldură trebuie să fie înregistrat pe o diagramă timp/temperatură cu o scală suficient de largă sau printr-un alt echipament corespunzător, cu acuratețe și precizie adecvate. Poziția sondelor folosite pentru controlarea și/ sau înregistrarea temperaturii trebuie să fie determinată în timpul validării și, unde este posibil, verificată de asemenea față de o a doua sondă independentă plasată în aceeași poziție.

(2) Pot fi folosiți de asemenea indicatori chimici sau biologici, dar nu trebuie să ia locul măsurătorilor fizice.

(3) Trebuie să se lase să treacă un timp suficient pentru ca întreaga încărcătură să atingă temperatura cerută înainte de începerea măsurării perioadei de timp necesare sterilizării. Acest timp trebuie să fie determinat pentru fiecare tip de încărcătură ce trebuie să fie prelucrată.

(4) După faza de temperatură maximă a unui ciclu de sterilizare prin căldură, trebuie

luate precauții împotriva contaminării încărcăturii sterilizate, în timpul răcirii. Orice fluid sau gaz de răcire care vine în contact cu produsul trebuie să fie sterilizat, dacă nu se poate arăta că orice recipient fisurat nu va fi acceptat pentru utilizare.

#### **14. Căldură umedă.**

(1) Atît temperatura, cît și presiunea, trebuie să fie folosite pentru controlul procesului. Instrumentele de control trebuie să fie, în mod normal, independente de instrumentele de supraveghere și diagramele de înregistrare. Acolo unde pentru aceste aplicații sunt utilizate sisteme de control și supraveghere automate, ele trebuie să fie validate pentru a asigura că sunt îndeplinite cerințele critice ale procesului. Defecțiunile sistemului și ciclului trebuie să fie înregistrate de sistem și observate de operator. Citirea indicatorului de temperatură independent trebuie să fie o verificare de rutină comparativ cu diagrama înregistrată în timpul perioadei de sterilizare. Pentru sterilizatoarele prevăzute cu o conductă de evacuare la baza incintei, poate fi de asemenea necesară înregistrarea temperaturii la această poziție, de-a lungul perioadei de sterilizare. Trebuie să fie efectuate frecvent teste de etanșitate la cameră cînd o fază de vid este parte a ciclului.

(2) Articolele ce trebuie sterilizate, altele decît produsele în recipiente etanșe, trebuie să fie izolate într-un material care permite ieșirea aerului și penetrarea vaporilor, dar care previne recontaminarea după sterilizare. Toate părțile încărcăturii trebuie să fie în contact cu agentul de sterilizare la temperatura cerută, pe perioada de timp cerută.

(3) Trebuie luate măsuri pentru a se asigura că, vaporii folosiți pentru sterilizare sunt de calitate corespunzătoare și nu conțin aditivi la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului.

#### **15. Căldura uscată.**

Procesul folosit trebuie să includă circulația aerului în interiorul camerei și menținerea unei suprapresiuni pentru a preveni intrarea aerului nesteril. Aerul admis trebuie să fie trecut printr-un filtru HEPA. Cînd se intenționează ca procesul să îndepărteze și pirogenele, testele de provocare folosind endotoxinele trebuie să fie folosite ca parte a validării.

#### **16. Sterilizarea prin iradiere.**

(1) Sterilizarea prin iradiere este folosită în special pentru sterilizarea materialelor și produselor sensibile la căldură. Multe produse medicamentoase și anumite articole de ambalare sunt sensibile la radiații, astfel încît această metodă este permisă numai cînd absența efectelor distructive asupra produsului au fost confirmate experimental. Iradierea cu UV nu este acceptată în mod normal ca metodă de sterilizare.

(2) În timpul procedurii de sterilizare trebuie măsurată doza de iradiere. În acest scop trebuie folosiți indicatori dozimetrici care sunt independenți de rata dozei oferind o măsurare cantitativă a dozei primite de către produsul însuși. Dozimetrele trebuie să fie inserate în încărcătură în număr suficient și suficient de dese pentru a asigura că există întotdeauna un dozimetru în iradiator. Cînd sunt utilizate dozimetre din plastic, acestea trebuie să fie folosite în intervalul de timp limită al calibrării lor. Absorbanțele dozimetrelor trebuie să fie citite într-o perioadă scurtă de timp după expunerea la iradiere.

(3) Pot fi folosiți indicatori biologici ca un control suplimentar.

(4) Proceduri de validare trebuie să asigure că efectele variațiilor în densitate a ambalajelor au fost luate în considerare.

(5) Procedurile de manipulare a materialelor trebuie să prevină amestecarea materialelor iradiate cu cele neiradiate. De asemenea trebuie să fie folosite discurile colorate radiosensibile pe fiecare ambalaj în vederea diferențierii între ambalajele care au fost și acelea care nu au fost supuse iradierii.

(6) Doza totală de iradiere trebuie să fie administrată pe parcursul unui interval de timp predeterminat.

### **17. Sterilizarea cu oxid de etilen.**

(1) Această metodă trebuie să fie folosită numai când nici o altă metodă nu poate fi aplicată. În cursul procesului de validare trebuie să se demonstreze că nu există efecte negative asupra produsului, și că atât condițiile cât și timpul prevăzute pentru degazare permit scăderea conținutului de gaz rezidual și produși de reacție, pînă la limitele acceptate pentru tipul de produs sau material.

(2) Contactul direct între gaz și celulele microbiene este esențial; trebuie luate precauții pentru a evita prezența organismelor susceptibile să fie incluse în material, cum ar fi proteine deshidratate și cristale. Natura și cantitatea materialelor de ambalare pot să influențeze sterilizarea în mod semnificativ.

(3) Înaintea expunerii la gaz, materialele trebuie să fie aduse la umiditatea și temperatura cerute de proces. Timpul necesar realizării acestui lucru trebuie să fie echilibrat cu nevoia opusă de a micșora timpul de expunere dinaintea sterilizării.

(4) Fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie controlat cu indicatori biologici corespunzători, folosind un număr adecvat de piese test distribuite în întreaga încărcătură. Informația astfel obținută trebuie să facă parte din înregistrarea seriei.

(5) Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie făcute înregistrări pentru timpul destinat efectuării unui ciclu complet, pentru presiunea, temperatura și umiditatea din incintă în timpul procesului, pentru concentrația gazului și pentru cantitatea totală de gaz folosită. Presiunea și temperatura trebuie să fie înregistrate pentru întreg ciclul, pe o diagramă. Înregistrarea/ înregistrările trebuie să facă parte din înregistrarea seriei.

(6) După sterilizare, încărcătura trebuie să fie păstrată într-o manieră controlată în condiții de ventilație, pentru a permite gazului rezidual și produșilor de reacție să scadă pînă la nivelul cerut. Acest proces trebuie să fie validat.

### **18. Filtrarea medicamentelor care nu pot fi sterilizate în recipientul lor final.**

(1) Filtrarea singură nu este considerată suficientă când sterilizarea în recipientul final este posibilă. Dintre metodele disponibile în mod obișnuit este preferată sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Dacă produsul medicamentos nu poate fi sterilizat în recipientul final, soluțiile sau lichidele pot fi filtrate printr-un filtru steril cu mărimea porilor de 0,22 micrometri (sau mai puțin) sau printr-un filtru cu proprietăți echivalente de reținere a microorganismelor, filtratul fiind colectat într-un recipient sterilizat anterior. Aceste filtre pot să rețină cele mai multe bacterii și fungi, dar nu toate virusurile sau micoplasmele. Trebuie să se acorde atenție completării procesului de filtrare cu un tratament termic.

(2) Filtrarea sterilizantă cuprinde mai mulți factori de risc decît alte metode de sterilizare, astfel încît trebuie să se ia în considerare posibilitatea unei a doua filtrări, printr-un filtru antimicrobial sterilizat, imediat înainte de umplere. Filtrarea sterilizantă finală trebuie să se efectueze cît mai aproape posibil de punctul de umplere.

(3) Cedarea de fibre caracteristice filtrelor trebuie să fie minimă.

(4) Integritatea filtrului sterilizant trebuie verificată înainte de utilizare și trebuie confirmată imediat după utilizare printr-o metodă cum ar fi “punctul de bulă”, testul fluxului difuzat sau testul reținerii presiunii.

(5) Timpul necesar filtrării unui volum cunoscut dintr-o soluție vrac și diferența de presiune folosită la traversarea filtrului, trebuie să fie determinate în timpul validării și orice diferență semnificativă în timpul fabricației de rutină privind acestea trebuie să fie notată și investigată. Rezultatele acestor verificări trebuie să fie incluse în înregistrarea seriei. Integritatea filtrelor pentru gazele critice și pentru a ventilele de aer trebuie să fie confirmată după utilizare. Integritatea altor filtre trebuie să fie confirmată la intervale corespunzătoare.

(6) Același filtru nu trebuie să fie folosit mai mult de o zi de lucru, decât dacă o astfel de utilizare a fost validată.

(7) Filtrul nu trebuie să influențeze produsul prin reținerea ingredientelor din acesta sau prin eliberare de substanțe în produs.

### **19. Operațiile finale de fabricație a produselor sterile.**

(1) Recipientele trebuie să fie închise prin metode corespunzătoare, validate. Recipientele închise prin fusiune de exemplu fiolele din sticlă sau plastic trebuie să fie supuse în proporție de 100% testului de integritate. Probe de alte tipuri de recipiente trebuie să fie verificate din punct de vedere al integrității conform unor proceduri corespunzătoare.

(2) Recipientele închise etanș sub vid trebuie să fie testate pentru a demonstra păstrarea vidului după o perioadă corespunzătoare predeterminată.

(3) Recipientele umplute cu produse parenterale trebuie să fie verificate individual pentru o contaminare exterioară sau alte defecte. Când se efectuează o verificare vizuală, aceasta trebuie să se facă în condiții corespunzătoare controlate de iluminare și fond. Operatorii care efectuează verificarea trebuie să facă examene oftalmologice regulate, să folosească ochelarii dacă poartă ochelari și să facă pauze frecvente în timpul verificării. Când sunt folosite alte metode de verificări, procesul trebuie să fie validat și performanța echipamentului să fie verificată la intervale determinate. Rezultatele trebuie să fie înregistrate.

### **20. Controlul calității.**

(1) Testul de sterilitate efectuat pe produsul finit trebuie privit numai ca ultimul test dintr-o serie de măsuri de control prin care este asigurată sterilitatea. Testul trebuie să fie validat pentru produsul/ produsele implicate.

(2) În acele cazuri în care eliberarea parametrică a fost autorizată, trebuie să fie acordată o atenție specială validării și supravegherii întregului proces de fabricație.

(3) Probele prelevate pentru controlul sterilității trebuie să fie reprezentative pentru întreaga serie, dar trebuie incluse în special probele prelevate din părți ale seriei considerate ca fiind cel mai mult supuse riscului contaminării, de exemplu:

a) pentru produsele care au fost umplute aseptice, probele prelevate trebuie să includă recipientele umplute la începutul și la sfârșitul seriei și după orice intervenție semnificativă;

b) pentru produsele care au fost sterilizate prin căldură în recipientul lor final, trebuie acordată atenție prelevării probelor din părțile potențial mai reci ale încărcăturii.

## **FABRICAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE BIOLOGICE DE UZ UMAN**

### **1. Domeniu.**

(1) Metodele folosite pentru fabricarea produselor biologice constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător. Produsele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricație. Produsele biologice preparate prin următoarele metode de fabricație, fac obiectul acestei anexe<sup>1</sup>:

- a) culturi microbiene, excluzând pe cele obținute prin tehnici ADN-recombinant;
- b) culturi microbiene și celulare, inclusiv cele obținute prin tehnici ADN-recombinant sau hibridare;
- c) extracție din țesuturi biologice;
- d) multiplicarea agenților vii în embrioni sau animale.

(Nu toate principiile din această anexă se pot aplica produselor din categoria a).

*Notă:* În redactarea acestor Reguli s-a acordat importanță cerințelor generale propuse de OMS, pentru localurile de fabricație și laboratoarele de control.

(2) Prezentul standard nu descrie cerințele detaliate pentru clasele specifice de produse biologice. Aceste cerințe sunt descrise în alte ghiduri special elaborate.

### **2. Principiu.**

(1) Fabricația produselor biologice implică anumite considerații specifice provenite din natura produselor și proceselor. Modalitatea în care produsele biologice sunt produse, controlate și administrate necesită unele precauții particulare.

(2) Spre deosebire de produsele medicamentoase convenționale, care se produc folosind tehnici chimice și fizice capabile de un înalt grad de consistență, fabricarea produselor biologice implică procese biologice și materiale, cum ar fi culturile de celule sau extragerea materialului biologic din organisme vii. Tehnologia obținerii produselor biologice presupune în mod inerent variabilitate, astfel încât gama și natura produselor secundare este variabilă. De altfel, materialele folosite în aceste procese de cultivare reprezintă substraturi adecvate pentru creșterea contaminanților microbieni.

(3) Controlul produselor biologice implică de obicei tehnici biologice analitice care au o variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice. Controalele interfazice capătă, prin urmare, o importanță deosebită în fabricația produselor biologice.

### **3. Personal.**

(1) Tot personalul (incluzând pe cel destinat pentru curățenie, întreținere sau Control al calității) folosit în zonele în care se fabrică produse biologice trebuie să primească suplimentar o

---

<sup>1</sup> Produsele biologice fabricate prin aceste metode, includ : vaccinuri, imunoseruri, antigene, hormoni, citokine, enzime și alte produse de fermentație inclusiv anticorpi monoclonali și produse derivate din ADN recombinant

instruire specifică produselor fabricate și activității lor. Personalul trebuie să fie informat și instruit în domeniul igienei și microbiologiei.

(2) Persoanele responsabile de producția și Controlul calității trebuie să aibă o pregătire adecvată în discipline științifice relevante, cum ar fi bacteriologie, biologie, chimie, medicină, farmacie, farmacologie, virologie, imunologie și medicină veterinară, completeate cu suficientă experiență practică, care să le permită să-și exercite funcția de conducere a activității respective.

(3) Pentru siguranța produsului, trebuie să fie luat în considerare statusul imunologic al personalului. Tot personalul angajat în producție, întreținere, testare și îngrijirea animalelor (și inspectorii) trebuie să fie vaccinați dacă este necesar, cu vaccinuri specifice corespunzătoare și starea sănătății lor trebuie să fie controlată periodic. Separat de problema expunerii personalului la agenți infecțioși, toxine puternice sau alergene, este necesară evitarea riscului contaminării lotului de producție cu agenți infecțioși. Vizitatorii trebuie să fie în general excluși din zonele de producție.

(4) Orice schimbare în statusul imunologic al personalului, care poate afecta negativ calitatea produsului exclude activitatea acestuia în zona de producție. Producerea vaccinului BCG și a produselor tuberculinoase trebuie să fie restricționată la personalul specializat, care este monitorizat atent prin controale periodice ale statusului imunologic sau prin control radiologic pulmonar.

(5) În cursul unei zile de lucru, personalul nu trebuie să circule din zonele în care este posibilă expunerea la microorganisme vii sau animale, în zone unde sunt manipulate alte produse sau diferite alte microorganisme. Dacă o astfel de circulație este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare clar definite, incluzând schimbarea îmbrăcăminte și încălțămintei și, unde este necesar, spălarea sub duș a personalului implicat în astfel de procese de producție.

#### **4. Localuri și echipamente.**

(1) Gradul de control al mediului înconjurător din punct de vedere al contaminării cu particule și al contaminării microbiene a spațiilor de producție va fi adaptat produsului și etapelor de producție, având în vedere nivelul de contaminare al materiilor prime și riscul pentru produsul finit.

(2) Riscul contaminării încrucișate între produse biologice, în special pe parcursul etapelor procesului de fabricație, în care se folosesc organisme vii, poate necesita precauții suplimentare privind localurile și echipamentele, cum ar fi utilizarea facilităților și echipamentelor dedicate, producerea în campanie și folosirea sistemelor închise. Natura produsului ca și echipamentele folosite vor determina nivelul de segregare necesar pentru a evita contaminarea încrucișată.

(3) În principiu, trebuie să fie folosite localuri dedicate pentru producerea vaccinului BCG și pentru manipularea organismelor vii folosite în fabricația produselor tuberculinoase.

(4) Trebuie să fie folosite localuri dedicate pentru manipularea lui *Bacillus anthracis*, a lui *Clostridium botulinum* și a lui *Clostridium tetani* pînă cînd procesul de inactivare este terminat.

(5) Producția în campanie poate fi acceptată pentru alte organisme cu formă sporulată cu condiția utilizării facilităților dedicate acestui grup de produse și procesarea într-un timp dat, numai a unui singur tip de produs.

(6) Producția simultană, în aceeași zonă, folosind sistemele închise ale

biofermentatoarelor poate fi acceptată pentru produse de tipul anticorpilor monoclonali și a produselor preparate prin tehnici ADN .

(7) Etapele procesului după recoltare pot fi efectuate simultan în aceeași zonă de producție, respectând precauțiile adecvate pentru prevenirea contaminării încrucișate. Pentru vaccinurile omorâte și toxoizi, o astfel de procesare paralelă va fi efectuată numai după inactivarea culturii sau după detoxificare.

(8) Zonele cu presiune pozitivă vor fi folosite pentru prepararea produselor sterile, dar presiunea negativă în zone specifice în faza expunerii germenilor patogeni este admisă pentru evitarea răspândirii lor.

Acolo unde sunt folosite zonele sau cabinetele de siguranță cu presiune negativă pentru procesarea aseptică a germenilor patogeni, acestea trebuie să fie înconjurate de o zonă sterilă cu presiune pozitivă.

(9) Unitățile de filtrare a aerului trebuie să fie dedicate zonei de procesare respective și nu trebuie să se producă recircularea aerului din zonele în care se manipulează organisme patogene vii.

(10) Localizarea și proiectarea zonelor de producție și al echipamentelor trebuie să permită curățenia eficientă și decontaminarea (ex. prin fumigație). Procedurile de curățenie și decontaminare vor fi validate.

(11) Echipamentele folosite pe durata manevrării microorganismelor vii trebuie să fie proiectate pentru menținerea culturilor în stare pură și necontaminate prin surse externe pe timpul procesării.

(12) Sistemele de conducte, valvele și filtrele de ventilație trebuie să fie proiectate corespunzător pentru ușurarea curățării și sterilizării. Trebuie să fie încurajată folosirea sistemelor de curățare „clean in place” și sterilizare „sterilise in place”. Valvele recipientelor de fermentație trebuie să fie sterilizabile complet cu vapori de apă. Filtrele de ventilație trebuie să fie hidrofobe și validate pentru durata de funcționare programată.

(13) Spațiul de izolare primară va fi proiectat și testat pentru a demonstra lipsa riscului de neetanșitate.

(14) Efluenții care pot conține microorganisme patogene trebuie să fie decontaminați eficient.

(15) Datorită variabilității produselor sau proceselor biologice, unii aditivi sau ingrediente trebuie să fie măsurate sau cântărite în cursul procesului de producție (de ex. soluțiile tampon). În aceste cazuri, cantități mici din aceste substanțe pot fi depozitate în zona de producție.

## **5. Spațiile de cazare a animalelor și îngrijirea lor.**

(1) Animalele sunt folosite pentru fabricația unui număr de produse biologice, de ex. vaccin polio (mămuțe), seruri antivenin de șarpe (cai și capre), vaccin rabic (iepuri, șoareci și hamsteri) și gonadotrofina serică (cai). În plus, animalele pot fi, de asemenea, folosite în Controlul calității multor seruri și vaccinuri, de exemplu vaccin pertussis (șoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin BCG (cobai).

(2) Condițiile generale pentru spațiile de cazare, îngrijire și carantină sunt prezentate în Legea privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice

nr. 265-XVI din 28 iulie 2006. Spațiile de cazare a animalelor folosite în producția și controlul produselor biologice trebuie să fie separate de zonele de producție și control. Starea de sănătate a animalelor de la care provin unele materii prime și a acelor care se folosesc pentru CC și teste de siguranță va fi monitorizată și înregistrată. Personalul folosit în astfel de zone trebuie dotat cu îmbrăcăminte specială și trebuie să existe spații pentru schimbarea acesteia. Acolo unde se folosesc maimuțe pentru producția sau CC produselor biologice, se recomandă respectarea normelor din Cerințele OMS pentru produse biologice Nr. 7.

## **6. Documentație.**

(1) Specificațiile pentru materiile prime biologice pot necesita documentație suplimentară asupra sursei, originii, metodelor de fabricație și controalelor efectuate, în special a controalelor microbiologice.

(2) Se cer în mod obișnuit specificații pentru produsele biologice intermediare și vrac.

## **7. Producție.**

(1) Materii prime.

a) Sursa, originea și calitatea materiilor prime trebuie să fie clar definite. Atunci când testele necesare iau mult timp, poate fi permisă utilizarea materiilor prime înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. În asemenea cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de rezultatele satisfăcătoare ale acestor teste.

b) Atunci când este cerută sterilizarea materiilor prime, aceasta va fi efectuată, ori de câte ori este posibil, prin căldură. Când este necesar, alte metode corespunzătoare pot fi, de asemenea, folosite pentru inactivarea materialelor biologice (ex. iradierea).

(2) Lot de sămânță și sistem de bancă de celule.

a) În scopul prevenirii producerii de modificări nedorite ale proprietăților, care pot apărea prin subcultivări repetate sau generații multiple, producția produselor biologice obținute prin cultura microbiană sau pe culturi de celule provenite din embrioni sau animale, se va baza pe un sistem de loturi de sămânță "mamă" sau "de lucru" și/ sau bănci de celule.

b) Numărul de treceri între lotul de sămânță sau banca de celule și produsul finit va fi în concordanță cu cel consemnat în dosarul pentru autorizarea de punere pe piață. Extinderea la scară industrială a procesului nu trebuie să schimbe această relație fundamentală.

c) Loturile de sămânță și băncile de celule vor fi caracterizate adecvat și testate pentru contaminanți. Compatibilitatea lor pentru folosire trebuie să fie demonstrată ulterior prin menținerea caracteristicilor și calității seriilor succesive de produs. Loturile de sămânță și băncile de celule vor fi stabilite, depozitate și folosite astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare ori alterare.

d) Stabilirea lotului de sămânță și al băncii de celule va fi efectuată într-un mediu controlat adecvat pentru a proteja lotul de sămânță și banca de celule și, dacă este cazul, personalul care manipulează acestea. În timpul stabilirii lotului de sămânță și a băncii de celule nici un alt material viu sau infecțios (de ex. virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) nu trebuie să fie manevrat simultan în aceeași zonă ori de către aceleași persoane.

e) Se va păstra evidența stabilității și reîmprospătării loturilor de sămânță și a băncilor de celule și va fi înscrisă în documente. Containerele de păstrare vor fi ermetic închise, clar

etichetate și ținute la o temperatură corespunzătoare. Va fi ținut cu meticulozitate un inventar. Temperatura de păstrare va fi înregistrată continuu pentru congelatoare și monitorizată corespunzător pentru azot lichid. Orice abatere de la limitele stabilite și orice acțiune corectivă întreprinsă trebuie să fie înregistrată.

f) Numai personalul autorizat trebuie să fie admis să manipuleze materialul și această manipulare trebuie făcută sub supravegherea unei persoane responsabile. Accesul la materialul păstrat trebuie să fie controlat. Diferitele loturi de sămânță sau bănci de celule vor fi păstrate astfel încât să se evite confuzia sau contaminarea încrucișată. Este recomandat să se porționeze loturile de sămânță și băncile de celule și părțile să se păstreze în diferite locuri, pentru a reduce la minimum riscul de a pierde totul.

g) Toate containerele cu loturi de sămânță “mamă” sau “de lucru” sau cu bănci de celule vor fi tratate identic pe durata păstrării. Odată mutate din locul de păstrare, containerele nu vor mai fi returnate la stoc.

(3) Principii de operare.

a) Proprietățile de creștere a mediilor de cultură trebuie să fie demonstrate.

b) Adăugarea materialelor sau a culturilor în fermentatoare și alte recipiente și prelevarea probelor trebuie să fie efectuate în condiții controlate atent pentru asigurarea menținerii absenței contaminării. Trebuie acordată atenție asigurării că recipientele sunt corect conectate atunci când are loc adăugarea sau recoltarea de probe.

c) Centrifugarea și amestecarea produselor poate genera formarea de aerosoli și este necesară controlarea unor astfel de activități, pentru a preveni transferul de microorganisme vii.

d) Dacă este posibil, mediile de cultură vor fi sterilizate „in situ”. Acolo unde este posibil, vor fi folosite filtre de sterilizare „în linie” pentru adăugarea de rutină în fermentatoare a gazelor, mediilor de cultură, acizilor sau bazelor, agenților antispumanti, etc.

e) Se va acorda atenție validării oricărei îndepărtări de virus sau a oricărei inactivării necesare efectuate.

f) În cazurile în care este efectuată în timpul fabricației o inactivare virală ori o acțiune de îndepărtare, vor fi luate măsuri de evitare a riscului recontaminării produselor tratate de către produsele netratate.

g) Pentru cromatografie se folosește o mare varietate de echipamente și, în general, acestea trebuie să fie destinate purificării unui singur produs și să fie sterilizate sau igienizate între serii. Folosirea aceluiași echipament în diferite etape ale procesului, nu este recomandată. Criteriile de acceptare, durata de funcționare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor trebuie să fie bine precizate.

## **8. Controlul calității.**

a) Controalele interfazice au o importanță specială în asigurarea consistenței calității produselor biologice. Acele controale care sunt cruciale pentru calitate (de ex. îndepărtarea virusurilor), dar care nu pot fi efectuate pe produsul finit, trebuie să fie efectuate într-o fază corespunzătoare a producției.

b) Poate fi necesar să se păstreze probe ale produșilor intermediari în cantități suficiente și în condiții corespunzătoare, pentru a permite repetarea ori confirmarea unui control al seriei.

c) Este necesară monitorizarea continuă a anumitor procese de producție (de ex. fermentația). Astfel de date vor forma o parte a înregistrărilor seriei.

d) Atunci când se folosesc culturi continue, trebuie să se acorde atenție specială cerințelor Controlului calității ridicate de acest tip de metodă de producție.

## FABRICAȚIA PRODUSELOR RADIOFARMACEUTICE

### 1. Principiu.

Fabricația și manipularea produselor radiofarmaceutice sunt operații care comportă riscuri potențiale. Parametrii care contribuie la factorii de risc sunt tipurile de radiații emise și timpul de înjumătățire al izotopilor radioactivi. O atenție deosebită se va acorda pentru prevenirea contaminării încrucișate, pentru reținerea contaminanților cu radionuclizi și pentru îndepărtarea deșeurilor. O atenție specială trebuie să se acorde produselor radiofarmaceutice întrucât multe dintre acestea sunt frecvent fabricate în serii mici. Datorită timpului lor de înjumătățire scurt unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de CC. În acest caz, evaluarea continuă a eficacității sistemului de AC devine foarte importantă.

*Notă:* Fabricația produselor radio-farmaceutice trebuie să se supună cerințelor Documentației Tehnice de Normare care stabilesc standardele de bază privind protecția sănătății populației și a personalului față de pericolele radiațiilor ionizante, precum și cerințele autorității naționale.

### 2. Personal.

Tot personalul (incluzând pe cel implicat în curățenie și întreținere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse. În mod special, personalul trebuie să primească informații detaliate și instruire corespunzătoare privind -protecția împotriva radiațiilor.

### 3. Localuri și echipamente.

(1) Produsele radioactive trebuie să fie depozitate, prelucrate, ambalate și controlate în locuri separate, destinate acestor activități. Echipamentul folosit pentru operațiile de fabricație trebuie să fie rezervat pentru produse radiofarmaceutice.

(2) În scopul reținerii particulelor radioactive poate să fie necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, față de zonele înconjurătoare. Oricum, întotdeauna este necesar să se protejeze produsul de contaminarea mediului.

(3) În cazul produselor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerințelor de mediu descrise în Anexa referitoare la produsele sterile. Aceste cerințe pot fi realizate prin dotarea punctului de lucru cu un flux de aer laminar cu filtru HEPA pentru filtrarea aerului și prin instalarea de sas-uri la intrarea în zonă. Posturile de lucru total izolate pot să îndeplinească aceste cerințe. Ele trebuie să fie situate într-un mediu cel puțin de clasă D.

(4) Aerul evacuat din zonele în care sunt manipulate produsele radioactive nu trebuie să fie recirculat; gurile de evacuare a aerului trebuie proiectate astfel încât să evite posibila contaminare a mediului cu particule radioactive și gaze.

(5) Trebuie să existe un sistem de prevenire a intrării aerului în zona curată prin conductele de evacuare, de exemplu când sistemul de evacuare nu funcționează.

### 4. Producție.

(1) Trebuie evitată producția simultană de produse radioactive diferite în aceleași zone de lucru și în același timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucișate sau a amestecurilor.

(2) Validarea procesului, controalele interfazice și monitorizarea parametrilor procesului și ai mediului sunt factori de o importanță specială în cazurile în care este necesar să se decidă asupra eliberării sau respingerii unei serii sau unui produs înainte ca toate testele să fie terminate.

#### **5. Controlul calității.**

(1) Când produsele trebuie să fie expediate înaintea terminării tuturor testelor, acest lucru nu reduce obligația înregistrării oficiale a deciziei pe care trebuie să o ia Persoana Calificată asupra conformității seriei. În acest caz, trebuie să existe o procedură scrisă care detaliază toate datele privind producția și C.C. care trebuie luate în considerare și evaluate înainte de expedierea seriei. De asemenea, o procedură trebuie să descrie acele măsuri care vor fi luate de Persoana Calificată dacă s-au obținut rezultate necorespunzătoare după expediere.

(2) Trebuie reținute contraprobe din fiecare serie dacă Certificatul de înregistrare nu prevede altfel.

#### **6. Distribuție și retrageri.**

Înregistrările amănunțite privind distribuția trebuie să fie păstrate și trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile ce trebuie luate pentru oprirea utilizării produselor radiofarmaceutice necorespunzătoare. Trebuie să se demonstreze că, operațiile de retragere sunt operabile în cel mai scurt timp.

## FABRICAȚIA GAZELOR MEDICINALE

### 1. Principiu.

(1) Această anexă se referă la fabricația gazelor medicinale, care este un proces industrial specializat, neefectuat în mod normal de către companiile farmaceutice. Anexa nu se ocupă de fabricația și manipularea gazelor medicinale în spitale. Totuși, părți importante din această anexă pot fi utilizate ca bază pentru astfel de activități.

(2) Fabricația gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecință, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuși, există un risc de contaminare încrucișată cu alte gaze.

(3) Fabricația gazelor medicinale se efectuează în conformitate cu cerințele de bază ale prezentelor RBPFM și anexele corespunzătoare, cu cerințele standardelor Farmacopeei, cu prevederile din Legea cu privire la gaze 136-XIV din 17 septembrie 1998.

### 2. Personal.

(1) Persoana Calificată responsabilă cu eliberarea gazelor medicinale, trebuie să dețină un grad de calificare în vederea desfășurării activității de producție și control a gazelor medicinale.

(2) Tot personalul implicat în fabricația gazelor medicinale trebuie să înțeleagă cerințele RBPFM relevante pentru gazele medicinale și trebuie să fie conștient de aspectele critice importante și potențialele riscuri pentru pacienți cauzate de gazele medicinale.

### 3. Localuri și echipamente.

(1) Localuri.

a) Gazele medicinale trebuie umplute într-o zonă separată de gazele nemedicinale iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de recipiente. În cazuri excepționale, poate fi acceptată umplerea în campanie în aceeași zonă, cu condiția să se ia precauții specifice și să fie efectuată validarea necesară.

b) Localurile trebuie să ofere spațiu suficient pentru operațiile de fabricație, testare și depozitare pentru a evita riscul amestecării. Localurile trebuie să fie curate și ordonate pentru a încuraja o activitate ordonată și o depozitare adecvată.

c) Zonele de umplere trebuie să fie suficient de mari și să fie astfel organizate încât să asigure:

- zone separate, marcate pentru gaze diferite;
- identificarea clară și separarea buteliilor goale de cele aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în așteptare pentru umplere”, „umplut”, „carantină”, „aprobat”, „respins”).

Metoda folosită pentru a realiza aceste nivele de separare, va depinde de natura, timpul de execuție și complexitatea tuturor operațiilor, dar pot fi utilizate marcarea zonelor pe pardoseli, împărțirile, pereții despărțitori și semne sau orice alt mijloc corespunzător.

(2) Echipamente.

a) Toate echipamentele de fabricație și testare trebuie să fie calificate și calibrate regulat.

b) Este necesar să se asigure că fiecare gaz este introdus în recipientul corespunzător. Cu excepția proceselor de umplere automată validate, nu trebuie să existe interconexiuni între conductele transportoare de gaze diferite. Dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni de umplere care corespund numai la valva pentru acel gaz particular sau amestec de gaze, astfel încât numai recipiente corespunzătoare să poată fi atașate la dispozitivul de umplere simultană (utilizarea unui dispozitiv de umplere simultană și a unor conexiuni pentru valve cu valve de legătură, poate fi subiectul unor standarde naționale sau internaționale).

c) Operațiile de reparație și întreținere nu trebuie să afecteze calitatea gazelor medicinale.

d) Umplerea gazelor nemedicinale trebuie evitată în zonele și cu echipamentele destinate pentru producția de gaze medicinale. Excepțiile pot fi acceptate cu condiția ca gazul folosit pentru scopuri nemedicinale să fie de o calitate cel puțin egală cu calitatea gazului medicinal, și dacă RBPFM sunt menținute. Trebuie să existe o metodă validată care să nu permită întoarcerea gazelor în linia care alimentează zona de umplere pentru gazele nemedicinale, pentru a preveni contaminarea gazului medicinal.

e) Tancurile de depozitare și tancurile de distribuție mobile trebuie să fie dedicate unui singur gaz și unei calități bine definite a acestui gaz. Totuși, gazele medicinale lichefiate pot fi depozitate sau transportate în aceleași tancuri ca aceleași gaze nemedicinale cu condiția ca acestea din urmă să fie de calitate cel puțin egală cu cea a gazului medicinal.

#### **4. Documentație.**

Datele incluse în înregistrările pentru fiecare serie de butelii umplute trebuie să asigure că fiecare butelie umplută poate fi urmărită din punctul de vedere al aspectelor semnificative ale operațiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:

- a) numele produsului;
- b) data și ora operațiilor de umplere;
- c) referire la stația de umplere utilizată;
- d) echipamentul utilizat;
- e) numele și referirea la specificația gazului sau a fiecărui gaz din amestec;
- f) operațiile efectuate înaintea umplerii (vezi Partea II, Anexa 4, pct. 5, alin. (2), diviziunea e));
- g) cantitatea și mărimea buteliilor înainte și după umplere;
- h) numele persoanei care a efectuat umplerea;
- i) inițialele operatorilor pentru fiecare etapă importantă (eliberarea liniei, recepția buteliilor, golirea buteliilor, etc);
- j) parametrii cheie care sunt necesari pentru a asigura corecta umplere în condiții

standard;

k) rezultatele testelor de control al calității și unde a fost calibrat fiecare echipament înainte de fiecare test, referirea la specificația gazului și rezultatele verificărilor calibrării;

l) rezultatele verificărilor corespunzătoare pentru a asigura că recipientele au fost umplute;

m) un model al etichetei cu codul seriei;

n) detalii despre orice probleme sau evenimente neobișnuite, autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere;

o) acordul, data și semnătura persoanei responsabile cu activitatea de umplere.

## **5. Producție.**

(1) Toate etapele critice ale proceselor de fabricație trebuie să fie validate.

(2) Producție vrac.

a) Gazele vrac folosite pentru uz medicinal pot fi preparate prin sinteză chimică sau obținute din resurse naturale urmată de etape de purificare dacă este necesar (de exemplu într-o fabrică de separare a aerului). Aceste gaze pot fi considerate Substanțe Farmaceutice Active (SFA) sau produse farmaceutice vrac în funcție de decizia autorității naționale competente.

b) Trebuie să fie disponibilă documentație care să specifice puritatea, alte componente și impurități posibile care pot fi prezente în gazul sursă și în etapele de purificare, dacă este cazul. Trebuie să fie disponibile diagrame de flux pentru fiecare proces diferit.

c) Toate etapele de separare și purificare trebuie să fie proiectate pentru a opera cu eficacitate optimă. De exemplu, impuritățile care pot afecta o etapă de purificare trebuie să fie îndepărtate înainte de a se ajunge la acea etapă.

d) Etapele de separare și purificare trebuie să fie validate în ceea ce privește eficacitatea și monitorizate conform rezultatelor validării. Unde este necesar, controlul interfazic trebuie să includă testarea continuă pentru a monitoriza procesul. Întreținerea și înlocuirea componentelor consumabile ale echipamentelor, cum ar fi filtrele de purificare, trebuie să se bazeze pe rezultatele monitorizării și validării.

e) Dacă este cazul, trebuie să fie documentate limite pentru temperaturile procesului și monitorizarea procesului trebuie să includă măsurarea temperaturii.

f) Sistemele de calculatoare utilizate în controlul sau monitorizarea procesului trebuie să fie validate.

g) Pentru procesele continue, definiția unei serii trebuie să fie documentată și asociată testării gazului vrac.

h) Fabricația gazului trebuie monitorizată continuu în ceea ce privește calitatea și impuritățile.

i) Apa de răcire utilizată în timpul comprimării aerului trebuie să fie monitorizată din punct de vedere al calității microbiologice atunci când vine în contact cu gazul medicinal.

j) Toate operațiile de transfer, incluzând controalele înainte de transfer, a gazelor lichefiate din depozitul primar trebuie să se facă în conformitate cu proceduri scrise întocmite astfel încât să se evite orice contaminare. Linia de transfer trebuie echipată cu o valvă anti-retur sau cu orice alternativă corespunzătoare. Trebuie acordată o atenție deosebită la purjarea conexiunilor flexibile, a furtunelor de cuplare și a conectoarelor.

k) O nouă cantitate de gaz poate fi adăugată în tancurile de păstrare a produsului vrac, conținând același gaz din livrările anterioare. Rezultatele probelor prelevate trebuie să arate că, calitatea gazului furnizat este acceptabilă. O astfel de probă se poate preleva din:

- gazul furnizat înainte ca noua cantitate să fie adăugată; sau
- din tancul de stocare vrac după adăugare și amestecare.

l) Gazele vrac pentru uz medicinal, trebuie definite ca o serie, controlate în conformitate cu monografiile relevante din Farmacopee și eliberate pentru umplere.

(3) Umplere și etichetare.

a) Pentru umplerea gazelor medicinale trebuie definită seria.

b) Buteliile pentru gaze medicinale trebuie să fie în conformitate cu specificațiile tehnice corespunzătoare. Valvele de evacuare trebuie să fie echipate după umplere cu sigilii de originalizare. De preferință, buteliile trebuie să aibă valve de reținere a presiunii minime cu scopul de a avea o protecție adecvată împotriva contaminării.

c) Dispozitivul de umplere a gazelor cât și buteliile trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale (vezi Anexa 4, pct.3, alin. (2), diviziunea b). Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor și valvelor.

d) Curățarea și evacuarea echipamentului de umplere și a conductelor trebuie să se facă în conformitate cu proceduri scrise. Acest lucru este extrem de important după întreținere sau după alterarea integrității sistemului. Verificarea absenței contaminanților trebuie să se facă înainte ca linia să fie eliberată pentru utilizare. Trebuie păstrate înregistrări.

e) Buteliile trebuie supuse unei inspecții vizuale interne atunci când:

- sunt noi;
- sunt supuse unui test de presiune hidrostatică sau test echivalent.

După potrivirea valvei, aceasta trebuie menținută într-o poziție închisă pentru a preveni orice contaminare a buteliei.

f) Verificările care trebuie făcute înainte de umplere trebuie să includă:

- O verificare pentru a determina presiunea reziduală (> 3 până la 5 bar) pentru a se asigura că butelia nu este goală;

- Buteliile fără presiune reziduală trebuie puse deoparte pentru măsurări suplimentare cu scopul de a verifica dacă nu sunt contaminate cu apă sau alți contaminanți. Acestea pot include curățarea cu metode validate sau inspecția vizuală dacă se justifică;

- Asigurarea că toate etichetele seriei și alte etichete (dacă sunt deteriorate) au fost îndepărtate;

- Inspecția externă vizuală a fiecărei valve și butelii pentru urme de lovituri, de arsuri, resturi, alte avarii și contaminări cu ulei sau grăsimi; buteliile trebuie să fie curățate, testate și menținute într-o manieră corespunzătoare;

- Verificare a fiecărei butelii sau a valvei de conectare a recipientelor criogenice pentru a determina dacă tipul acestora este corespunzător gazului medicinal implicat;

- Verificare a „datei codului de testare” pentru a determina dacă testul de presiune hidrostatică sau un test echivalent a fost efectuat și este încă valid, așa cum cer ghidurile naționale sau internaționale;

- Verificare pentru a determina dacă fiecare butelie este codată color în concordanță cu standardul relevant.

g) Buteliile care au fost returnate pentru reumplere trebuie să fie pregătite cu mare grijă pentru a minimiza riscul de contaminare. Pentru gazele comprimate, la o presiune de umplere de 200 bar, trebuie să se obțină o impuritate maximă teoretică de 500 ppm v/v (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).

h) Buteliile pot fi pregătite după cum urmează:

- Orice gaz rămas în butelii trebuie îndepărtat prin evacuarea recipientului (cel puțin pînă la o presiune absolută remanentă de 150 milibar); sau

- Prin golirea fiecărui recipient, urmată de purjare utilizînd metode validate (presurizare parțială pînă la cel puțin 7 bar și apoi golire).

k) Pentru butelii echipate cu valve de presiune reziduală (pozitivă), o evacuare sub vacuum la 150 milibar este suficientă dacă presiunea este pozitivă. Ca o alternativă, trebuie efectuată testarea completă a gazului remanent din fiecare butelie.

l) Trebuie să se facă verificări corespunzătoare pentru a se asigura că recipientele sunt umplute. O indicație a faptului că sunt umplute corespunzător se poate face prin asigurarea că exteriorul buteliei este cald la atingerea ușoară în timpul umplerii.

m) Fiecare butelie trebuie să fie etichetată și codată-color. Numărul seriei și/sau data de umplere și cea de expirare pot fi pe o etichetă separată.

## **6. Controlul calității.**

(1) Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice trebuie să fie cel puțin de calitatea apei potabile și trebuie monitorizată în mod curent pentru contaminarea microbiologică.

(2) Fiecare gaz medicinal trebuie testat și eliberat în acord cu specificațiile sale. În plus, fiecare gaz medicinal trebuie testat conform cerințelor relevante din farmacopee, cu o periodicitate corespunzătoare asigurării conformității.

(3) Sursa de gaz vrac trebuie să fie eliberată pentru umplere (vezi Anexa 4, pct. 5, alin. (2), diviziunea I).

(4) În cazul unui singur gaz medicinal umplut prin intermediul unui dispozitiv de umplere simultană a mai multor butelii, cel puțin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere simultană trebuie să fie testată pentru identificare, dozare și, dacă este necesar, conținutul de apă, de fiecare dată cînd buteliile sunt schimbate pe dispozitivul de umplere.

(5) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelii, în câte una la un interval de timp, prin operații de umplere individuală, cel puțin o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testată pentru identificare și dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este producția într-un schimb, folosind același personal, echipament și serie de gaz vrac.

(6) În cazul unui produs finit gazos obținut de la același dispozitiv de umplere prin amestecarea a două sau mai multe gaze diferite într-o butelie, cel puțin o butelie de la fiecare ciclu de operare al dispozitivului de umplere simultană trebuie să fie testată pentru identificare, dozare și, dacă este necesar, conținut în apă pentru toate gazele componente și pentru identificarea echilibrului de gaze din amestec. Când buteliile sunt umplute individual, fiecare butelie trebuie testată pentru identificarea și dozarea tuturor gazelor componente și, cel puțin o butelie din fiecare ciclu de umplere neîntrerupt trebuie testată pentru identificarea echilibrului de gaze din amestec.

(7) Când gazele sunt amestecate în conductă înaintea umplerii (de exemplu amestecul protoxid de azot/ oxigen) este necesară testarea continuă a amestecului înainte de umplere.

(8) Când o butelie este umplută cu mai mult decât un gaz, procesul de umplere trebuie să asigure că gazele sunt corect amestecate în fiecare butelie și sunt complet omogene.

(9) Fiecare butelie umplută trebuie să fie testată pentru scurgeri folosind o metodă corespunzătoare, înainte de montarea sigiliului. În cazul în care se efectuează prelevare și testare, testul de scurgere trebuie făcut după testare.

(10) În cazul unui gaz lichefiat criogenic, umplut în recipiente criogenice pentru livrare la utilizatori, fiecare recipient trebuie testat pentru identificare și dozare.

(11) Pentru recipientele criogenice care sunt reținute de către beneficiari și reumplute „pe loc” de la tancurile mobile de livrare nu este necesar să se preleveze probe după umplere, cu condiția ca firma care efectuează operația de umplere să furnizeze un certificat de analiză pentru o probă prelevată din tancul mobil de umplere. Recipientele criogenice reținute de beneficiari trebuie testate periodic pentru a confirma că conținutul este în conformitate cu cerințele din Farmacopee.

(12) Nu se cere păstrarea de contraprobe, dacă nu se prevede altfel.

## **7. Depozitare și eliberare.**

(1) Toate buteliile umplute trebuie păstrate în carantină pînă cînd sunt eliberate de către persoana calificată.

(2) Buteliile cu gaz trebuie să fie păstrate într-un loc acoperit și să nu fie expuse la temperaturi extreme. Zonele de păstrare trebuie să fie curate, uscate, bine ventilate și lipsite de materiale inflamabile pentru a asigura că buteliile rămîn curate pînă în momentul utilizării.

(3) Condițiile de păstrare trebuie să permită separarea gazelor diferite și a buteliilor pline de cele goale și să permită rotația stocului pe principiul primul intrat – primul ieșit.

(4) Buteliile de gaz trebuie protejate de condițiile de vreme nefavorabilă în timpul transportului. Pentru amestecurile de gaze la care survine separarea la îngheț trebuie aplicate condiții specifice pentru depozitare și transport.

## ***Noțiuni generale***

Mai jos sunt definiți termenii referitori la fabricația gazelor medicinale care nu sunt definiți

în RBPFM curente, dar care sunt utilizați în prezenta Anexă.

**Butelie (cylinder):** un recipient rezistent la presiune, transportabil, cu o capacitate pentru apă care să nu depășească 150 litri.

*Notă:* În acest document atunci când se folosește cuvântul butelie, se înțelege, atunci când este cazul, grup de butelii.

**Dispozitiv de umplere simultană (manifold):** echipament sau aparat proiectat să permită golirea și umplerea simultană a unuia sau mai multor recipiente pentru gaz.

**Evacuare (evacuate):** îndepărtarea gazului rezidual dintr-un recipient prin vidare.

**Fabrică de separare a aerului (air separation plant):** fabrica de separare a aerului preia aer atmosferic și, prin intermediul unor procese de purificare, curățare, comprimare, răcire, lichefiere și distilare, separă aerul în gazele oxigen, azot și argon.

**Gaz (gas):** o substanță sau un amestec de substanțe care este complet gazos la 1,013 bar (101,325 kPa) și 15°C sau are o presiune de vapori care depășește 3 bar (300 kPa) la +50°C.

**Gaz comprimat (compressed gas):** un gaz care atunci când este ambalat sub presiune este în întregime în stare gazoasă la -50°C.

**Gaz criogenic (cryogenic gas):** gaz care lichefiază la 1,013 bar la temperaturi mai mici de -150°C.

**Gaz lichefiat (liquified gas):** un gaz care atunci când este ambalat sub presiune, este parțial lichid (gaz deasupra unui lichid) la -50°C.

**Gaz medicinal (medicinal gas):** orice gaz sau amestec de gaze destinat administrării la pacienți în scopuri terapeutice, de diagnostic sau profilactice, utilizând acțiune farmacologică și clasificat ca un produs medicamentos.

**Gaz vrac (bulk gas):** orice gaz pentru uz medicinal, care a fost procesat complet cu excepția ambalării finale.

**Golire (blowing down):** scăderea presiunii până la presiune atmosferică.

**Grup de butelii (cylinder bundle):** un ansamblu de butelii, care sunt asamblate împreună într-un cadru și interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate și utilizate ca o unitate.

**Maximul teoretic al impurităților reziduale (maximum theoretical residual impurity):** impuritățile gazoase care provin de la o posibilă poluare anterioară și care au rămas după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere.

*Notă:* Calculul maximului teoretic de impurități este relevant numai pentru gazele comprimate și presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.

**Purjare (purge):** golirea și curățarea unei butelii

- prin golire și evacuare; sau
- prin golire, presurizare parțială cu gazul respectiv și apoi golire.

**Recipient (container):** un recipient este un vas criogenic, un tanc, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care intră în contact direct cu gazul medicinal.

**Tanc (tank):** recipient static pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic.

**Test de presiune hidrostatică (hydrostatic pressure test):** test executat din motive de siguranță așa cum se prevede în ghidurile naționale sau internaționale, pentru a se asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiune ridicată.

**Valvă (valve):** Dispozitiv pentru deschiderea și închiderea recipientelor.

**Valvă anti-retur (non-return valve):** valvă care permite curgerea numai într-o singură direcție.

**Valvă de retenție pentru presiune minimă (minimum pressure retention valve):** valvă echipată cu un sistem anti-retur care menține o presiune definită (aproximativ 3 până la 5 bar peste presiunea atmosferică) pentru a preveni contaminarea în timpul utilizării.

**Vas criogenic (cryogenic vessel):** un recipient static sau mobil, izolat termic, proiectat pentru a conține gaze lichefiate sau criogenice. Gazul este îndepărtat în formă gazoasă sau lichidă.

**Zonă (area):** o parte a unui local care este specifică fabricației gazelor medicinale.

## **FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE DE ORIGINE VEGETALĂ**

### **1. Principiu.**

Ținând seama de natura lor adesea complexă și variabilă, de numărul și de cantitatea mică în principii active definite, controlul materiilor prime, depozitarea și prelucrarea prezintă o importanță particulară în fabricația produselor medicamentoase de origine vegetală.

### **2. Localuri.**

#### (1) Zone de depozitare.

a) Materiile prime vegetale (neprelucrate) trebuie să fie depozitate în zone separate. Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată și să fie dotată astfel încât să asigure protecția împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale și microorganisme aduse cu materiile prime vegetale și pentru a evita contaminarea încrucișată. Recipientele trebuie să fie astfel dispuse încât ele să permită circulația liberă a aerului.

b) Trebuie să se acorde o atenție deosebită curățeniei și bunei întrețineri a zonelor de depozitare, în mod particular când se produce praf.

c) Depozitarea plantelor, extractelor, tincturilor și a altor preparate poate să necesite condiții speciale de umiditate, temperatură sau de protecție contra luminii; aceste condiții trebuie să fie asigurate și monitorizate.

#### (2) Zonă de producție.

Trebuie luate măsuri specifice în timpul operațiilor de prelevare a probelor, cântărire, amestecare și prelucrare a materiilor prime vegetale ori de câte ori se produce praf, pentru a ușura curățirea și a evita contaminarea încrucișată ca de exemplu extracția prafului, folosirea de localuri dedicate acestor activități, etc.

### **3. Documentație.**

#### (1) Specificații pentru materiile prime.

În afara datelor descrise în RBPFM (Capitolul IV, pct. 16, alin. (2)), specificațiile pentru materiile prime vegetale trebuie să includă, dacă este posibil:

- a) denumirea botanică (cu numele autorului clasificării dacă este cazul, exemplu Linne);
- b) detalii asupra provenienței plantei (țara sau regiunea de origine și, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedura de colectare, posibile pesticide utilizate, etc.);
- c) dacă este utilizată planta întreagă sau numai o parte;
- d) când este cumpărată o plantă uscată trebuie specificat sistemul de uscare;
- e) descrierea plantei și a caracterelor sale macro și microscopice;

f) teste de identificare adecvate incluzînd, unde este cazul, teste de identificare pentru principiile active cunoscute sau pentru markeri; o probă de referință trebuie să fie disponibilă pentru identificare;

g) metoda de dozare, unde este cazul, a constituienților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor;

h) metode adecvate pentru determinarea unei eventuale contaminări cu pesticide și limitele admise;

i) teste pentru determinarea contaminării fungice și/ sau microbiene, incluzînd alfatoxinele și infestările cu paraziți și limitele admise;

j) teste pentru metale toxice și pentru eventualii contaminanți și falsificanți;

k) teste pentru materiale străine.

Trebuie să existe documente referitoare la orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice, microbiene sau altor infestări. Specificațiile pentru astfel de proceduri trebuie să fie disponibile și trebuie să includă detalii despre proces, testări și limite pentru rezidii.

(2) Instrucțiuni de prelucrare.

a) Instrucțiunile de prelucrare trebuie să descrie diferitele operații la care sunt supuse materiile prime vegetale, ca uscare, mărunțire și cernere și să includă timpul, temperaturile de uscare și metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor. De asemenea ele trebuie să conțină o descriere a cernerii de siguranță sau a altor metode folosite pentru eliminarea materialelor străine.

b) Pentru producerea unui preparat din materii prime vegetale, instrucțiunile trebuie să includă detalii cu privire la baza sau solventul, timpul și temperaturile de extracție, detalii despre fazele de concentrare și metodele utilizate.

#### **4. Prelevarea probelor.**

Datorită faptului că materiile prime vegetale conțin un complex de plante individuale și prezintă un element de heterogenitate, prelevarea probelor trebuie să se realizeze cu o grijă deosebită de către un personal care posedă cunoștințele necesare. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentația sa proprie.

#### **5. Controlul calității.**

(1) Personalul CC trebuie să aibă cunoștințe necesare în domeniul produselor medicamentoase de origine vegetală pentru a putea efectua testele de identificare și a recunoaște falsificările, prezența proliferării fungilor, infestările, neuniformitățile în timpul livrării de materii prime vegetale, etc.

(2) Identitatea și calitatea materiilor prime vegetale și a produselor finite trebuie să fie testată în conformitate cu Documentația Tehnico Normativă.

## **PRELEVAREA PROBELOR DE MATERII PRIME ȘI A MATERIALELOR DE AMBALARE**

### **1. Principiu.**

Prelevarea probelor este o operație importantă prin care este luată numai o mică parte dintr-o serie. Concluzii relevante pentru întreaga serie nu pot fi trase pe baza unor teste efectuate pe probe nereprezentative. Prelevarea corectă a probelor este astfel o parte importantă a sistemului de Asigurare a calității (AC).

*Notă:* Prelevarea probelor este tratată în Capitolul VI al RBPFM, Articolul 37. Această anexă conține prevederi suplimentare privind prelevarea probelor de materii prime și materiale de ambalare.

### **2. Personal.**

Personalul care prelevează probe trebuie să fie instruit inițial și continuu pentru a putea efectua această operație corect. Această instruire trebuie să includă:

- a) planurile de prelevare a probelor;
- b) procedurile scrise de prelevare;
- c) tehnicile și echipamentele de prelevare;
- d) riscurile contaminării încrucișate;
- e) precauțiile care trebuie luate în legătură cu substanțele instabile și/ sau sterile;
- f) importanța examinării aspectului exterior al materialelor, recipientelor și etichetelor;
- g) importanța înregistrării tuturor evenimentelor neprevăzute sau neobișnuite.

### **3. Materii prime.**

(1) În mod normal, identitatea unei serii întregi de materii prime nu poate fi garantată decât dacă se prelevează probe individuale din toate recipientele care conțin aceeași serie și testarea identității se efectuează pe fiecare probă. Este permis să se preleveze probe numai într-o anumită proporție din numărul total de recipiente atunci când a fost stabilită o procedură validată pentru a garanta că identitatea menționată pe eticheta fiecărui recipient care conține materii prime este întotdeauna corectă.

(2) Această validare trebuie să țină seama cel puțin de următoarele aspecte:

- a) natura și statutul fabricantului și al furnizorului și însușirea de către aceștia a cerințelor RBPFM din industria farmaceutică;
- b) sistemul de AC al fabricantului de materii prime;
- c) condițiile de fabricație și de control ale materiilor prime;

d) natura materiilor prime și a produselor medicamentoase pentru a căror obținere sunt destinate;

(3) În aceste condiții, este posibil ca un procedeu validat care nu prevede testarea identității conținutului fiecărui recipient cu materie primă să poată fi acceptat pentru:

a) materii prime care provin de la un fabricant sau o uzină în care nu se realizează decât un singur produs;

b) materii prime care provin direct de la un fabricant sau livrate într-un recipient sigilat de fabricant cu condiția ca să existe o experiență referitoare la credibilitatea fabricantului și sistemul de A.C. al fabricantului să fie controlat regulat de către cumpărător, fabricantul produsului medicamentos sau de către un organism oficial acreditat.

(4) Este puțin probabil ca o astfel de procedură să poată fi validată satisfăcător pentru:

a) materii prime furnizate prin intermediari (cum sunt brokerii) și al căror fabricant este necunoscut sau nu este supus auditării;

b) materii prime folosite la prepararea produselor medicamentoase parenterale.

(5) Calitatea unei serii de materii prime poate fi evaluată prin prelevarea și testarea unei probe reprezentative. Probele luate pentru testarea identității pot să fie folosite în acest scop. Numărul de probe prelevate pentru obținerea unei probe reprezentative trebuie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare a probelor. Numărul de probe individuale care poate fi amestecat pentru a forma o probă medie trebuie să fie definit ținând seama, în mod egal, de natura materiei prime, de cunoașterea furnizorului și de omogenitatea probei medii.

#### **4. Materiale de ambalare.**

Planul de prelevare a materialelor de ambalare trebuie să țină seama de următoarele elemente: cantitatea primită, calitatea cerută, natura materialului (de exemplu: materiale de ambalare primară și/ sau materiale de ambalare imprimate), metodele de producție, ca și de cunoașterea sistemului de AC al fabricantului materialelor de ambalare, bazată pe audituri. Numărul de probe prelevate trebuie să fie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare a probelor.

## **FABRICAREA LICHIDELOR, CREMELOR ȘI UNGUENTELOR**

### **1. Principiu.**

Lichidele, cremele și unguentele pot fi în mod deosebit susceptibile la diferite contaminări, mai ales la cele de origine microbiană în cursul fabricației lor. Ca urmare trebuie luate măsuri speciale pentru a se evita orice tip de contaminare.

### **2. Localuri și echipamente.**

(1) Este recomandată utilizarea sistemelor închise de fabricație și transfer în vederea protejării produsului împotriva contaminărilor. Zonele de producție în care produsele sau recipientele curate, neacoperite sunt expuse la aer trebuie, în mod normal, să fie ventilate eficient cu aer filtrat.

(2) Rezervoarele, recipientele, conductele și pompele trebuie să fie proiectate și instalate astfel încât să poată fi ușor curățate și, dacă este necesar, dezinfectate. În particular, echipamentul trebuie să fie conceput astfel încât să cuprindă un minimum de spații moarte și locuri unde s-ar putea acumula reziduuri care să contribuie la proliferarea microbiană.

(3) Trebuie să fie evitată peste tot unde aceasta este posibil utilizarea aparaturii din sticlă. Oțelul inoxidabil de calitate superioară este adesea materialul ales pentru părțile destinate să vină în contact cu produsele.

### **3. Producție.**

(1) Calitatea chimică și microbiologică a apei utilizate pentru producție trebuie să fie precizată și controlată. Trebuie evitat, prin întreținerea corespunzătoare a sistemelor de apă, orice risc de proliferare microbiană. După orice dezinfecție chimică a acestor sisteme este de preferat să urmeze o procedură de spălare validată care să garanteze îndepărtarea eficientă a agentului dezinfectant.

(2) Calitatea produselor vrac livrate în rezervoare tip cisternă trebuie să fie controlată înaintea transferului lor în rezervoarele de stocare a produselor vrac.

(3) Atunci când materialele sunt transferate prin conducte trebuie verificat că ele ajung la locul lor de destinație.

(4) Materialele susceptibile de a elibera fibre sau alți contaminanți (de exemplu: cartonul sau paleții din lemn) nu trebuie să pătrundă în zonele unde produsele sau recipientele curate sunt expuse la aer.

(5) Trebuie supravegheată menținerea omogenității amestecurilor, a suspensiilor, etc. în cursul umplerii. Procedurile de amestecare și de umplere trebuie să fie validate. Trebuie acordată o grijă deosebită la începutul unui proces de umplere, după fiecare întrerupere și la sfârșitul procesului ca să se asigure menținerea omogenității.

(6) Când produsul finit nu este ambalat imediat, perioada maximă de depozitare și condițiile de depozitare trebuie să fie specificate și respectate.

## **FABRICAȚIA PREPARATELOR SUB FORMĂ DE AEROSOLI SUB PRESIUNE PENTRU INHALAT PREZENTATE ÎN RECIPIENTE CU VALVĂ DOZATOARE**

### **1. Principiu.**

Fabricația produselor medicamentoase sub formă de aerosoli, sub presiune, pentru inhalat, în recipiente prevăzute cu o valvă dozatoare necesită prevederi speciale datorită naturii deosebite a acestei forme farmaceutice. Fabricația trebuie să se desfășoare în condiții care să minimizeze contaminarea microbiană și cu particule. Asigurarea calității componentelor valvei și, în cazul suspensiilor, a omogenității produsului sunt tot atât de importante.

### **2. Generalități.**

În prezent, sunt utilizate două metode generale de fabricație și de umplere:

a) sistemul cu două etape (umplere sub presiune).

Principiul activ este suspendat într-un propulsor cu punct de fierbere ridicat, doza este introdusă în recipient, valva este fixată în lăcaș și propulsorul cu punct de fierbere scăzut, este injectat prin țeava valvei pentru a se obține produsul finit. Suspensia de principiu activ în propulsor este menținută la temperatură scăzută pentru a reduce pierderea prin evaporare;

b) sistemul cu o singură etapă (umplere la rece).

Principiul activ este suspendat într-un amestec de propulsori și menținut fie sub presiune înaltă sau la temperatură scăzută, fie ambele. Suspensia este introdusă apoi în recipient printr-o singură operație.

### **3. Localuri și echipamente.**

(1) Fabricația și umplerea trebuie să fie efectuate pe cât posibil în sistem închis.

(2) Când produsele sau accesoriile curate vin în contact cu aerul, zona trebuie să fie alimentată cu aer filtrat, trebuie să fie în conformitate cel puțin cu cerințele clasei de aer D și intrarea în zonă trebuie să se facă prin sas-uri.

### **4. Producție și controlul calității.**

(1) Valvele dozatoare pentru preparatele sub formă de aerosoli sub presiune sunt articole a căror fabricație e mult mai complicată decât a altor accesorii farmaceutice. Specificațiile, prelevarea probelor și testarea trebuie să fie adaptate la această situație. Auditul sistemului de A.C. la fabricantul de valve prezintă o importanță deosebită.

(2) Toate fluidele (de exemplu: propulsorii lichizi sau gazoși) trebuie să fie filtrate pentru a îndepărta particulele mai mari de 0,2 microni. Este de dorit, dacă este posibil, să se procedeze la o nouă filtrare imediat înaintea umplerii.

(3) Recipientele și valvele trebuie să fie curățate conform unei proceduri validate, în funcție de destinația produsului pentru a garanta absența contaminanților cum sunt cei provenind de la substanțele auxiliare folosite în fabricație (de exemplu lubrifianți) sau a contaminanților microbieni. După curățare, valvele trebuie să fie păstrate în recipiente curate și închise și trebuie să se ia precauții în vederea prevenirii introducerii contaminanților în cursul manipulării

ulterioare (de exemplu în timpul prelevării probelor). Recipientele care sosesc la nivelul benzii de umplere trebuie ori să fie curate, ori să fie curățate imediat înaintea umplerii.

(4) Trebuie să se ia precauții care să garanteze omogenitatea suspensiilor la locul de umplere pe tot parcursul procesului.

(5) În cazul unei fabricații în două etape este necesar să se asigure ca cele două umpleri să fie corect cântărite, astfel încât să se obțină compoziția corectă. În acest scop, este de dorit controlul 100% al greutateii la fiecare etapă.

(6) După umplere, trebuie efectuat controlul etanșeității. Acesta trebuie să se efectueze astfel încât să se evite contaminarea microbiană sau o umezeală reziduală.

## **SISTEME COMPUTERIZATE**

### **1. Principiu.**

Introducerea sistemelor computerizate în sistemele de fabricație, incluzând depozitarea, distribuirea și Controlul calității, nu presupune omiterea aplicării prevederilor relevante din RBPFM. Când un sistem computerizat înlocuiește o operație manuală nu trebuie să rezulte o scădere a calității produsului sau a Asigurării calității. Trebuie luat în considerație riscul pierderii anumitor aspecte ale sistemului anterior prin reducerea implicării operatorilor.

### **2. Personal.**

Este esențial să existe cea mai strânsă cooperare între personalul cheie și acela implicat în sistemele computerizate. Persoanele aflate în poziții de răspundere trebuie să aibă o instruire corespunzătoare pentru coordonarea și utilizarea sistemelor computerizate în domeniul lor de responsabilitate. Acestea trebuie să se asigure că dispun de personal cu competență corespunzătoare și că acesta este utilizat pentru a furniza asistență în domeniul concepției, validării, instalării și funcționării sistemului computerizat.

### **3. Validare.**

Gradul de validare necesar va depinde de un număr de factori incluzând utilizarea pentru care sistemul a fost destinat, de natura sa prospectivă sau retrospectivă și de introducerea sau nu a elementelor noi. Validarea trebuie să fie considerată ca o parte a ciclului complet de viață al unui sistem computerizat. Acest ciclu include etapele de planificare, întocmirea specificațiilor, programare, testare, punere în funcțiune, documentare, operare, supraveghere și schimbare.

### **4. Sistem.**

(1) Echipamentul trebuie instalat într-un cadru corespunzător, astfel încât factorii externi să nu poată interfera cu sistemul.

(2) Trebuie să fie stabilită o descriere detaliată scrisă a sistemului, (incluzând diagrame) și păstrarea ei la zi. Trebuie descrise principiile, obiectivele, măsurile de siguranță și domeniul de utilizare a sistemului precum și principalele caracteristici ale modului în care computerul este utilizat și cum interacționează el cu alte sisteme și proceduri.

(3) Soft-ul este o componentă critică a sistemului computerizat. Utilizatorul unui soft trebuie să ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că acesta a fost realizat în concordanță cu un sistem de A.C.

(4) Sistemul trebuie să includă, unde este cazul, controale automate ale intrărilor corecte și ale prelucrării datelor.

(5) Înainte ca un sistem computerizat să fie pus în funcțiune, el trebuie să fie amănunțit testat și confirmat ca fiind capabil să obțină rezultatele dorite. Dacă un sistem manual urmează să fie înlocuit, cele două sisteme trebuie să funcționeze în paralel pentru un timp, ca parte a acestei testări și validări.

(6) Datele trebuie introduse sau modificate numai de persoane autorizate în acest sens. Metodele adecvate pentru împiedicarea introducerii neautorizate de date includ: folosirea cheilor,

cardurilor, codurilor personale și accesul restrictiv la computerele terminale. Trebuie să existe o procedură definită pentru emiterea, anularea și modificarea autorizației de a introduce și modifica date, incluzând schimbarea parolilor personale. Trebuie să se acorde atenție sistemelor care permit înregistrarea tentativelor de acces a persoanelor neautorizate.

(7) Când datele critice sunt introduse manual (de exemplu greutatea și numărul seriei unei substanțe active în timpul preparării) este necesar un control suplimentar asupra acurateții înregistrării care se face. Acest control poate să fie efectuat de un al doilea operator sau cu mijloace electronice validate.

(8) Sistemul trebuie să înregistreze identitatea operatorilor care introduc sau confirmă date critice. Autoritatea de a modifica datele introduse trebuie să fie restricționată la persoane nominalizate. Orice modificare în introducerea unei date critice trebuie să fie autorizată și înregistrată cu justificarea schimbării. Se va acorda atenție sistemului care produce o înregistrare completă a tuturor intrărilor și modificărilor („audit trail”).

(9) Modificări ale sistemului sau ale unui program de computer trebuie făcute numai în concordanță cu o procedură definită care trebuie să includă prevederi pentru validare, control, aprobarea și implementarea schimbării. O astfel de modificare trebuie implementată numai cu acordul persoanei responsabile pentru partea sistemului în discuție și modificarea trebuie înregistrată. Fiecare modificare semnificativă trebuie validată.

(10) Pentru un audit al calității, trebuie să fie posibilă obținerea de copii tipărite clar ale datelor păstrate electronic.

(11) Datele trebuie să fie asigurate prin mijloace fizice sau electronice împotriva deteriorării accidentale sau voluntare în conformitate cu Capitolul IV, pct. 15, alin. (12) din RBPFM. Datele păstrate trebuie să fie verificate pentru accesibilitate, durabilitate și acuratețe. Dacă se propun modificări ale echipamentului de calcul sau ale programelor sale, controalele mai sus menționate trebuie efectuate cu o frecvență potrivită modului de păstrare folosit.

(12) Datele trebuie să fie protejate prin operații de „salvare” efectuate la intervale regulate. Datele salvate trebuie să fie păstrate atâta timp cât e necesar, într-un loc sigur și separat.

(13) Trebuie să fie disponibile mijloace alternative adecvate pentru sistemele care trebuie să funcționeze în eventualitatea unei defecțiuni a sistemului existent. Timpul cerut pentru a pune în funcțiune mijloacele alternative trebuie să fie corelat cu gradul de urgență al necesității de utilizare. De exemplu, informația cerută pentru efectuarea unei retrageri trebuie să fie disponibilă în scurt timp.

(14) Procedurile care trebuie urmate dacă sistemul se defectează sau cade trebuie să fie definite și validate. Orice defecțiuni și orice acțiuni de remediere luate trebuie să fie înregistrate.

(15) Trebuie să se stabilească o procedură pentru a înregistra și a analiza erorile și a permite luarea de acțiuni corective.

(16) Când sunt folosite agenții externe pentru întreținerea computerelor, trebuie să existe un acord oficial incluzând prevederi clare cu privire la responsabilitățile agenției externe (vezi Capitolul VII).

(17) Când eliberarea seriilor pentru vânzare sau distribuție este efectuată prin folosirea unui sistem computerizat, sistemul trebuie să recunoască că numai o Persoană Calificată poate să elibereze seriile și trebuie să identifice clar și să înregistreze persoana care eliberează seriile.

## **UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE LA FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

*Notă:* Posesorul sau solicitantul Certificatului de înregistrare a unui produs medicamentos a cărui fabricație impune o operație de iradiere trebuie să facă referire la Ghidul „Radiatii ionizante în fabricația produselor medicamentoase” al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Brevetate.

### **1. Introducere.**

(1) Radiațiile ionizante pot fi folosite în timpul procesului de fabricație în diferite scopuri, care includ reducerea încărcăturii microbiene și sterilizarea materiilor prime, materialelor de ambalare sau produselor și tratarea produselor derivate din sânge.

(2) Există două tipuri de procedee de iradiere: iradierea gama provenită dintr-o sursă radioactivă și iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiație beta), provenit de la un accelerator de particule.

#### a) Iradierea gama.

Pot fi folosite două moduri de tratament distincte:

- tratament serie: produsul este aranjat în lăcașuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timpul expunerii la sursa de radiații;

- tratament continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, produsele sunt trecute prin sursa de radiații de expunere de-a lungul unei traiectorii definite și la o viteză adecvată și apoi scoase din celulă.

#### b) Iradierea cu fasciculul de electroni.

Produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiație beta) care este baleiat înainte și înapoi peste traiectoria produsului.

### **2. Responsabilități.**

(1) Tratamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de produse medicamentoase sau de către un operator al unei instalații de iradiere, sub contract (“Contractul de fabricație și de control”), amândoi trebuind să posede autorizație de fabricație corespunzătoare.

(2) Fabricantul de produse medicamentoase este răspunzător de calitatea produsului, inclusiv de realizarea obiectivului de iradiere. Operatorul instalației de iradiere sub contract are responsabilitatea de a garanta că doza de radiații cerută de fabricantul de produse medicamentoase este furnizată pentru iradierea containerului (adică la exteriorul containerului în care produsele sunt iradiate).

(3) În Certificatul de înregistrare a produsului medicamentos se va menționa doza de iradiere cerută, incluzându-se justificarea limitelor.

### **3. Dozimetrie.**

(1) Dozimetria este definită ca tehnica de măsurare a dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Înțelegerea și corecta utilizare a acestei tehnici sunt esențiale pentru validarea, punerea în funcțiune și controlul procesului.

(2) Etalonarea seturilor de dozimetre utilizate trebuie să fie efectuată cu periodicitatea maximă între două etalonări consecutive în conformitate cu Hotărârea nr.1445-M din 04 ianuarie 2004 referitor la aprobarea Listei Oficiale a mijloacelor de măsurare supuse obligatoriu controlului metrologic al statului elaborată de Serviciul Standardizare și Metrologie.

(3) În mod normal trebuie să fie utilizat același aparat pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor de rutină și pentru măsurarea schimbării capacității lor de absorbție după iradiere. Dacă este folosit un aparat diferit trebuie să fie stabilită capacitatea de absorbție absolută a fiecărui aparat.

(4) În funcție de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerație eventualele cauze ale inexactității inclusiv schimbarea conținutului de umiditate, schimbarea temperaturii, timpul scurs între iradiere și măsurare și nivelul de iradiere.

(5) Lungimea de undă a aparatului folosit pentru măsurarea modificării capacității de absorbție a dozimetrelor și aparatul folosit la măsurarea grosimii lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate de calibrare la intervale stabilite pe baza stabilității, scopului și utilizării.

#### **4. Validarea procesului.**

(1) Validarea este acțiunea prin care se demonstrează că un proces, de exemplu furnizarea produsului medicamentos a dozei absorbite dorite, va da rezultatele așteptate. Cerințele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în nota Anexei „Utilizarea radiațiilor ionizante la fabricația produselor medicamentoase”.

(2) Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuției dozei absorbite în interiorul containerului pentru iradiere când a fost încărcat cu produsul medicamentos într-o configurație definită.

(3) Specificația unui proces de iradiere trebuie să cuprindă cel puțin următoarele:

a) detalii cu privire la ambalajul produsului;

b) modelul (modelele) încărcării produsului în recipientul de iradiere. Când în containerul de iradiere există un amestec de produse este necesar să se asigure că nu există o subdozare a iradierii produselor dense sau mascării unor produse de către produsele dense. Trebuie specificată și validată orice schemă de dispunere a unui amestec de produse;

c) modelul încărcării containerelor de iradiere în jurul sursei (tratament serie) sau traiectoria prin celulă (tratament continuu);

d) limitele maxime și minime ale dozei absorbite de produs (și dozimetria de rutină asociată);

e) limitele maxime și minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru supravegherea acestei doze absorbite;

f) alți parametri care intervin în proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri, etc.

Cînd iradierea este furnizată prin contract, cel puțin diviziunile d) și e) ale specificației procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

## **5. Autorizarea instalației.**

### (1) Generalități.

a) Autorizarea este operația prin care se demonstrează cu documentație și prin funcționare că instalația de iradiere operează constant în limitele prestabilite, atunci cînd se lucrează în conformitate cu specificația procesului. În contextul acestei Anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime calculate să fie absorbite de containerul de iradiere. În exploatarea instalației nu trebuie să se producă variații necunoscute operatorului, care vor da containerului o doză în afara acestor limite.

### b) Autorizarea trebuie să cuprindă următoarele elemente:

- proiectare;
- diagrama dozelor;
- documentație;
- exigențe pentru re-autorizare.

### (2) Sursa de radiații gama – *Proiectare*.

a) Doza absorbită de o anumită parte a unui container de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiații depinde în mod esențial de următorii factori:

- activitatea și geometria sursei;
- distanța de la sursă la container;
- durata de iradiere controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
- compoziția și densitatea materialului, includerea altor produse între sursă și anumite părți ale containerului.

b) Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria containerelor printr-o sursă de radiații continuă sau de modelul de încărcare a sursei de radiații serie și de numărul de cicluri de expunere.

c) În cazul sursei de radiații continue cu traiectorie fixă sau a sursei de radiații serie cu model de încărcare fix și cu o putere dată a sursei și un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalației, care trebuie controlat de către operator, este viteza de transport sau programatorul de timp.

### (3) Sursa de radiații gama - *Diagrama dozelor*.

a) În procedura de întocmire a diagramei dozelor, iradiatorul trebuie umplut cu containere de iradiere care conțin produse fictive sau un produs reprezentativ cu densitate omogenă. Dozimetrele trebuie amplasate în minimum trei containere pentru iradiere încărcate,

care sunt trecute prin iradiator, înconjurate de containere similare sau produse fictive. Dacă produsul nu este încărcat uniform, dozimetrele trebuie amplasate într-un număr mai mare de containere.

b) Poziționarea dozimetrelor depinde de mărimea containerului de iradiere. De exemplu, pentru containere pînă la 1,0 x 1,0 x 0,5 m pot fi adecvate grile tridimensionale de 20 cm în oricare punct al containerului, inclusiv pe suprafețele exterioare. Dacă pozițiile în care se așteaptă doza minimă și maximă sunt cunoscute dintr-o determinare anterioară a caracteristicilor de iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile dozei medii și reamplasate în regiunile dozei extreme, încît să formeze o grilă la interval de 10 cm.

c) Rezultatele acestei proceduri vor permite cunoașterea dozelor minime și maxime absorbite de produs și pe suprafața containerului pentru un set dat de parametri ai instalației, pentru densitatea produsului și pentru modelul de încărcare.

d) În mod ideal, pentru întocmirea diagramei dozelor trebuie folosite dozimetre etalon datorită preciziei lor mai mari. Sunt permise dozimetre de rutină, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre etalon în vecinătatea lor în pozițiile în care se scontează doza minimă și maximă și în pozițiile supravegherii de rutină în fiecare din containerele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei sunt însoțite de o incertitudine aleatorie care poate fi estimată din variațiile măsurătorilor obținute.

e) Doza minimă observată, măsurată cu dozimetrele de rutină, necesară pentru a garanta că toate containerele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcție de cunoașterea variabilității aleatorii a dozimetrelor de rutină utilizate.

f) În timpul întocmirii diagramei dozelor, parametrii sursei de radiații trebuie să fie păstrați constanți, supravegheați și înregistrați. Înregistrările, rezultatele dozimetrice și toate celelalte înregistrări efectuate trebuie să fie păstrate.

#### (4) Sursa de radiații cu fascicul de electroni – *Proiectare.*

a) Doza absorbită primită de o anumită porțiune a produsului iradiat depinde în mod esențial de următorii factori:

- caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea și uniformitatea baleajului;
- viteza de transport;
- compoziția și densitatea produsului;
- compoziția, densitatea și grosimea materialului dintre fanta de ieșire și o anumită parte a produsului;
- distanța dintre fanta de ieșire și container.

b) Parametrii cheie controlați de operator sunt caracteristicile fasciculului și viteza de transport.

#### (5) Sursa de radiații cu fascicul de electroni - *Diagrama dozelor.*

a) În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie așezate între straturi de hîrtie absorbantă omogenă, realizînd un produs fictiv, sau între straturi de produse

reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să poată fi efectuate cel puțin 10 determinări în limita parcursului maxim al electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la Anexa 10, pct. 5, alin. (3), diviziunea b) - e).

b) În timpul întocmirii diagramei dozelor, parametrii sursei de radiații trebuie păstrați constanți, supravegheați și înregistrați. Înregistrările, rezultatele măsurătorilor dozimetrice și toate celelalte înregistrări efectuate trebuie să fie păstrate.

#### (6) Re-autorizarea.

Autorizarea trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiații, care ar putea afecta distribuția dozei de iradiere a containerului (de exemplu schimbarea barelor sursei). Amploarea re-autorizării depinde de amploarea schimbării din sursa de radiații sau de schimbarea încărcăturii. Se procedează la re-autorizare ori de câte ori există dubii.

### **6. Localuri.**

Localurile trebuie proiectate și realizate astfel încât să separe containerele iradiate de cele neiradiate pentru a evita contaminarea încrucișată. Când materialele sunt manipulate în containere de iradiere închise nu este necesar să se separe produsele medicamentoase de cele nemedicamentoase, cu condiția să nu existe nici un risc ca primele să fie contaminate de celelalte. Orice posibilitate de contaminare a produselor de către radionuclidul sursei trebuie să fie exclusă.

### **7. Prelucrarea.**

(1) Containerele de iradiere trebuie să fie încărcate în conformitate cu schema (schemele) de încărcare specificată(e) stabilită(e) în timpul validării.

(2) În timpul derulării operațiilor, doza de radiații destinată containerelor de iradiere trebuie să fie supravegheată folosind proceduri dozimetrice validate. Raportul dintre această doză și doza absorbită de produs în interiorul containerului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului și autorizării instalației.

(3) Indicatorii de radiații trebuie folosiți ca mijloc de diferențiere a containerelor iradiate de acelea neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiți ca unice mijloace de diferențiere, nici ca indici ai bunei desfășurări a procesului.

(4) Prelucrarea unor încărcături mixte în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaște din experimentările de la autorizare sau din alte elemente că doza de radiație primită de fiecare container se păstrează în limitele admise.

(5) Când doza de radiație cerută este dată, conform prevederilor, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalație, trebuie să se obțină acordul posesorului autorizației de punere pe piață și să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute în timpul iradierii trebuie să fie anunțate posesorului Certificat de înregistrare, dacă acestea conduc la extinderea procesului de iradiere peste perioada stabilită anterior.

(6) Produsele neiradiate trebuie separate în orice moment de produsele iradiate. Metodele utilizate includ folosirea indicatorilor de iradiere (vezi alin. (3) al prezentului articol) și proiectarea adecvată a localului (Anexa 10, pct. 6).

#### (7) Sursa de radiații gama.

a) Pentru metodele de tratament continuu, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puțin două să fie expuse în orice moment iradierii.

b) Pentru metodele de tratament serie, cel puțin două dozimetre trebuie expuse în pozițiile dozei minime.

c) Pentru metodele de tratament continuu trebuie să fie indicată poziția corectă a sursei de iradiere și să existe un dispozitiv de sincronizare între poziția sursei și mișcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie supravegheată continuu și înregistrată.

d) Pentru metodele de tratament serie trebuie supravegheate și înregistrate atât deplasarea sursei, cât și timpii de expunere ai fiecărei serii.

e) Stabilirea timpului sau vitezei de transport, pentru o doză dorită specificată, impune ajustarea între dezintegrarea sursei și suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a reglării timpului sau a vitezei de transport trebuie înregistrată și respectată.

(8) Sursa de radiații cu fascicul de electroni.

a) Trebuie amplasat un dozimetru pe fiecare container.

b) Trebuie să existe înregistrări permanente ale curentului mediu al fasciculului, energiei electronilor, întinderii baleiajului și a vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepția vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul autorizării, întrucât ele sunt predispuse la schimbări instantanee.

## **8. Documentația.**

(1) Numărul containerelor primite, iradiate și expediate trebuie să corespundă între ele și să fie în concordanță cu documentele care le însoțesc. Orice diferență trebuie raportată și rezolvată.

(2) Operatorul instalației de iradiere trebuie să confirme în scris gama de doze primită de fiecare container iradiat dintr-o serie sau dintr-o livrare.

(3) Înregistrările tratamentului și controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate și semnate de o persoană responsabilă desemnată și păstrate. Trebuie să existe un acord între operatorul instalației și posesorul Certificat de înregistrare asupra metodei și locului de păstrare a acestor înregistrări.

(4) Documentația validării și autorizării unei instalații trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puțin cinci ani după eliberarea ultimului produs prelucrat în instalație, în funcție de care dintre aceste perioade este mai lungă.

## **9. Controlul microbiologic.**

Fabricantul de produse medicamentoase are responsabilitatea controlului microbiologic. Acesta poate include controlul mediului în care este fabricat produsul și controlul produsului pre-iradiat, așa cum se prevede în Certificatul de înregistrare.

## **FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ**

### **1. Introducere.**

Produsele medicamentoase, utilizate pentru studii clinice, de regulă, în condiții de laborator, nu sunt fabricate conform unei practici stabilite, la fabricarea lor fiind utilizate metode nestandarde. Prezenta Anexă este un ghid ce descrie procedura privind comanda, transportul și returnarea produselor pentru investigație clinică.

### **2. Managementul calității.**

(1) Unele din procesele de producție ale produselor medicamentoase pentru investigație clinică care nu au Certificat de înregistrare pot să nu fie validate în măsura necesară producției de rutină. Pentru produsele sterile, validarea proceselor de sterilizare trebuie să se facă conform aceluiași standard ca și pentru produsele autorizate de punere pe piață. Specificațiile produsului și instrucțiunile de fabricație pot varia în timpul dezvoltării produsului. Această complexitate crescută a operațiilor de fabricație necesită un sistem foarte eficient de AC

(2) Sistemul de AC, întocmit, aplicat și verificat de fabricant, trebuie descris în proceduri scrise, aplicate de sponsor, ținând cont de principiile RBPFM aplicate produselor medicamentoase pentru investigație clinică.

(3) Operațiile de ambalare și etichetare sunt adesea efectuate după eliberarea produsului în vrac și în conformitate cu cerințele specifice diferitelor studii. Aceste operații sunt de o importanță deosebită pentru integritatea studiilor clinice. În acest sens, auto-inspecția sau auditurile independente, așa cum sunt prezentate în Regulile de bună practică în studiul clinic și în Partea I, Capitolul IX, pct. 47, alin. (2) din RBPFM sunt o parte integrantă din sistemul de Asigurare a calității.

### **3. Personal.**

Deși e foarte posibil ca numărul personalului implicat să fie redus, persoane responsabile de producție și de Controlul calității trebuie să fie independente. Toate operațiile de producție trebuie să fie efectuate sub controlul unei persoane responsabile clar identificate. Personalul implicat în eliberarea produselor pentru investigație clinică trebuie să fie corect instruit în sistemele calității, RBPFM și cerințele specifice pentru aceste tipuri de produse. Acestea trebuie să fie persoane independente de personalul responsabil de producție.

### **4. Localuri și echipamente.**

(1) În timpul fabricației produselor pentru investigație clinică, se poate întâmpla ca produse diferite să fie manevrate în aceleași localuri și în același timp, iar acest lucru crește nevoia de reducere a tuturor riscurilor de contaminare, inclusiv contaminarea încrucișată și amestecarea produselor, prin folosirea de proceduri corecte.

(2) Pentru realizarea produselor la care se referă Partea I, Capitolul III, pct. 12, alin. (2), diviz. a) din RBPFM, activitatea în „campanie” poate fi acceptată în locul celei desfășurate în facilități dedicate și izolate. Deoarece toxicitatea materialelor nu poate fi complet cunoscută, curățenia este de o importanță deosebită; trebuie să se aibă în vedere solubilitatea produsului și a excipienților în diferiți solvenți de curățire.

(3) Validarea proceselor aseptice pune probleme speciale cînd seria este mică; în aceste cazuri numărul de unități umplute poate fi numărul maxim produs. Umplerea și închiderea este adesea o operație manuală în care sterilizarea este o problemă deosebită astfel încît trebuie acordată o atenție sporită verificării mediului.

## **5. Documentație.**

(1) Specificațiile (pentru materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare și în vrac și produsele finite), formulele de fabricație și instrucțiunile de prelucrare și ambalare pot fi schimbate pe măsură ce dezvoltarea produsului progresează. Fiecare nouă versiune trebuie să ia în considerare ultimele date, tehnologia actuală folosită, prevederile reglementărilor și cele prevăzute în Farmacopee și trebuie să se refere la versiunea anterioară pentru a permite urmărirea documentului anterior. Motivele schimbărilor trebuie înregistrate.

(2) S-ar putea să nu fie necesară întocmirea formulei de bază și a instrucțiunilor de prelucrare, dar pentru fiecare operație de fabricație sau aprovizionare trebuie să existe instrucțiuni scrise, clare și adecvate și înregistrări scrise. Înregistrările sunt deosebit de importante pentru pregătirea versiunii finale a documentelor ce vor fi folosite pentru fabricarea de rutină.

(3) Înregistrările privind seriile fabricate trebuie păstrate timp de cel puțin 2 ani după încheierea studiului clinic sau cel puțin 2 ani după încetarea efectivă a producției sau în conformitate cu reglementările în vigoare.

### **(4) Comandă.**

Comanda poate viza prelucrarea și/ sau ambalarea unui anumit număr sau unități și/ sau transportul acestora. Comanda poate fi cerută numai de către sponsor fabricantului de produse medicamentoase pentru investigație clinică. Trebuie să fie scrisă (deși poate fi transmisă și prin mijloace electronice) și destul de clară pentru a evita ambiguitățile. Trebuie să fie autorizată oficial și să facă referință la dosarul aprobat al produsului.

### **(5) Dosarul produsului.**

Toate informațiile necesare întocmirii instrucțiunilor scrise detaliate privind prelucrarea, ambalarea, testarea calității, eliberarea seriei, condițiile de depozitare și/ sau transportul, trebuie să fie precizate în dosarul produsului. Acest dosar al produsului trebuie adus la zi permanent permițînd urmărirea versiunilor anterioare.

### **(6) Formula de fabricație și instrucțiunile de prelucrare.**

Toate schimbările trebuie efectuate în conformitate cu o procedură scrisă care trebuie să facă referire la orice implicație privind stabilitatea și bioechivalența. Schimbările trebuie să fie autorizate de o persoană responsabilă și trebuie înregistrate clar.

### **(7) Instrucțiuni de ambalare.**

a) E foarte probabil ca ambalarea și etichetarea produselor medicamentoase pentru investigație clinică, să fie mai complexe și mai pasibile de erori (care sunt și mai greu de depistat) decît a produselor comercializate atunci cînd se folosesc etichete „oarbe”. În consecință, trebuie intensificate procedurile de supraveghere cum ar fi randamentul etichetelor, eliberarea liniei, etc. precum și controalele independente făcute de personalul de la Controlul calității.

b) Produsele medicamentoase pentru investigație clinică trebuie ambalate într-un mod particular pentru fiecare pacient inclus în studiul clinic. Instrucțiunile de ambalare au la bază comanda. Spre deosebire de ce se întâmplă cu fabricația pe scară largă a produselor medicamentoase autorizate, seriile de produse medicamentoase pentru investigație clinică pot fi subdivizate în serii de ambalare diferite, ambalate în mai multe operații de-a lungul unei perioade de timp.

c) Numărul de unități ce urmează a fi ambalate trebuie stabilit înainte de începerea operațiunilor de ambalare, având în vedere și numărul de unități necesare pentru efectuarea Controlului calității și numărul de mostre ce trebuie păstrate. La sfârșitul ambalării și etichetării trebuie să se realizeze un randament.

(8) Instrucțiuni de etichetare.

a) Etichetele trebuie să cuprindă:

I) numele sponsorului;

II) forma farmaceutică, calea de administrare, cantitatea de unități dozate (și nume/identitatea produsului, concentrația/ activitatea în cazul studiului deschis);

III) seria și/ sau codul numeric de identificare a conținutului și a operațiunii de ambalare;

IV) numărul de identificare a subiectului studiat, când este cazul;

V) instrucțiuni de folosire;

VI) inscripția „Numai pentru utilizare în studiu clinic”;

VII) numele investigatorului (dacă nu este înregistrat sub formă de cod în codul de referință al studiului);

VIII) un cod de referință al studiului care să permită identificarea locului studiului și a investigatorului;

IX) condiții de depozitare;

X) perioada de utilizare (data expirării sau a retestării, după caz) în lună/ an;

XI) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor” cu excepția situației în care produsul este folosit numai în spital.

Ambalajul secundar poate include simboluri sau pictograme care să clarifice anumite informații menționate mai sus și cerința „a se returna ambalajul gol și produsele neutilizate”. Când e cazul, se pot afișa, conform comenzii, informații suplimentare, cum ar fi avertizări și instrucțiuni de manevrare. O copie a fiecărui tip de etichetă trebuie păstrată în înregistrarea seriei.

b) Când ambalajul secundar conține detaliile menționate în diviziunea a), subdiviziunile I)–XI), pe ambalajul primar trebuie trecute detaliile menționate în diviziunea a), subdiviziunile I)– VI).

c) Când ambalajul secundar conține detaliile menționate în diviziunea a), subdiviziunile I)–XI) iar ambalajul primar este sub formă de blister sau unități de ambalaj primar unice cum

sunt fiolele pe care detaliile din diviziunea a), subdiviziunile I)–VI) nu pot fi înscrise, cel puțin informațiile din diviziunea a), subdiviziunile I), III) și IV) ca și calea de administrare în cazul fiolelor, trebuie să apară pe ambalajul primar.

d) În cazul prelungirii datei de utilizare, o nouă etichetă trebuie lipită pe produsul medicamentos pentru investigație clinică. Această etichetă suplimentară trebuie să cuprindă noua dată pînă la care poate fi utilizată și să repete numărul seriei. Aceasta poate fi lipită peste data veche dar, din motive de Control al calității, nu pe numărul de serie inițial. Această operație poate fi efectuată la locul studiului clinic de către monitorul (ii) studiului clinic sau de către farmacistul unității, în conformitate cu procedurile standard de operare specifice și în limitele contractului, unde este cazul. Operația trebuie controlată de o a doua persoană. Înregistrarea acestei etichetări suplimentare trebuie să se regăsească în documentele studiului și în înregistrările seriei.

(9) Înregistrările fabricației și ambalării seriei.

Aceste înregistrări trebuie să fie suficient detaliate pentru ca secvența operațiilor să fie corect urmărită. Aceste înregistrări trebuie să conțină orice observații relevante care să îmbogățească cunoașterea produsului, să permită îmbunătățirea operațiilor de fabricație și să justifice procedurile folosite.

## 6. Producție.

(1) Materii prime.

a) Consecvența producției poate fi influențată de calitatea materiilor prime. Proprietățile fizice și chimice ale acestora trebuie definite, prevăzute în specificații și controlate. Specificațiile pentru materiile prime trebuie să fie cît mai detaliate posibil, avînd în vedere nivelul de cunoaștere existent. Specificațiile pentru substanțele active și excipienți trebuie reevaluate periodic în timpul dezvoltării și actualizate, dacă este necesar.

b) Trebuie să existe informații detaliate privind calitatea substanțelor active și a excipienților pentru a le recunoaște și, dacă este cazul, a permite schimbări în producție.

(2) Operații de producție.

a) În timpul fazei de dezvoltare, s-ar putea să nu existe întotdeauna proceduri validate, ceea ce face dificilă cunoașterea din timp a parametrilor critici și a controalelor interfazice care ar ajuta la controlul acestor parametri. În aceste cazuri, parametrii de producție provizorii și controalele interfazice pot fi deduse din experiența cu produse analoage. Este necesară o atenție deosebită din partea personalului cheie pentru a formula instrucțiunile necesare și pentru a le adapta permanent în funcție de experiența cîștigată în timpul producției.

b) Randamentul este o modalitate esențială de control a operațiilor de fabricație. Randamentele reale și teoretice trebuie comparate și orice discrepanță neobișnuită trebuie cercetată.

c) Cînd este cazul, inactivarea/ îndepărtarea virușilor și/ sau a altor impurități de origine biologică trebuie să se facă la același nivel ca și pentru produsele autorizate de punere pe piață. Procedurile de curățire trebuie să fie foarte stricte și să aibă în vedere cunoașterea redusă a toxicității produselor pentru investigație clinică. Cînd procese, cum ar fi amestecarea, nu au fost validate, poate fi necesară testarea suplimentară a calității.

(3) Principii aplicabile produsului de referință.

a) În studiile în care un produs pentru investigație clinică este comparat cu un produs autorizat, trebuie avut grijă să se asigure integritatea și calitatea produsului de referință (forma de dozare finală, materiale de ambalare, condiții de depozitare, etc.). Dacă se vor face schimbări majore asupra produsului, trebuie să existe date (ex. stabilitate, dizolvare comparativă, biodisponibilitate) care să dovedească faptul că aceste schimbări nu modifică semnificativ caracteristicile calitative inițiale ale produsului.

b) Deoarece data expirării trecută pe ambalajul original a fost stabilită pentru produsul respectiv din acel ambalaj specific și nu se poate aplica produsului când a fost reambalat într-un recipient diferit, este responsabilitatea sponsorului, ca ținând cont de natura produsului, caracteristicile recipientului și condițiile de depozitare, să determine o dată maximă de folosire care să fie trecută pe etichetă. O astfel de dată nu poate depăși data expirării de pe ambalajul original. În absența datelor privind stabilitatea sau, în cazul în care stabilitatea nu este verificată în timpul studiului clinic, data nu poate depăși 25 % din timpul rămas de la data reambalării până la data expirării de pe recipientul original pentru produsul vrac fabricat sau o perioadă de 6 luni de la data la care produsul medicamentos este reambalat, cea mai apropiată dintre cele două situații.

(4) Codul de randomizare.

Procedurile trebuie să descrie obținerea, distribuția, manipularea și păstrarea oricărui cod de randomizare folosit pentru ambalarea produselor pentru investigație clinică.

(5) “Operațiuni oarbe”

a) Trebuie folosit un sistem care să permită identificarea corectă a produselor „oarbe”. Sistemul, împreună cu codul de randomizare și lista de randomizare trebuie să permită identificarea corectă a produsului, inclusiv urmărirea codurilor și numărul seriei produsului înainte de operațiunea „orbă”.

b) Trebuie să se păstreze probe din produsele pentru investigație clinică „oarbe”.

## **7. Controlul calității.**

(1) Deoarece procesele pot fi nestandardizate sau incomplet validate, testarea produsului finit are o mai mare importanță în asigurarea că fiecare serie este conformă cu specificațiile.

(2) Controlul calității trebuie să aibă în vedere mai ales conformitatea cu specificațiile, care au implicații asupra eficacității produsului medicamentos, și anume:

a) exactitatea dozei terapeutice sau unitare: omogenitate, uniformitatea conținutului;

b) eliberarea substanțelor active: solubilitate, timp de dizolvare, etc.;

c) estimarea stabilității, dacă e necesar în condiții de stress și accelerate, determinarea condițiilor de depozitare și perioada de valabilitate, preliminară ale produsului.

Când este cazul, C.C. trebuie să verifice de asemenea conformitatea aspectului, mirosului și gustului produselor pentru investigație clinică „oarbe”.

(3) Trebuie păstrate probe din fiecare serie de produs sub responsabilitatea fabricantului sau importatorului care eliberează seria pentru utilizare. Acestea trebuie păstrate în ambalajul primar folosit pentru studiu sau într-un recipient potrivit pentru vrac timp de cel puțin un an după data finală de valabilitate sau 2 ani după încheierea studiului clinic, care dintre ele este mai

lungă. Dacă proba nu este păstrată în ambalajul folosit pentru studiu, trebuie să fie disponibile date privind stabilitatea pentru a justifica perioada de valabilitate în ambalajul utilizat.

## **8. Eliberarea seriilor.**

Eliberarea produselor are loc adesea în două etape, înainte și după ambalarea finală:

a) evaluarea produsului vrac: trebuie să cuprindă toți factorii relevanți, inclusiv condițiile de producție, rezultatele testării interfazice, documentația fabricației și conformitatea cu dosarul produsului precum și cu comanda;

b) evaluarea produsului finit: trebuie să cuprindă, în plus față de evaluarea produsului vrac, toți factorii relevanți, inclusiv condițiile de ambalare, rezultatele testării interfazice, documentația pentru ambalare și conformitatea cu dosarul produsului și cu comanda.

## **9. Libera circulație.**

Deoarece produsele de investigație sunt eliberate („lumina verde tehnică”) de personal calificat corespunzător, analiza ulterioară nu este justificată atâta timp cât există dovezi documentate asupra analizelor adecvate efectuate și produsul a fost eliberat în alte state, care au contracte corespunzătoare cu Republica Moldova.

## **10. Contract de fabricație și de control.**

Contractul trebuie să exprime clar, printre alte prevederi, că produsele medicamentoase urmează să fie utilizate în studii clinice. Cooperarea dintre părțile contractante trebuie să fie foarte strânsă.

## **11. Reclamații.**

Concluziile oricărei investigații efectuate în legătură cu o reclamație trebuie discutată de fabricant și sponsor (dacă sunt diferiți) sau de către persoana responsabilă de fabricație și cele responsabile de studiul clinic pentru a evalua orice impact posibil asupra studiului și asupra dezvoltării produsului.

## **12. Retrageri și returnări.**

Trebuie să existe proceduri de retragere a produselor medicamentoase pentru investigație clinică și documentația acestei retrageri (ex. pentru produse necorespunzătoare retrase, returnări după terminarea studiului, returnarea produselor expirate). Acestea trebuie înțelese de către sponsor, investigator și monitor precum și de persoana(le) responsabilă(e) de retrageri.

## **13. Transport, returnări, distrugere.**

Transportul, returnarea și distrugerea produselor nefolosite trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise.

### **(1) Transport.**

a) Transportul produselor pentru investigație clinică este realizat în conformitate cu dispozițiile date de sponsor în comanda de transport.

b) Produsele medicamentoase pentru investigație clinică sunt trimise unui investigator numai după o procedură de eliberare în două etape: eliberarea produsului după efectuarea

controlului calității („lumina verde tehnică”) și autorizarea pentru folosirea produsului dată de sponsor („lumina verde acordată de autoritatea de reglementare”). Ambele eliberări trebuie înregistrate și documentele păstrate.

c) Ambalarea trebuie să asigure păstrarea produsului în bune condiții în timpul transportului și al depozitării la destinațiile intermediare. Orice deschidere sau desigilare a ambalajului exterior în timpul transportului trebuie să fie ușor observabilă.

d) Sponsorul trebuie să se asigure că transportul va fi recepționat în condițiile cerute și confirmat de destinatarul corect.

e) Trebuie păstrat un inventar detaliat al transporturilor făcute de fabricant. În mod deosebit trebuie menționată identitatea adresantului.

f) Transferarea produselor pentru investigație clinică de la o unitate de studiu la alta, trebuie să constituie o excepție și să fie permisă numai în cazul produselor foarte costisitoare, a cantităților limitate disponibile pentru studii clinice sau în cazuri de urgență. Astfel de transferări trebuie efectuate în conformitate cu proceduri standard de operare care fac diferențierea între locul de depozitare al produsului ce trebuie transferat (de la depozit sub controlul sponsorului, de la farmacia unității de studiu sau de la investigator). În cazul în care produsul transferat a fost depozitat de investigator, nu la farmacie, trebuie luate măsuri de precauție și efectuate controale înainte de a fi folosit în altă unitate de studiu. În majoritatea cazurilor, produsul va trebui returnat la sponsor pentru re-etichetarea și retestarea completă a produsului finit pentru a se asigura că produsul este încă adecvat pentru uzul stabilit și pentru o nouă eliberare.

## (2) Returnări.

a) Produsele medicamentoase pentru investigație clinică trebuie returnate în condiții stabilite de către sponsor, specificate în proceduri scrise și aprobate de membrii personalului autorizat.

b) Produsele medicamentoase pentru investigație clinică returnate trebuie identificate clar și depozitate într-o zonă dedicată. Trebuie păstrate inventare pentru produsele returnate.

## (3) Distrugere.

a) Sponsorul răspunde de distrugerea produselor pentru investigație clinică nefolosite. Aceste produse nu trebuie distruse de fabricant fără aprobarea scrisă prealabilă a sponsorului. Înregistrarea operațiunilor de distrugere trebuie efectuată astfel încât toate operațiile să poată fi dovedite. Înregistrările trebuie păstrate de sponsor. Această distrugere trebuie făcută numai după finalizarea studiului clinic și întocmirea raportului final.

b) Dacă fabricantului i se cere să distrugă produsele, trebuie să elibereze un certificat de distrugere sau o chitanță de distrugere pentru sponsor. Aceste documente trebuie să identifice clar seriile și/ sau numărul pacienților implicați și cantitățile exacte distruse.

## ***Noțiuni generale***

***„Procedură oarbă” (blinding):*** procedura în care una sau mai multe părți implicate în experimentarea clinică nu cunosc scopul tratamentului. Procedura „simplu-orb” presupune ca subiectul (subiecții) să nu cunoască scopul tratamentului, iar cea „dublu-orb” presupune ca subiectul (i), investigatorul (i), monitorul și, în unele cazuri, cel care analizează datele să nu cunoască repartizarea, atribuirea tratamentului.

**Studiu clinic (clinical trial):** orice investigație făcută asupra unui subiect uman cu intenția de a descoperi sau verifica efectele farmacologice și/ sau farmacodinamice ale unui produs de investigat și/ sau de a constata reacțiile adverse ale unui astfel de produs, și/sau de a studia absorbția, distribuția, metabolismul și excreția produsului investigat cu scopul constatării siguranței și/ sau eficacității acestuia.

**Produs de referință (comparator product):** un produs pentru investigație sau autorizat de punere pe piață (control activ) sau placebo, folosit ca referință într-un studiu clinic.

**Produs medicamentos pentru investigație clinică (produs de investigat) (investigational product):** o formă farmaceutică a unei substanțe active sau placebo care este testată sau folosită ca referință într-un studiu clinic, incluzând un produs cu Certificat de înregistrare, când este folosit, formulat sau ambalat într-un mod diferit de cel aprobat, sau când este folosit pentru o indicație neaprobată, sau când este folosit pentru obținerea de informații suplimentare privind utilizarea aprobată.

**Investigator (investigator):** persoana responsabilă cu efectuarea unui studiu clinic într-o unitate de testare. Dacă studiul este efectuat de o echipă de persoane într-o unitate de testare, investigatorul este conducătorul responsabil al echipei și poate fi numit investigator principal.

**Comandă (order):** instrucțiuni privind prelucrarea, ambalarea și/ sau transportul unui anumit număr de unități din produsul pentru investigație clinică.

**Dosarul produsului (product specification file):** Dosar de referință ce conține toate informațiile necesare pentru a întocmi instrucțiuni scrise detaliate privind prelucrarea, ambalarea și testarea calității, eliberarea seriei și transportul.

**Transport/ expediere (shipping/dispatch):** operația de ambalare pentru transport și expedierea produselor comandate pentru studii clinice.

**Sponsor (sponsor):** o persoană fizică, companie, instituție sau organizație care își asumă responsabilitatea pentru inițierea, managementul și/ sau finanțarea unui studiu clinic.

## **FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE DERIVATE DIN SÎNGE ȘI PLASMĂ UMANE**

### **1. Principiu.**

(1) Pentru produsele medicamentoase biologice derivate din sînge sau plasmă umane, materiile prime includ sursa de materiale (cum ar fi celule sau lichide, inclusiv sînge sau plasmă). Produsele medicamentoase derivate din sînge sau plasmă umane au anumite caracteristici, rezultate din natura biologică a sursei de material. De exemplu, sursa de material poate fi contaminată cu agenții etiologici ai unor boli, mai ales virusuri. Siguranța acestor produse este conferită atît de controlul sursei de materiale, a originii lor, cît și de procedeele de producție (îndepărtarea virusurilor și inactivarea lor).

(2) Capitolele generale ale RBPFM se aplică și produselor medicamentoase derivate din sînge sau plasmă umane, dacă nu se stabilește altfel. Sunt valabile de asemenea, unele anexe, cum ar fi cele referitoare la fabricația produselor medicamentoase sterile, utilizarea radiațiilor ionizante în fabricarea produselor medicamentoase, fabricația produselor medicamentoase biologice și sisteme computerizate.

(3) Deoarece calitatea produsului final poate fi afectată în toate etapele de fabricație, incluzînd recoltarea sîngelui sau plasmei, toate operațiile trebuie să se desfășoare conform prevederilor Sistemului de AC și RBPFM în vigoare.

(4) Se impune luarea de măsuri pentru prevenirea transmiterii bolilor infecțioase și puse în aplicare cerințele referitoare la fracționarea plasmei și la medicamentele derivate din sînge sau plasmă umană conform prevederilor din Legea nr.241 din 20 noiembrie 2008 privind donarea de sînge și transfuzia sanguină. Aceste măsuri trebuie să cuprindă, de asemenea, reglementări relevante, asupra selectării donatorilor de sînge și plasmă și la testarea sîngelui donat, și de asemenea recomandății pentru fabricarea utilizarea și asigurarea calității componentelor sîngelui.

(5) Această anexă nu acoperă componentele din sînge utilizate în medicina transfuzională. Totuși, multe din aceste prevederi sunt aplicabile acestor componente și autoritățile competente pot cere conformitatea cu prevederile în cauză.

### **2. Managementul calității.**

(1) Asigurarea calității trebuie să acopere toate etapele parcurse pînă la produsul finit, de la recoltare (incluzînd selectarea donatorilor, pungile de sînge, soluțiile de anticoagulant, kiturile de testare) pînă la depozitare, transport, procesare, controlul calității și livrarea produsului finit, toate în conformitate cu textele la care s-a făcut referire în Principiul de la începutul acestei anexe.

(2) Sîngele sau plasma folosite ca sursă de material pentru fabricația produselor medicamentoase trebuie recoltate în centrele de recoltare și testate în laboratoare care sunt supuse inspecției și aprobate de autoritatea competentă.

(3) Procedurile prin care se stabilește starea de sănătate a donatorilor de sînge sau plasmă utilizate ca sursă de material în fabricația produselor medicamentoase și rezultatele testării acestor donări trebuie să fie documentate de către centrele de recoltare și trebuie să stea la dispoziția fabricantului de produse medicamentoase.

(4) Monitorizarea calității produselor medicamentoase derivate din sînge sau plasmă

umane, trebuie să fie astfel condusă astfel încât să poată fi detectată orice abatere de la specificațiile de calitate.

(5) Produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umane, care au fost returnate nefolosite, în mod normal, nu trebuie reutilizate; (vezi de asemenea Capitolul V, pct. 32, alin. (5) din RBPFM).

### **3. Localuri și echipamente.**

(1) Localurile în care se colectează sângele sau plasma trebuie să fie corespunzătoare din punct de vedere al dimensiunilor, construcției și localizării, pentru a ușura operarea lor corectă, curățarea și întreținerea. Recoltarea, procesarea și testarea sîngelui și plasmei nu trebuie să se facă în aceeași zonă. Trebuie să existe facilități adecvate pentru intervievarea donatorilor astfel încât, aceste interviuri să se desfășoare separat.

(2) Echipamentul de fabricație, recoltare și testare, trebuie să fie conceput, calificat și întreținut pentru a corespunde scopului și pentru a nu prezenta nici un pericol. Întreținerea periodică și calibrarea trebuie să fie documentate și să se execute conform procedurilor stabilite.

(3) În fabricarea produselor medicamentoase derivate din sânge, se folosesc procedurile de inactivare sau îndepărtare a virusurilor și trebuie să se ia măsuri de precauție pentru prevenirea contaminării încrucișate între produsele tratate și cele netratate; pentru produsele tratate trebuie să se folosească localuri și echipamente special destinate acestui scop.

### **4. Recoltarea sîngelui și a plasmei.**

(1) Trebuie încheiat un contract standard între producătorul de produse medicamentoase derivate din sânge sau plasmă și centrele de recoltare de sânge și/sau plasmă, sau alte instituții care recoltează.

(2) Fiecare donator trebuie să fie identificat clar când se prezintă pentru recoltare și apoi din nou înainte de venopunctură.

(3) Metoda folosită pentru dezinfectarea pielii donatorilor trebuie să fie clar specificată și să i se dovedească eficiența. Metoda trebuie apoi utilizată permanent.

(4) Trebuie verificate independent etichetele de numerotare a donărilor pentru a se asigura că sunt identice cu cele de pe pungile de sânge, eprubete și cu cele din înregistrările donărilor.

(5) Înainte de a fi utilizate pentru recoltarea de sânge sau plasmă, pungile pentru sânge și sistemele de afereză trebuie inspectate pentru verificarea integrității și a lipsei de contaminare. În vederea asigurării trasabilității, trebuie înregistrate numerele seriei pungilor pentru sânge și a sistemelor de afereză.

### **5. Trasabilitate și măsuri care trebuie luate după recoltare.**

(1) Respectînd confidentialitatea, trebuie să existe un sistem capabil să permită trasabilitatea fiecărei donări, atât de la donator la produsul finit cît și de la produsul finit la donator, incluzînd beneficiarul (spital sau alte instituții de îngrijire a sănătății). Responsabilitatea identificării celui care a primit produsul revine în mod normal beneficiarului.

(2) Măsuri care trebuie luate după recoltare: trebuie întocmită o procedură standard de operare care să descrie sistemul de informare reciprocă între centrele de recoltare a sîngelui/

plasmei și unitățile de producție/ fracționare, astfel încât să se poată informa unul pe celălalt dacă, după donare:

- a) se constată că donatorul nu îndeplinește criteriile de sănătate relevante;
- b) donare de la un donator, anterior găsită negativă pentru markeri virali, este găsită pozitivă pentru unul dintre markeri;
- c) se constată că testările pentru markeri virali nu s-au făcut conform unor proceduri agreeate;
- d) se constată că donatorul a contactat o boală infecțioasă cauzată de un agent infecțios potențial transmisibil prin produse derivate din plasmă (HBV, HCV, HAV, și alte virusuri care provoacă hepatită non-A, non-B, non—C, HIV 1 și 2 și alți agenți cunoscuți pînă acum);
- e) se constată că donatorul se îmbolnăvește de boala Creutzfeldt-Jacob (CJD sau vCJD);
- f) se constată că primitorul sîngelui sau al unui component al sîngelui se îmbolnăvește de o boală infecțioasă după o transfuzie/ infuzie care îl implică sau conduc pînă la donator.

(3) Procedeele care trebuie aplicate într-unul din cazurile de mai sus trebuie să fie documentate prin proceduri standard de operare. Urmărirea trebuie să poată fi făcută pe baza donărilor din cel puțin ultimele 6 luni dinaintea ultimei donări găsite negative. În oricare din cazurile de mai sus trebuie întotdeauna reevaluată documentația seriei. Stabilirea necesității retragerii seriei incriminate trebuie să se facă cu grijă, avînd în vedere criterii legate de agentul transmisibil implicat, dimensiunea amestecului de plasmă, perioada de timp dintre donare și seroconversie, natura produsului și metoda sa de fabricație. Dacă există semnale că o donație care a intrat în compoziția unui amestec de plasmă a fost infectată cu HIV sau hepatită A,B sau C, cazul trebuie anunțat autorităților competente responsabile de autorizarea produsului medicamentos și trebuie să se prezinte punctul de vedere al companiei referitor la continuarea producției din același amestec sau la retragerea produsului(elor) respectiv(e) de pe piață.

## **6. Producție și control de calitate.**

(1) Înainte ca orice donare de plasmă sau sînge, sau orice produs derivat din acestea să fie eliberate pentru prelucrare și/sau fracționare, trebuie făcută o testare utilizînd metode sensibile și specifice de testare validate, pentru următorii markeri ai agenților etiologici specifici:

- a) Ag HBs;
- b) Anticorpi față de HIV 1 și HIV 2;
- c) Anticorpi față de HCV.

Dacă prin repetarea oricărui din aceste teste se obține un rezultat pozitiv, donarea nu este acceptată. (Testări suplimentare pot face parte din cerințele naționale).

(2) Temperaturile specifice de depozitare a sîngelui, plasmei și a produselor intermediare în timpul transportului de la centrele de recoltare la producători, sau între diferitele localuri de fabricație, trebuie verificate și validate. Același lucru se aplică și livrărilor din aceste produse.

(3) Primul amestec de plasmă omogen, (de exemplu după separarea crioprecipitatului) trebuie testat, folosind o metodă de testare validată, sensibilă și specifică și găsit negativ pentru

următorii markeri ai agenților etiologici specifici :

- a) Ag HBs;
- b) Anticorpi față de HIV 1 și HIV 2;
- c) Anticorpi față de HCV.

Amestecurile găsite pozitive trebuie respinse.

(4) Trebuie eliberate numai seriile derivate din amestecurile de plasmă testate și găsite negative pentru HCV RNA la testările NAT (tehnologie de amplificare a acizilor nucleici), utilizând o metodă de testare validată, de sensibilitate și specificitate adecvate.

(5) Cerințele de testare pentru virusuri sau alți agenți infecțioși, trebuie să aibă în vedere informațiile științifice, la zi, despre agenții infecțioși și metodele de testare corespunzătoare disponibile.

(6) Etichetele unităților individuale de plasmă păstrate pentru amestecare și fracționare trebuie să fie în concordanță cu prevederile monografiei din Farmacopea Europeană „Plasma umană pentru fracționare” (sau alte farmacopei relevante) și trebuie să cuprindă cel puțin următoarea informație: numărul de identificare al donării, numele și adresa centrului de recoltare sau referințe la serviciul pentru transfuzii de sânge responsabil de recoltare, numărul de lot al recipientului, temperatura de depozitare, volumul sau greutatea totală a plasmei, tipul de anticoagulant utilizat și data de recoltare și/sau separare.

(7) În scopul reducerii riscului contaminării microbiologice a plasmei pentru fracționare sau al introducerii materialelor străine, operațiile de dezghețare și amestecare trebuie desfășurate în zone curate, cel puțin de clasă D, iar personalul trebuie să poarte echipament adecvat și, suplimentar mască pe față și mănuși. Metodele folosite pentru deschiderea pungilor, amestecare și dezghețare trebuie să fie monitorizate cu regularitate (de exemplu prin testarea încărcăturii microbiene).

(8) Trebuie puse la punct metode prin care să se facă clar deosebirea între produsele sau intermediarii care au fost supuși procedeele de îndepărtare sau inactivare a virusurilor și cele care nu au fost supuse acestor procedee.

(9) Validarea metodelor folosite pentru îndepărtarea sau inactivarea virusurilor nu trebuie să se desfășoare în localuri și cu echipamente de producție pentru a nu expune fabricația de rutină oricărui risc de contaminare cu virusurile utilizate pentru validare.

## **7. Contraprobe.**

Pe cât posibil, contraprobele donărilor individuale trebuie depozitate astfel încât să ușureze orice procedură de trasabilitate. Aceasta, în mod normal, trebuie să fie responsabilitatea centrului de recoltare. Contraprobe din fiecare amestec de plasmă trebuie să fie depozitate în condiții corespunzătoare pe o perioadă de cel puțin un an după data de expirare a produsului finit cu cea mai lungă perioadă de valabilitate.

## **8. Distrugerea sîngelui, a plasmei sau a produselor intermediare respinse.**

Distrugerea sigură și eficientă a produselor intermediare, a sîngelui și a plasmei trebuie să se facă conform unor proceduri bine puse la punct.

## ***Noțiuni generale***

***Sânge (blood):*** sânge total colectat de la un singur donator și procesat fie pentru transfuzie, fie pentru fabricație ulterioară.

***Componente din sânge (blood components):*** componente ale sângelui, utilizate în terapie (hematii, celule albe, plasmă, plachete) care pot fi obținute prin centrifugare, filtrare și congelare folosind metodologia băncilor de sânge convenționale.

***Produse medicamentoase derivate din din sânge sau plasmă (medicinal products derived from blood or plasma):*** produse medicamentoase bazate pe constituenți care sunt obținuți industrial în fabrici publice sânge sau private.

## **CALIFICAREA ȘI VALIDAREA**

### **1. Principiu.**

Această Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică în fabricația produselor medicamentoase. Este o cerință a RBPFM, ca fabricanții să identifice ce activități de validare sunt necesare pentru a menține sub control aspectele critice ale operațiilor specifice. Trebuie validate schimbările semnificative privind facilitățile, echipamentul și procesele, care pot afecta calitatea produsului. Trebuie folosit un studiu de evaluare a riscului, pentru a determina scopul și extinderea validării.

### **2. Planificarea validării.**

(1) Toate activitățile de validare trebuie planificate. Elementele cheie ale programului de validare trebuie clar definite și documentate într-un Plan de validare (PV) sau documente echivalente.

(2) PV trebuie să fie un document – rezumat scurt, concis și clar.

(3) PV trebuie să conțină un minimum de informații:

a) politica de validare;

b) organizarea activităților de validare;

c) prezentare, în rezumat, a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor care vor fi validate;

d) tipizate pentru documente: tipizatul folosit pentru protocoale și rapoarte;

e) planificări și programe;

f) monitorizarea schimbărilor;

g) referiri la documentele existente.

(4) În cazul unor proiecte mari, este necesară crearea de planuri de validare separate.

### **3. Documente.**

(1) Trebuie să existe un protocol scris prin care să se specifice cum va fi condusă calificarea și validarea. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat. Protocolul trebuie să menționeze etapele critice și criteriile de acceptabilitate.

(2) Trebuie pregătit un raport care face referire la calificare și/sau protocolul de validare, care să prezinte pe scurt rezultatele obținute, comentarii asupra abaterilor observate, concluziile rezultate, incluzând recomandările pentru schimbările care se impun pentru a corecta deficiențele. Orice schimbare față de planurile prevăzute în protocolul stabilit anterior trebuie documentate cu justificările corespunzătoare.

(3) După finalizarea unei calificări satisfăcătoare, trebuie aprobare oficială în scris, pentru următoarea etapă în calificare și validare.

#### 4. Calificarea.

##### (1) Calificarea proiectului.

a) Primul element în validarea noilor facilități, sisteme sau echipamente, poate fi calificarea proiectului (CP).

b) Trebuie demonstrată și documentată, conformitatea proiectului cu RBPFM.

##### (2) Calificarea la instalare.

a) Calificarea la instalare (CI) trebuie aplicată atât facilităților, sistemelor sau echipamentelor noi cât și celor modificate.

b) CI trebuie să includă, cel puțin, următoarele:

- instalarea echipamentului, a tubulaturii și țevelor, a utilităților și instrumentelor prevăzute în proiecte și specificații ;

- colectarea și verificarea instrucțiunilor de utilizare de la furnizor și a cerințelor de întreținere;

- cerințele de calibrare;

- verificarea materialelor de construcție și utilajului (conform proiectului).

La validarea (calificarea) utilajului instalat pot fi îndeplinite, adăugător și alte lucrări.

##### (3) Calificarea funcționării.

a) Calificarea funcționării (CF) trebuie să urmeze după calificarea la instalare.

b) CF trebuie să includă, cel puțin, următoarele:

- teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor;

- teste care să includă o condiție (sau un set de condiții) care să cuprindă limitele de funcționare maxime și minime, denumite uneori condițiile „celui mai rău caz”.

c) Efectuarea cu succes a calificării funcționării trebuie să permită finalizarea calibrării, a procedurilor de funcționare și curățare, instruirea operatorilor, a cerințelor de întreținere preventivă. Aceasta trebuie să permită o aprobare oficială a facilităților, sistemelor și a echipamentului.

##### (4) Calificarea performanței.

a) Calificarea performanței (CP) trebuie să urmeze după finalizarea reușită a CI și CF.

b) CP trebuie să includă, cel puțin, următoarele:

- teste, folosind materiale din producție, substituenți calificați, sau produse simulate, care au rezultat din cunoașterea procesului și a facilităților, sistemelor sau echipamentului;

- teste care să includă o condiție, sau un set de condiții, care să cuprindă limitele de

operare maxime și minime.

c) Deși CP este descrisă ca operație separată, în unele cazuri poate fi necesar și oportun să se desfășoare împreună cu CF.

(5) Calificarea facilităților, sistemelor și echipamentelor aflate în uz.

Pentru a susține și verifica parametrii de funcționare și limitele parametrilor critici ai echipamentului trebuie să existe dovezi disponibile. În plus, trebuie să existe documente scrise referitoare la calibrări, curățare, întreținere preventivă, proceduri de operare și de instruire a personalului, înregistrări ale activităților desfășurate.

## **5. Validarea proceselor.**

(1) Generalități.

a) Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea inițială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate, și revalidarea.

b) În mod normal, validarea procesului trebuie să fie terminată înaintea distribuției și vânzării produsului medicamentos (validare prospectivă). În cazuri excepționale, când acest lucru nu este posibil, poate fi necesar să se valideze procesele în timpul producției de rutină (validare concomitentă). Procesele în desfășurare de un anumit timp trebuie de asemenea validate (validare retrospectivă).

c) Facilitățile, sistemele și echipamentele care vor fi folosite trebuie să fie calificate, iar metodele de testare analitică, trebuie să fie validate. Personalul care ia parte la activitatea de validare trebuie să fie instruit corespunzător.

d) Facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă ele funcționează încă într-un mod corespunzător.

(2) Validarea prospectivă.

a) Validarea prospectivă trebuie să includă, cel puțin, următoarele:

- descrierea pe scurt a procesului;
- rezumatul etapelor critice de procesare care trebuie să fie investigate;
- lista echipamentelor/facilităților care trebuie să fie utilizate (incluzând echipamentul de măsurare/ monitorizare/ înregistrare), împreună cu statutul lor referitor la calibrare;
- specificațiile produsului finit, pentru eliberare;
- lista metodelor analitice;
- controalele interfazice propuse, cu criteriile de acceptabilitate;
- testări suplimentare care trebuie să fie realizate, cu criteriile de acceptabilitate și validarea analitică corespunzătoare;
- plan de prelevare;

- metode pentru înregistrarea și evaluarea rezultatelor;
- funcții și responsabilități;
- calendarul propus.

Pot fi îndeplinite adăugător și alte lucrări.

b) Folosind acest proces definit (incluzând componentele specificate), pot fi produse în condiții de rutină, un număr de serii ale unui produs finit. Teoretic, numărul de cicluri de procese realizate și observațiile făcute ar trebui să fie suficiente pentru a permite extensia normală a variației și stabilirea tendințelor și pentru a furniza suficiente date pentru evaluare. În general, pentru validarea unui proces este considerată acceptabilă situația în care 3 serii/cicluri consecutive s-au finalizat, în parametrii aprobați.

c) Seriile fabricate pentru validarea procesului trebuie să fie identice ca mărime cu seria care va fi produsă la scară industrială.

d) Dacă se intenționează vinderea seriilor fabricate pentru validare, condițiile în care au fost produse trebuie să corespundă, în totalitate, cu cerințele RBPFM, incluzând rezultatul satisfăcător al procesului de validare și cu autorizarea de punere pe piață.

(3) Validarea concomitentă.

a) În situații excepționale, se poate accepta ca producția de rutină să înceapă înainte ca programul de validare să se termine.

b) Decizia pentru efectuarea unei validări concomitente trebuie justificată, documentată și aprobată de persoana autorizată.

c) Cerințele documentației pentru validarea concomitentă sunt aceleași cu cele specificate pentru validarea prospectivă.

(4) Validarea retrospectivă.

a) Validarea retrospectivă este acceptată numai în cazul proceselor de fabricație bine stabilite și nu se recomandă când au fost recente schimbări în compoziția produsului, în procedurile de operare sau echipament.

b) Validarea unor astfel de procese trebuie să se bazeze pe informații din istoricul produsului. Pașii următori necesită pregătirea unui protocol specific și raportarea rezultatelor datelor anterioare, care trebuie să conducă la concluzii și recomandări.

c) Sursa datelor necesare pentru această validare trebuie să includă, dar nu să se limiteze la, înregistrările de fabricație și de ambalare ale seriei, graficele de control ale procesului, registrele de întreținere a echipamentelor, înregistrările schimbărilor de personal, studii privind eficiența procesului, date referitoare la produsul finit, incluzând tendințele și rezultatele stabilității în timpul conservării.

d) Seriile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie reprezentative pentru toate seriile de produse fabricate în perioada aleasă, incluzând oricare din seriile care nu au fost conforme cu specificațiile și trebuie să fie suficiente ca număr pentru a demonstra consecvența procesului de fabricație. Pot fi necesare teste suplimentare pe contraprobele păstrate, pentru a obține cantitatea necesară sau categoria de informații necesare pentru validarea retrospectivă.

e) În general, pentru validarea retrospectivă, trebuie să fie examinate datele a 10 pînă la 30 de serii consecutive, pentru a dovedi consecvența procesului. Dacă se justifică, se pot testa și mai puține serii.

## **6. Validarea curățirii.**

(1) Validarea curățirii trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare. Argumentația în alegerea limitelor urmelor de produs, de agent de curățate și de contaminare microbiană trebuie să se bazeze în mod logic pe materialele folosite. Limitele trebuie să poată fi realizabile și verificabile.

(2) Trebuie să se folosească metode analitice validate a căror sensibilitate să permită detectarea reziduurilor sau contaminanților. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a decela nivelul de reziduu sau contaminant acceptat.

(3) În mod normal, trebuie validate numai procedurile de curățare pentru suprafețele echipamentelor care vin în contact cu produsul. Trebuie luate în considerație și părțile echipamentului, care nu vin în contact cu produsul. Trebuie validate atât intervalele între utilizare și curățare cît și cele dintre curățare și reutilizare. Trebuie determinate, intervalele și metodele de curățare .

(4) În cazul produselor și proceselor de fabricație similare, pentru procedurile de curățare se acceptă selectarea unei game de produse și procese similare. Se va face un singur studiu de validare folosind situația „celui mai rău caz”, ținîndu-se cont de punctele critice.

(5) În mod normal, se vor efectua trei determinări consecutive, pentru procedurile de curățare, care trebuie să fie reușite pentru a dovedi că metoda este validată.

(6) Testul „pînă este curat” nu se consideră o alternativă corespunzătoare pentru validarea curățării.

(7) Se pot utiliza, în mod excepțional, produse care simulează proprietățile fizico-chimice ale substanțelor care trebuie îndepărtate, în locul substanțelor respective, dacă aceste substanțe sunt toxice sau periculoase.

## **7. Controlul schimbărilor.**

(1) Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propun schimbări referitoare la o materie primă, component intermediar, echipament de producție, mediul înconjurător procesului de producție (sau locului de producție), metoda de producție sau de testare, sau orice altă schimbare care poate afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului. Procedurile de control al schimbărilor trebuie să furnizeze date suficiente, care să ofere siguranța că procesul revizuit va duce la obținerea unui produs de calitate dorită, conform cu specificațiile aprobate.

(2) Toate schimbările care pot afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului trebuie oficial solicitate, documentate și acceptate. Trebuie evaluat impactul schimbării facilităților, sistemelor și echipamentelor asupra produsului, incluzînd analiza riscului. Trebuie determinată necesitatea de recalificare și revalidare și extinderea acestora.

## **8. Revalidare.**

Periodic, facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele de fabricație, inclusiv curățarea, trebuie evaluate pentru a se confirma că acestea rămîn valabile. Acolo unde s-au făcut

modificări nesemnificative față de statutul validat, o revizuire a evidențelor pentru a se stabili dacă facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele îndeplinesc cerințele prescrise, este suficientă pentru revalidare.

## **Noțiuni generale**

În cele ce urmează sunt definiți termenii utilizați în această anexă, referitori la calificare și validare, care nu apar în Noțiuni generale al ghidului curent de RBPFM.

**Analiza riscului (risk analysis):** metodă de evaluare și caracterizare a parametrilor critici în funcționarea unui echipament sau proces.

**Calificarea funcționării (operational qualification - OQ):** verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile sistemele și echipamentele instalate sau modificate, funcționează în limitele stabilite anticipat.

**Calificarea la instalare (installation qualification - IQ):** verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

**Calificarea performanțelor (performance qualification - PQ):** verificarea, pe bază de documente, care să ateste că facilitățile sistemele și echipamentele conectate împreună, pot funcționa la parametri reproductibili, conform metodelor aprobate și a specificațiilor produsului.

**Calificarea proiectării (design qualification - DQ):** verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

**Cazul cel mai rău (worst case):** o condiție, sau un set de condiții care include limitele extreme ale procesului de fabricație și circumstanțele, prevăzute în procedurile standard operatorii, care oferă cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu trebuie să inducă neapărat un eșec de proces sau produs.

**Controlul schimbărilor (change control):** sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline specifice revăd schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei intervenții care ar asigura și dovedi că sistemul este menținut în starea validată.

**Producție simulată (simulated product):** un proces care aproximează strâns caracteristicile fizice sau/și chimice (ex. viscozitate, dimensiunea particulelor, pH) ale produsului supus validării. În multe cazuri, aceste caracteristici pot fi satisfăcute prin fabricarea unei serii de produs placebo.

**Revalidarea (re-validation):** o repetare a procesului de validare pentru a avea certitudinea că schimbările în proces/echipament, introduse în acord cu procedurile de monitorizare a schimbărilor, nu afectează negativ caracteristicile procesului și calitatea produsului.

**Sistem (system):** un grup de echipamente folosite în același scop.

**Validarea concomitentă (concurrent validation):** validarea realizată în timpul fabricației

de rutină a produselor fabricate pentru vânzare.

**Validarea curățirii:** validarea curățirii este dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va furniza echipament corespunzător pentru fabricarea produselor medicamentoase.

**Validarea procesului (process validation):** evidența, pe bază de documente care să ateste că procesul, desfășurat la parametrii stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru ca produsele medicamentoase să se încadreze în specificațiile și atributele de calitate prestabilite.

**Validarea prospectivă (prospective validation):** validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor, pentru vânzare.

**Validarea retrospectivă (retrospective validation):** validarea unui proces al unui produs care a fost deja comercializat, pe baza datelor acumulate referitoare la fabricație, testare și controlul seriei.

## **ELIBERAREA PARAMETRICĂ**

### **1. Principiu.**

(1) Definiția termenului de Eliberare Parametrică, utilizat în această anexă, se bazează pe cea propusă de Organizația Europeană pentru Calitate: „Un sistem de eliberare a seriei fabricate care conferă siguranța că produsul este de calitate intenționată și care se bazează pe colectarea de informații pe parcursul procesului de fabricație și pe conformitatea cu cerințele specifice ale RBPFM referitoare la Eliberarea Parametrică”.

(2) Eliberarea parametrică trebuie să se conformeze cerințelor de bază ale RBPFM, anexelor corespunzătoare și prevederilor expuse în continuare.

### **2. Eliberarea parametrică.**

(1) Este recunoscut faptul că un set cuprinzător de teste și controale interfazice poate furniza o siguranță mai mare că produsul finit va îndeplini specificația, decât simpla testare a produsului finit.

(2) Eliberarea parametrică poate fi autorizată pentru anumiți parametri specifici ca o metodă alternativă la testarea de rutină a produselor finite. Autorizarea pentru eliberarea parametrică trebuie acordată, refuzată sau retrasă de către autoritatea competentă pentru evaluare și inspecție RBPFM.

### **3. Eliberarea parametrică pentru produsele sterile.**

(1) Această secțiune se referă numai la eliberarea de rutină a produselor finite fără să se facă testul de sterilitate. Eliminarea testului de sterilitate este întemeiată pe baza demonstrării cu succes a faptului că au fost îndeplinite condiții de sterilizare predeterminate, validate.

(2) Un test de sterilitate conferă numai posibilitatea de a detecta un eșec major al sistemului de asigurare a sterilității din cauza limitării statistice a metodei.

(3) Eliberarea Parametrică poate să fie autorizată dacă datele care demonstrează corecta procesare a seriei conferă certitudinea că s-a respectat procesul proiectat și validat pentru a asigura sterilitatea produsului.

(4) În prezent, eliberarea parametrică poate fi aprobată numai pentru produse sterilizate în recipientul final.

(5) Metodele de sterilizare care utilizează abur, căldură uscată și radiații ionizante, în acord cu cerințele Farmacopeei Europene, pot fi luate în considerație pentru eliberarea parametrică.

(6) Nu este de dorit ca un produs complet nou să facă obiectul Eliberării Parametrice deoarece necesită o perioadă mai lungă de evaluare a testului de sterilitate ca parte a criteriului de acceptabilitate. Pot exista cazuri în care un produs nou este numai o variație minoră, din punctul de vedere al asigurării sterilității, putând fi considerate relevante date existente ale testului de sterilitate pentru alte produse.

(7) Trebuie efectuată o analiză a riscului sistemului de asigurare a sterilității, focalizată

pe o evaluare a eliberării produselor înainte de sterilizare.

(8) Fabricantul trebuie să aibă o experiență îndelungată în respectarea RBPFM.

(9) La evaluarea conformității cu RBPFM trebuie luate în considerare datele despre seriile produsului înainte de sterilizare și rezultatele testelor de sterilitate efectuate pe produsul în cauză, comparativ cu produsele obținute prin același sistem de asigurare a calității sau unul similar.

(10) În mod normal, la locul de producție și sterilizare trebuie să fie prezenți un inginer cu experiență, calificat în asigurarea sterilității și un microbiolog calificat.

(11) Proiectarea și validarea inițială a produsului trebuie să confere menținerea siguranței integrității procesului în toate condițiile relevante.

(12) Sistemul de control al schimbării necesită revizuirea schimbării de către personalul de asigurare a sterilizării.

(13) Trebuie să existe un sistem pentru a controla contaminarea microbiologică a produsului înainte de sterilizare.

(14) Nu trebuie să existe nici o posibilitate de amestecare între produsele sterilizate și cele nesterilizate. Barierele fizice sau sistemele electronice validate pot furniza o astfel de siguranță.

(15) Înregistrările sterilizării trebuie verificate în ceea ce privește conformitatea cu specificațiile, de cel puțin 2 sisteme independente. Aceste sisteme pot fi 2 persoane sau un sistem computerizat validat și o persoană.

(16) Următoarele aspecte adiționale trebuie confirmate înainte de eliberarea fiecărei serii de produs:

a) toate întreținerea planificate și verificările de rutină au fost realizate în sterilizatorul utilizat.

b) toate reparațiile și modificările au fost aprobate de către inginerul de asigurare a sterilității și de către microbiolog.

c) toate instrumentele au fost calibrate.

d) sterilizatorul are o validare corespunzătoare pentru încărcătura de produs procesată.

(17) După ce eliberarea parametrică a fost acordată, deciziile de eliberare sau respingere a unei serii trebuie să se bazeze pe specificațiile aprobate. Neconformitatea cu specificația pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de trecerea testului de sterilitate.

### ***Noțiuni generale***

***Eliberarea Parametrică (parametric release):*** un sistem de eliberare a seriei fabricate care conferă siguranța că produsul este de calitate intenționată și care se bazează pe colectarea de informații pe parcursul procesului de fabricație și pe conformitatea cu cerințele specifice ale RBPFM referitoare la Eliberarea Parametrică

***Sistemul de asigurare a sterilității (sterility assurance system):*** suma totală a măsurilor luate pentru a asigura sterilitatea produselor.

Pentru produsele sterilizate final acestea includ în general următoarele etape:

- a) Proiectarea produsului.
- b) Cunoașterea și, dacă este posibil, controlul microbiologic al materiilor prime și a adjuvanților de proces (de exemplu gazele și lubrifianții).
- c) Controlul contaminării procesului de fabricație pentru a evita pătrunderea și multiplicarea microorganismelor în produs. Acest lucru este în general realizat prin curățarea și igienizarea suprafețelor de contact cu produsul, prevenirea contaminării aeriene prin manipulare în camere curate, includerea limitelor de timp pentru controlul procesului și, dacă este cazul, etape de filtrare.
- d) Prevenirea intersectării fluxurilor de produse sterile și ne-sterile.
- e) Menținerea integrității produsului.
- f) Procesul de sterilizare.
- g) Ansamblul Sistemului Calității care conține Sistemul de Asigurare a sterilității, de exemplu controlul schimbării, instruire, proceduri scrise, verificările eliberării, întreținerea preventivă planificată, modul de analiză al eșecurilor, prevenirea erorii umane, validarea, calibrarea, etc.

## **CERTIFICAREA DE CĂTRE PERSOANA CALIFICATĂ ȘI ELIBERAREA SERIEI**

### **1. Scop.**

(1) Această Anexă a RBPFM constituie un ghid privind certificarea de către o Persoană Calificată (P.C.) și eliberarea seriei pentru produsele medicamentoase care dețin un Certificat de înregistrare sau sunt destinate exportului. Cerințele legislative relevante sunt incluse în Partea I, Capitolul II, pct. 8, alin. 2.

(2) Anexa se referă în special la acele cazuri în care o serie are diferite etape de fabricație sau testare efectuate în locuri diferite sau de către producători diferiți și în cazul în care o serie de produs intermediar sau vrac este divizată în mai multe serii de produs finit. De asemenea, se referă și la eliberarea seriilor importate de către Republica Moldova indiferent dacă există sau nu un acord de recunoaștere mutuală între Republica Moldova și țara exportatoare. Acest ghid se poate aplica de asemenea și produselor medicamentoase de investigație pentru care pot exista prevederi legale specifice și mai ales Anexa 11 a acestor reguli.

(3) Această anexă nu descrie toate acordurile posibile care sunt acceptate din punct de vedere legal. De asemenea, nu se referă la eliberarea seriei de către autoritatea competentă pentru anumite produse din sînge sau imunologice în acord cu reglementările naționale.

(4) Prevederile de bază referitoare la eliberarea seriei unui produs sunt definite de către Certificat de înregistrare. Aceste prevederi nu pot fi substituite de prezenta Anexă.

### **2. Principiu.**

(1) Fiecare serie de produs finit trebuie să fie certificată de către o P.C. din Republica Moldova înainte de a fi eliberată pentru vânzare în țară sau pentru export.

(2) Scopul controlării seriei în acest fel este:

a) de a asigura că seria a fost fabricată și verificată în acord cu cerințele Certificatului de înregistrare, principiilor și liniilor directe ale RBPFM și oricăror alte cerințe legale, înainte de a fi pusă în vânzare;

b) în cazul în care o deficiență trebuie să fie investigată sau o serie să fie retrasă, de a asigura identificarea cu ușurință a PC care a certificat seria și a înregistrărilor corespunzătoare.

### **3. Introducere.**

(1) Fabricația, incluzînd controlul calității, unei serii de produs medicamentos are loc în etape care pot fi efectuate în locuri diferite și de către fabricanți diferiți. Fiecare etapă trebuie efectuată în acord cu respectivul Certificat de înregistrare și cu RBPFM, și trebuie luată în considerare de către PC care certifică seria de produs finit înainte de eliberarea pe piață.

(2) Totuși, în industrie nu este totdeauna posibil ca o singură PC să fie implicată de aproape în fiecare etapă de fabricație. În consecință, PC care certifică o serie de produs finit se poate baza parțial pe sfatul și deciziile altor persoane responsabile. Înainte de a face acest lucru trebuie să se asigure că încrederea sa este bine fundamentată, fie prin cunoașterea personală fie prin confirmarea de către o altă PC din cadrul unui sistem al calității care a fost acceptat.

(3) Atunci cînd anumite etape de fabricație nu au loc în Moldova și sunt efectuate în alte țări este necesar ca fabricația și controlul să fie în acord cu Certificatul de înregistrare, ca fabricantul să fie autorizat în acord cu legile statului respectiv și ca fabricația să se facă în conformitate cu RBPFM cel puțin echivalente cu cele din Republica Moldova.

(4) Anumite cuvinte utilizate în această anexă au anumite sensuri atribuite așa cum sunt definite în Noțiuni generale.

#### **4. Generalități.**

(1) O serie de produs finit poate avea diferite etape de fabricație, import, testare și depozitare înainte de eliberare, efectuate în locuri diferite. Fiecare loc trebuie să fie aprobat prin una sau mai multe autorizații de fabricație și trebuie să aibă la dispoziția sa cel puțin o PC Indiferent de numărul de locuri implicate, corecta fabricație a unei anumite serii de produs, trebuie să fie responsabilitatea totală a PC care certifică eliberarea produsului finit.

(2) P.C. care certifică o serie de produs finit înainte de eliberare poate face acest lucru pe baza cunoașterii personale a tuturor facilităților și procedurilor utilizate, pe expertiza persoanelor implicate și pe sistemul calității în cadrul căruia operează acestea. Alternativ, PC se poate baza pe confirmarea de către una sau mai multe Persoane Calificate a respectării în diferitele etape intermediare de fabricație a sistemului calității acceptat.

Această confirmare de către o altă PC trebuie să fie documentată și trebuie să identifice clar aspectele care au fost confirmate. Trebuie să existe un acord scris care să definească acest caz.

(3) Acordul menționat mai sus este necesar ori de câte ori o PC dorește să se bazeze pe confirmarea altei PC. Acordul trebuie să fie în conformitate cu Capitolul VII al acestor Reguli. P.C. care certifică seria de produs finit trebuie să se asigure că prevederile acordului au fost verificate. Forma acestui acord trebuie să fie adecvată relației dintre părți; de exemplu o procedură standard de operare în cadrul companiei sau un contract oficial între companii diferite chiar dacă acestea fac parte din același grup.

(4) Acordul trebuie să includă obligația furnizorului unui produs vrac sau intermediar de a anunța beneficiarul asupra oricăror deviații, rezultate în afara specificațiilor, nerespectarea RBPFM, investigații, reclamații, sau alte probleme care trebuie luate în considerare de către P.C. care este responsabilă cu certificarea seriei de produs finit.

(5) Atunci cînd pentru înregistrarea certificării și pentru eliberarea seriei se folosește un sistem computerizat, trebuie ținut cont de Partea II, Anexa 9 a acestor Reguli.

(6) Indiferent de acordurile existente privind certificarea și eliberarea seriei, trebuie întotdeauna să fie posibilă identificarea și retragerea fără întârzieri a produselor care pot deveni periculoase printr-o deficiență de calitate a seriei.

#### **5. Testarea seriei și eliberarea produselor fabricate în Republica Moldova.**

(1) Fabricația se face într-un singur loc autorizat.

Atunci cînd fabricația are loc într-un singur loc, efectuarea anumitor verificări și controale poate fi delegată altora, dar PC din acel loc care certifică seria de produs finit trebuie în mod normal să aibă responsabilitatea aceasta în cadrul unui sistem al calității definit. Alternativ, totuși P.C. poate lua în considerare confirmarea etapelor intermediare de către alte PC din acel loc, care sunt responsabile pentru acele etape.

(2) Diferite etape de fabricație se face în locuri diferite în cadrul aceleiași companii.

Atunci când diferite etape de fabricație se fac în locuri diferite în cadrul aceleiași companii (care pot face sau nu obiectul aceleiași autorizații de fabricație), o PC trebuie să fie responsabilă pentru fiecare etapă. Certificarea seriei de produs finit trebuie făcută de o PC a deținătorului autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei pe piață, care își poate asuma personal responsabilitatea pentru toate etapele sau poate lua în considerare confirmarea primelor etape de către PC responsabile pentru acele etape.

(3) Anumite etape intermediare sunt contractate unei alte companii.

Atunci când una sau mai multe etape de fabricație și control pot fi contractate unui deținător de autorizație de fabricație într-o altă companie, o PC a furnizorului de contract poate lua în considerare confirmarea etapelor relevante de către o PC a beneficiarului de contract, dar este responsabilă să se asigure că această activitate se efectuează conform termenilor contractului scris. Seria de produs finit trebuie certificată de o PC a deținătorului autorizației de fabricație responsabil cu eliberarea seriei pe piață.

(4) Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unui singur Certificat de înregistrare.

a) O alternativă este ca o PC a deținătorului autorizației de fabricație a seriei de produs vrac să certifice toate seriile de produs finit înainte de eliberare lor pe piață. Făcând acest lucru, poate, fie să-și asume responsabilitatea tuturor etapelor de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea obținerii produselor finite de către PC de la locul de obținere a acestora.

b) O altă alternativă este ca certificarea fiecărei serii de produs finit înainte de punerea în vânzare să fie efectuată de o PC a fabricantului care a efectuat operația finală de obținere a produsului finit. În această situație PC, fie își asumă personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o PC a fabricantului seriei vrac.

c) În toate situațiile de obținere a produselor finite în locuri diferite sub o singură autorizație de fabricație, trebuie să existe o persoană, în mod normal PC a fabricantului seriei de produs vrac, care are toată responsabilitatea pentru eliberarea seriilor de produs finit derivate dintr-o serie de produs vrac. Sarcina acestei persoane este să se informeze asupra tuturor problemelor de calitate ale seriilor de produs finit și să coordoneze orice acțiuni necesare ivite ca urmare a unor probleme legate de seria de produs vrac.

*d) În situația în care numerele de serie ale produsului vrac nu sunt aceleași cu ale produselor finite, trebuie să existe o legătură documentată între cele două numere astfel încât să se poată stabili istoricul.*

(5) Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unor Certificate de înregistrare diferite. Acest lucru se poate întâmpla de exemplu atunci când o un fabricant achiziționează produse vrac le ambalează și eliberează pentru vânzare sub Certificatul său de înregistrare.

a) O P.C. a fabricantului care face ambalarea și care certifică seria de produs finit poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o PC a fabricantului de produs vrac.

b) *Orice problemă identificată în orice serie de produs finit care ar putea apărea în seria de produs vrac trebuie comunicată PC responsabilă pentru confirmarea seriei de produs*

*vrac, care trebuie să ia toate măsurile necesare cu impact asupra tuturor seriilor de produs finit fabricate din seria de produs vrac suspectată. Această măsură trebuie definită într-un acord scris.*

(6) O serie de produs finit este achiziționată și eliberată pe piață de către un deținător de autorizație de fabricație în acord cu propriul Certificat de înregistrare. Această situație se aplică, de exemplu, atunci când o companie care furnizează produse generice și deține un Certificat de înregistrare pentru un produs fabricat de altă companie, achiziționează produse finite care nu au fost certificate conform propriului Certificat de înregistrare și le eliberează sub autorizația sa de fabricație în acord cu propriul Certificat de înregistrare.

În această situație o PC a cumpărătorului trebuie să certifice seria de produs finit înainte de eliberare. Făcând acest lucru poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de către o PC a vânzătorului.

(7) Laboratorul de control al calității și locul de fabricație dețin autorizații diferite.

O PC care certifică o serie de produs finit poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru testarea de laborator, fie să ia în considerare confirmarea de către o altă PC a testelor și rezultatelor. În absența unei astfel de confirmări, PC trebuie să dețină cunoștințe solide referitoare la controlul de laborator și procedurile sale relevante pentru produsul finit pe care îl certifică.

## **6. Sarcinile de rutină ale Persoanei Calificate.**

(1) Înainte de certificarea unei serii în vederea eliberării, PC trebuie să se asigure, ținând cont de îndrumările anterioare, ca cel puțin următoarele cerințe au fost întrunite:

a) seria și fabricația sa sunt în acord cu prevederile Certificatului de înregistrare (inclusiv autorizația necesară pentru import unde este cazul);

b) fabricația s-a efectuat în acord cu RBPFM sau, în cazul unei serii importate dintr-un stat nemembru, în acord cu RBPFM cel puțin echivalente cu UE GMP.

c) procesul de fabricație și metodele de testare au fost validate; s-au luat în considerare condițiile actuale de producție și înregistrările fabricației;

d) orice deviații sau schimbări planificate în producție sau controlul calității au fost autorizate de persoane responsabile în acord cu un sistem definit. Orice schimbări care necesită variații ale Certificatului de înregistrare sau autorizației de fabricație au fost anunțate și autorizate de autoritatea competentă;

e) toate verificările și testările necesare au fost efectuate, incluzând orice prelevări, inspecție, teste și verificări suplimentare inițiate datorită deviațiilor sau schimbărilor planificate;

f) toată documentația de fabricație și control necesară a fost completată și aprobată de persoanele autorizate pentru acest scop;

g) toate auditurile au fost efectuate conform sistemului de asigurare a calității;

h) în plus, PC trebuie să țină seama și de alți factori relevanți pentru calitatea seriei.

O PC poate avea și alte sarcini suplimentare, în acord cu Partea I, Capitolul II, pct. 8, alin. (2) sau procedurile administrative.

(2) O PC care confirmă respectarea unei etape intermediare de fabricație, așa cum se descrie în Partea II, Anexa 15 pct. 4, alin. (3), are aceleași obligații ca cele menționate mai sus referitor la acea etapă, cu excepția cazului în care există alte prevederi în acordul dintre Persoanele Calificate.

(3) O PC trebuie să fie la curent cu toate noutățile privind progresul tehnic și științific și în ceea ce privește schimbările în managementul calității referitoare la produsul pe care îl certifică.

(4) Dacă o PC este desemnată să certifice o serie dintr-un produs cu care nu este familiarizată, de exemplu deoarece fabricantul pentru care lucrează introduce o nouă gamă de produse sau deoarece începe să lucreze pentru un alt fabricant, trebuie mai întâi să se asigure că are cunoștințele și experiența relevante pentru a îndeplini această sarcină.

### ***Noțiuni generale***

Anumite cuvinte sau expresii din această anexă sunt utilizate cu un anumit sens definit mai jos. De asemenea, trebuie să se facă referire și la Noțiuni generale din partea principală a RBPFM.

***Serie de produs vrac:*** o serie de produs, cu mărimea descrisă în dosarul de autorizare (înregistrare), fie gata pentru ambalare în recipientele finale, fie în recipiente individuale gata pentru ambalare în ambalajele finale. (O serie de produs vrac poate, de exemplu, să fie o cantitate vrac dintr-un produs lichid, o formă solidă dozată cum sunt comprimatele sau capsulele, sau fiole umplute).

***Certificarea unei serii de produs finit:*** certificarea într-un registru sau un document echivalent de către PC definită în Partea I, Capitolul II, pct. 8, alin. (2), înainte ca o serie să fie eliberată pentru vânzare sau distribuție.

***Confirmare:*** o declarație scrisă care atestă că un proces sau o testare au fost efectuate în acord cu RBPFM și cu certificatul de înregistrare al produsului, așa cum se menționează în acordul scris cu PC responsabilă cu certificarea seriei de produs finit înainte de eliberare.

***Serie de produs finit:*** o serie de produs în ambalajul final pentru eliberarea pe piață.

***Importator:*** deținătorul unei autorizații de import eliberată conform Hotărârii Guvernului nr.920 din 30 august 2005 „Cu privire la Nomenclatorul autorizațiilor, permisiunilor și certificatelor, eliberate de către autoritățile administrative centrale și organele subordonate acestora persoanelor fizice și juridice pentru practicarea activității antreprenoriale” pentru importul produselor medicamentoase.

***Persoană Calificată (PC):*** persoana definită conform Partea I, Capitolul II, pct. 8, alin. (2).

## **REGULI DE BUNĂ PRACTICĂ DE FABRICAȚIE PENTRU SUBSTANȚE FARMACEUTICE ACTIVE**

### **1. Introducere.**

(1) Acest document (Reguli) servește ca ghid în ceea ce privește buna practică de fabricație a substanțelor farmaceutice active (SFA) într-un sistem corespunzător de management al calității. De asemenea, este menit să asigure că substanțele farmaceutice active îndeplinesc cerințele de calitate și puritate pe care le presupun sau pe care trebuie să le aibă.

(2) În aceste reguli, termenul „fabricație” include toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberare, depozitare și distribuție a substanțelor farmaceutice active și controalele asociate. În aceste Reguli termenul „trebuie” indică recomandări care se aplică în afara cazului când se dovedește că sunt inaplicabile sau sunt înlocuite de alte recomandări care se demonstrează că, conduc la un nivel de asigurarea calității cel puțin echivalent

(3) Ghidul, în ansamblu, nu face referiri la aspectele de protecție a personalului angajat în fabricație și nici la aspectele de protecție a mediului. Aceste controale sunt responsabilitățile inerente ale fabricantului și sunt guvernate de legi naționale.

(4) Ghidul nu își propune să definească cerințele de autorizare sau să modifice cerințele farmacopeei. Acest ghid nu afectează abilitatea autorității de reglementare responsabilă de a stabili cerințe specifice de autorizare privind substanțele farmaceutice active în contextul autorizației de fabricație și eliberarea Certificatului de înregistrare sau propunerilor de noi medicamente. În documentele de autorizare toate obligațiile trebuie satisfăcute.

### **2. Domenii de aplicare.**

Pe plan mondial, materiile pot varia în ceea ce privește clasificarea oficială ca SFA. Când o materie este clasificată drept SFA în regiunea sau țara în care este fabricată sau folosită într-un produs medicamentos, trebuie să fie fabricată în conformitate cu aceste Reguli.

### **3. Scop.**

(1) Aceste Reguli se aplică la fabricația substanțelor farmaceutice active pentru utilizarea în produse medicamentoase de uz uman. Se aplică la fabricația substanțelor farmaceutice active sterile numai pînă în faza anterioară celei de sterilizare a substanței. Sterilizarea și fabricația aseptică a substanțelor farmaceutice active sterile nu sunt prevăzute în aceste reguli.

(2) Acest Ghid se referă la substanțele farmaceutice active care sunt fabricate prin sinteză chimică, extracție, culturi de celule/fermentație, prin recuperare din surse naturale sau prin orice combinație a acestor procese. Îndrumări specifice pentru fabricația substanțelor farmaceutice active din culturi de celule/fermentație sunt cuprinse în Articolul 19.

(3) Din aceste Reguli sunt excluse toate SFA pentru vaccinuri, pentru celule întregi, pentru sânge total și plasmă, pentru derivate din sânge și din plasmă (plasmă fracționată) și pentru terapia genetică. Totuși, regulile cuprind SFA care sunt fabricate folosind sânge sau plasmă ca materii prime. Substraturile de celule (celule provenind de la mamifere, plante, insecte sau celule microbiene, țesuturi sau părți din animale, inclusiv animale transgenice) și primele etape ale procesului pot face subiectul RBPFM, dar nu sunt cuprinse în acest Ghid.

(4) În plus, Ghidul nu se aplică gazelor medicinale, produselor medicamentoase vrac ambalate și aspectelor de fabricație/control specifice produselor radiofarmaceutice.

(5) Articolul 20 conține recomandări care se aplică numai fabricației de substanțe farmaceutice active, folosite în obținerea produselor medicamentoase pentru studii clinice (produse medicamentoase pentru investigație clinică).

(6) O „materie primă pentru SFA” este o materie primă, produs intermediar, sau o altă SFA care este folosită în producerea unei SFA și care este încorporată ca un fragment structural important în structura SFA. O „materie primă pentru SFA” poate fi un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau acord comercial, sau produs propriu. „Materiile prime pentru SFA” au proprietăți chimice și structură definite.

(7) Producătorul trebuie să argumenteze documentat momentul în care începe fabricația SFA. Pentru procesele de sinteză acest moment este cunoscut ca punctul în care materiile prime pentru SFA sunt introduse în proces. Pentru alte procese (ex. fermentație, extracție, purificare etc) momentul trebuie stabilit în funcție de fiecare caz. Tabelul 1 oferă îndrumări asupra momentului la care „materia primă pentru SFA” este de obicei introdusă în proces.

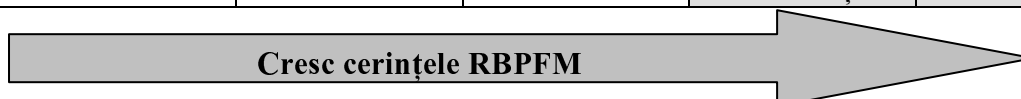
(8) Din acest moment, RBPFM corespunzătoare, așa cum este definită în acest Ghid, trebuie aplicată etapelor de fabricație a acestor produse intermediare și/sau SFA. Aceasta va include validarea etapelor critice din proces care au impact asupra calității SFA. Trebuie menționat faptul că, dacă un producător alege să valideze o etapă din proces, nu înseamnă neapărat că etapa este critică.

(9) Recomandările din acest document se aplică de obicei etapelor marcate cu gri în Tabelul 1. Nu înseamnă că toate etapele trebuie să fie parcurse. Rigurozitatea RBPFM în fabricația SFA(e) trebuie să crească pe măsură ce procesul înaintează, de la primele etape către etapele finale, purificare și ambalare. Procesarea fizică a SFA(e), precum granularea, acoperirea sau modificarea fizică a mărimii particulelor (ex. mărunțire, micronizare) trebuie să se desfășoare cel puțin după standardele acestor Reguli.

(10) Aceste RBPFM nu se aplică etapelor anterioare introducerii materiei prime pentru SFA definite.

**APLICAȚIILE ACESTUI GHID LA FABRICAȚIA SFA**

<b>Tipul de fabricație</b>	<b>Aplicația acestui Ghid la etapele (figurate în gri) utilizate în acest tip de fabricație.</b>				
Fabricația chimică	Producerea materiei prime pentru SFA	Introducerea materiei prime pentru SFA în proces	Producerea produselor intermediare	Izolare și purificare	Procesare fizică și ambalare
SFA provenind din surse animale	Colectarea organelor, fluidelor sau țesuturilor	Tăiere, amestecare și/sau procesare inițială	Introducerea „materiei prime pentru SFA” în proces	Izolare și purificare	Procesare fizică și ambalare
SFA extrase din surse vegetale	Colectarea plantelor	Tăiere și extracție(i) inițială(e)	Introducerea „materiei prime pentru SFA” în proces	Izolare și purificare	Procesare fizică și ambalare
Extracte vegetale folosite ca SFA	Colectarea plantelor	Tăiere și extracție(i) inițială(e)		Extracție avansată	Procesare fizică și ambalare
SFA alcătuite din plante mărunțite sau pulverizate	Colectarea plantelor și/sau cultivarea și recoltarea	Tăiere / mărunțire			Procesare fizică și ambalare
Biotehnologie: Fermentație/ cultură de celule	Stabilirea băncii standard de celule și a băncii de celule de lucru	Întreținerea băncii de celule de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Izolare și purificare	Procesare fizică și ambalare
Fermentația „clasică” pentru a produce o SFA	Stabilirea băncii de celule	Întreținerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentație	Izolare și purificare	Procesare fizică și ambalare



#### **4. Managementul calității.**

##### **(1) Principii.**

a) Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricație.

b) Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient pentru asigurarea calității, care implică participarea activă a conducerii și a personalului din fabricație.

c) Sistemul pentru asigurarea calității trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele și resursele, cât și activitățile necesare care să asigure că SFA va satisface specificațiile de calitate și puritate stabilite. Toate activitățile asociate trebuie să fie definite și documentate.

d) Trebuie să existe o Unitate a Calității, care este independentă de producție și care îndeplinește responsabilitățile Asigurării Calității (AC) și ale Controlului Calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unităților separate de AC și CC sau a unei singure unități sau a unui grup, în funcție de mărimea și structura organizației.

e) Trebuie specificate persoanele autorizate să elibereze SFA(e) și produsele intermediare.

f) Toate activitățile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul când se desfășoară.

g) Orice deviație de la procedurile stabilite trebuie documentată și argumentată. Abaterile critice trebuie investigate, iar investigațiile și concluziile lor trebuie documentate.

h) Nici o materie nu trebuie eliberată sau folosită înaintea completării satisfăcătoare a evaluării de către unitatea(țile) de calitate, dacă nu există un sistem corespunzător care să permită această folosire (ex. eliberarea în carantină, descrisă în pct. 11., alin. (2), diviziunea a) sau folosirea materiilor prime sau a produselor intermediare până la completarea evaluării).

j) Trebuie să existe proceduri care să anunțe la timp managementul responsabil despre inspecții, deficiențe serioase de RBPFM, defecte ale produsului și acțiuni înrudite (ex. reclamații legate de calitate, rechemări, acțiunile autorităților de reglementare, etc).

##### **(2) Responsabilități ale Unității(lor) de Calitate.**

a) Unitatea(țile) de Calitate trebuie să fie implicată(e) în toate problemele legate de calitate.

b) Unitatea(țile) de Calitate trebuie să verifice și să aprobe toate documentele corespunzătoare referitoare la calitate.

c) Principalele responsabilități ale unității(lor) de calitate independente nu trebuie să fie delegate. Aceste responsabilități trebuie să fie scrise și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

l) Eliberarea sau respingerea tuturor SFA. Eliberarea sau respingerea produselor intermediare pentru utilizare în afara unității de producție;

II) Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetare;

III) Revizuirea înregistrărilor complete ale producției seriei și ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înainte de eliberării SFA pentru distribuție;

IV) Asigurarea că deviațiile critice sunt investigate și rezolvate;

V) Aprobarea tuturor specificațiilor și a instrucțiunilor standard de producție;

VI) Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calității produselor intermediare sau SFA(e);

VII) Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecții);

VIII) Aprobarea contractanților pentru fabricația produselor intermediare și a SFA(e);

IX) Aprobarea schimbărilor care pot influența calitatea produsului intermediar sau a SFA;

X) Revizuirea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare;

XI) Asigurarea că reclamațiile referitoare la calitate sunt investigate și rezolvate;

XII) Asigurarea că pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor critice se folosesc sisteme eficiente;

XIII) Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător și că rezultatele sunt raportate;

XIV) Asigurarea că pentru SFA și/sau produsele intermediare există datele de stabilitate care să susțină datele de retestare sau de expirare și condițiile de depozitare (când e necesar); și

XV) Efectuarea verificărilor calității produsului (așa cum sunt definite în pct. 3, alin. (5)).

(3) Responsabilitatea pentru activitățile de producție.

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

a) Pregătirea, revizuirea, aprobarea și distribuția instrucțiunilor pentru producția produselor intermediare sau a SFA(e) conform procedurilor scrise;

b) Producerea SFA(e) și, când e necesar, a produselor intermediare conform cu instrucțiunile preaprobat;

c) Revizuirea tuturor înregistrărilor producției seriei și asigurarea că acestea sunt completate și semnate;

d) Asigurarea că toate deviațiile producției sunt raportate și evaluate, că deviațiile critice sunt investigate, iar concluziile înregistrate;

e) Asigurarea că facilitățile de producție sunt curate și dacă este cazul dezinfectate;

f) Asigurarea că se efectuează calibrările necesare și că se păstrează înregistrările;

g) Asigurarea că localurile și echipamentele sunt corect întreținute, iar înregistrările sunt

păstrate;

- h) Asigurarea că protocoalele și rapoartele de validare sunt revizuite și aprobate;
- i) Evaluarea schimbărilor propuse pentru produs, proces sau echipament;
- j) Asigurarea că facilitățile și echipamentele noi și, când este cazul, cele modificate sunt calificate.

(4) Audhuri interne (Auto-inspecție).

a) Pentru a verifica concordanța cu principiile RBPFM pentru SFA(e), auditurile interne obișnuite trebuie efectuate conform unui program aprobat.

b) Constatările în urma auditului și acțiunile corective trebuie să fie documentate și aduse la cunoștință conducerii firmei. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie îndeplinite într-un mod eficient și oportun.

(5) Revizuirea calității produsului.

a) Revizuirile obișnuite ale calității R(e) trebuie să aibă ca obiectiv verificarea consecvenței procesului. Asemenea revizuirii trebuie să fie realizate și documentate anual și trebuie să includă cel puțin:

- o verificare a rezultatelor controalelor interfazice critice și a testelor critice ale SFA;
- o verificare a tuturor seriilor care nu au îndeplinit specificația(țiile) stabilită(e);
- o verificare a tuturor abaterilor critice sau a neconformităților și a investigațiilor corelate;
- o verificare a oricăror schimbări aduse proceselor sau metodelor analitice;
- o verificare a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității;
- o verificare a returnărilor, reclamațiilor și rechemărilor referitoare la calitate;
- o verificare dacă acțiunile corective sunt adecvate.

b) Rezultatele acestei revizuirii trebuie evaluate și, de asemenea, să se aprecieze dacă trebuie luate măsuri corective sau dacă trebuie să se efectueze o revalidare. Motivele acestor acțiuni corective trebuie să fie documentate. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie îndeplinite la timp și într-un mod eficient.

## **5. Personal.**

(1) Calificarea personalului.

a) Trebuie să existe un număr adecvat de personal calificat, cu pregătire, instruire și/sau experiență corespunzătoare, pentru a efectua și superviza fabricația produselor intermediare și a SFA(e).

b) Responsabilitățile personalului implicat în fabricația produselor intermediare și a SFA(e) trebuie să fie specificate în scris.

c) Instruirea trebuie să fie condusă în mod regulat de către persoane calificate și trebuie să cuprindă, cel puțin, operațiile specifice pe care angajatul le execută și RBPFM referitoare la îndatorile angajatului. Trebuie să se păstreze înregistrările instruirii. Instruirea trebuie evaluată periodic.

(2) Igiena personalului.

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

b) Personalul trebuie să poarte echipament curat, potrivit pentru activitatea de fabricație în care este implicat și care trebuie schimbat la nevoie. Când este necesar, pentru a proteja SFA(e) și produsele intermediare de contaminare, trebuie să se poarte echipament de protecție suplimentar, alcătuit din bonetă, mască, mănuși.

c) Personalul trebuie să evite contactul direct cu SFA(e) sau cu produsele intermediare.

d) Fumatul, mîncatul, băutul, mestecatul și păstrarea alimentelor trebuie să fie restricționate în anumite zone desemnate, separate de zonele de producție.

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

(3) Consultanți.

a) Consultanții care îndrumă fabricația și controlul produselor intermediare sau SFA trebuie să aibă suficientă pregătire, instruire și experiență pentru a oferi consultanță asupra subiectului pentru care sunt solicitați.

b) Trebuie păstrate înregistrările care conțin numele, adresa, calificarea și tipul de serviciu oferit de acești consultanți.

## **6. Clădiri și facilități.**

(1) Proiectare și construcție.

a) Clădirile și facilitățile utilizate în fabricația produselor intermediare și a SFA trebuie să fie amplasate, proiectate și construite astfel încît să ușureze curățirea, întreținerea și operațiile corespunzătoare tipului și etapei din fabricație. Facilitățile, de asemenea, trebuie să fie proiectate pentru a minimiza potențiala contaminare. Când sunt stabilite specificații microbiologice pentru un produs intermediar sau pentru SFA, facilitățile trebuie astfel proiectate încît să limiteze corespunzător expunerea la contaminanții microbiologici.

b) Clădirile și facilitățile trebuie să aibă spațiu adecvat pentru amplasarea ordonată a echipamentelor și a materialelor, pentru a preveni intersecțiile și contaminarea.

c) Când echipamentul însuși (ex. sisteme închise sau izolate) asigură protecție adecvată materialului, acesta poate fi amplasat în afara clădirii.

d) Fluxul de materiale și personal prin clădire sau facilități trebuie să fie astfel proiectat

încît să prevină intersectările sau contaminarea.

- e) Trebuie definite zone sau alte sisteme de control pentru următoarele activități:
  - recepție, identificare, prelevare de probe și carantina materiilor prime pînă la eliberare sau respingere;
  - carantina înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare și a SFA(e);
  - prelevarea de probe din produsele intermediare și din SFA(e);
  - reținerea materialelor respinse pînă la alte dispoziții (ex. returnare, reprocesare sau distrugere);
  - depozitarea materialelor eliberate;
  - operații de producție;
  - operații de ambalare și etichetare;
  - operații de laborator.

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

g) Zonele pentru operațiile de laborator trebuie să fie în mod normal separate de zonele de producție. Unele spații destinate laboratorului, în special cele folosite pentru controalele interfazice, pot fi amplasate în zonele de producție, cu condiția ca operațiile procesului de fabricație să nu afecteze negativ acuratețea determinărilor de laborator, iar laboratorul și operațiile sale să nu influențeze negativ procesul de producție, produsul intermediar sau SFA.

## (2) Utilități.

a) Toate utilitățile care pot avea impact asupra calității produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat și aerul încălzit, ventilat și condiționat) trebuie să fie calificate și monitorizate corespunzător; cînd limitele sunt depășite trebuie să se ia măsuri. Planurile acestor sisteme de utilități trebuie să fie disponibile.

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

c) Dacă aerul este recirculat în spațiile de producție, trebuie luate măsuri adecvate pentru a controla riscul de contaminare și contaminare încrucișată.

d) Conductele instalate permanent trebuie să fie identificate corect. Acest lucru se poate realiza prin identificarea liniilor individuale, documentare, sisteme de control computerizate sau mijloace alternative. Conductele trebuie amplasate astfel încît să se evite riscul de contaminare a

produsului intermediar sau a SFA.

e) Canalele de evacuare trebuie să aibă mărime adecvată și să fie prevăzute cu sifon sau cu un dispozitiv adecvat pentru a preveni refularea.

(3) Apa.

a) Trebuie să se demonstreze că apa folosită în fabricația SFA este corespunzătoare utilizării propuse.

b) Dacă nu se justifică altfel, apa utilizată în proces trebuie să îndeplinească, pe cât posibil, cerințele de calitate pentru apă potabilă prevăzute de Standardul național.

c) În cazul în care calitatea SFA impune, pentru apa potabilă se vor stabili specificații cu parametri suplimentari (fizico-chimici și/sau microbiologici).

d) Acolo unde apa utilizată în proces este tratată de către fabricant pentru a atinge o calitate definită, procesul de tratare trebuie să fie validat și monitorizat cu limite de acțiune corespunzătoare.

e) Când fabricantul unei SFA nesterile susține că aceasta este corespunzătoare pentru a fi utilizată în procesul de fabricație a unui produs medicamentos steril, apa utilizată în etapele finale de izolare și purificare trebuie să fie monitorizată și controlată sub aspectul numărului total de organisme și al prezenței endotoxinelor.

(4) Restricții.

a) Producția SFA(e) puternic alergizante, cum sunt penicilinele și cefalosporinele, trebuie să se desfășoare în arii de fabricație dedicate, care includ facilități, echipament de tratare a aerului și/sau echipamente de fabricație.

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

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

d) Activitățile de producție (incluzând cântărirea, măcinarea sau ambalarea) a materialelor nefarmaceutice foarte toxice, cum sunt erbicidele și pesticidele nu trebuie să se realizeze în clădirile și/sau echipamentele utilizate la fabricația SFA. Manipularea și depozitarea acestor materiale nefarmaceutice foarte toxice trebuie să se facă separat de a SFA.

(5) Iluminarea.

În toate zonele trebuie să se asigure iluminare adecvată pentru a facilita curățarea, întreținerea și operațiile propriu-zise.

(6) Deșeuri și resturi.

Apa de canal, resturile și alte deșeuri (ex. produse solide, lichide sau gazoase din fabricație) în și din clădiri și zone imediat învecinate trebuie să fie eliminate la timp, într-un mod sigur și

igienic. Trebuie identificate clar containerele și/sau conductele pentru deșeuri.

(7) Igienizare și întreținere.

a) Clădirile în care se fabrică produsul intermediar și SFA trebuie să fie întreținute și reparate corespunzător și păstrate în stare curată.

b) Trebuie întocmite proceduri scrise care să stabilească responsabilitatea pentru sanitizare și să descrie programul de curățare, metodele, echipamentele și materialele care sunt folosite în curățarea clădirilor și facilităților.

c) Când e necesar, trebuie stabilite proceduri scrise pentru folosirea substanțelor rodenticide, insecticide, fungicide, a agenților fumigeni, a celor de curățare și sanitizare corespunzători, pentru a preveni contaminarea echipamentelor, a materiilor prime, a materialelor de ambalare/etichetare, a produselor intermediare și SFA(e).

**7. Echipamente de fabricație.**

(1) Proiectare și construcție.

a) Echipamentul utilizat în fabricația produselor intermediare și a SFA(e) trebuie să fie proiectat corespunzător, de dimensiuni adecvate și amplasat corespunzător pentru scopul propus, pentru curățare, sanitizare (când e cazul) și întreținere.

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

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

d) Echipamentele majore (reactoare, containere de depozitare) și liniile de producție instalate permanent, folosite la fabricația unui produs intermediar sau a SFA trebuie să fie identificate corespunzător.

e) Nici o substanță utilizată la funcționarea echipamentelor, precum lubrifianții, lichidele de încălzire sau de răcire, nu trebuie să intre în contact cu produsele intermediare sau cu SFA(e), astfel încât să le altereze calitatea prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite. Orice deviație trebuie evaluată pentru asigurarea că nu există efecte nedorite privind conformitatea cu scopul materialului. Când este posibil, trebuie să se folosească lubrifianți sau uleiuri de calitate alimentară.

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

g) Trebuie să se păstreze un set al planurilor și desenelor actuale ale echipamentelor și instalațiilor critice.

(2) Întreținerea și curățarea echipamentului.

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

b) Pentru curățarea echipamentului și pentru eliberarea sa ulterioară pentru folosire în

fabricația produselor intermediare și a SFA(e), trebuie stabilite proceduri scrise. Procedurile de curățare trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite operatorilor să curețe fiecare tip de echipament într-un mod eficient și reproductibil. Aceste proceduri trebuie să includă:

- desemnarea responsabilității pentru curățarea echipamentului;
- programe de curățare, incluzând, unde e cazul programe de sanitizare;
- descriere completă a metodelor și a materialelor, inclusiv diluția agenților de curățare utilizați pentru a curăța echipamentul;
- unde este necesar, instrucțiuni pentru dezasamblarea și asamblarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curățare corectă;
- instrucțiuni pentru îndepărtarea sau ștergerea identificării seriei anterioare;
- instrucțiuni pentru protecția echipamentului curat, înainte de utilizare;
- inspecția echipamentului privind gradul de curățenie imediat înainte de utilizare, dacă este posibil; și
- stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării și curățarea echipamentului, când este posibil.

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

d) Acolo unde echipamentul este destinat pentru producția continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiași produs intermediar sau SFA, echipamentul trebuie să fie curățat la intervale adecvate pentru a preveni formarea și remanența contaminanților (ex. substanțe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).

e) Echipamentele nededicat trebuie să fie curățate între fabricațiile diferitelor materiale, pentru a preveni contaminarea încrucișată.

f) Criteriile de acceptare pentru reziduuri și alegerea procedurilor de curățare și a agenților de curățare trebuie să fie definite și justificate.

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

### (3) Calibrarea.

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

b) Calibrarea echipamentului se efectuează în modul stabilit conform parametrilor descriși în specificațiile de calitate, instrucțiunile tehnologice sau procedurile scrise.

c) Trebuie să se păstreze înregistrările acestor calibrări.

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

e) Instrumentele care nu îndeplinesc criteriile de calibrare nu trebuie folosite.

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

(4) Sisteme computerizate.

a) Sistemele computerizate cu impact asupra RBPFM trebuie validate. Profunzimea și scopul validării depind de diversitatea, complexitatea și de cât de critică este aplicația computerizată.

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

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

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

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

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

g) Incidentele provocate de sistemele computerizate, care pot afecta fie calitatea produșilor intermediari sau a SFA(e), fie siguranța înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate și investigate.

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

i) Dacă sistemul se strică sau apar erori prin pierderea permanentă a înregistrărilor, trebuie să se asigure un sistem de rezervă. Pentru toate sistemele computerizate trebuie să se stabilească un mijloc de a asigura protecția datelor.

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

## **8. Documentație și înregistrări.**

(1) Sistemul de documentație și specificații.

a) Toate documentele referitoare la fabricația produselor intermediare sau a SFA(e) trebuie să fie pregătite, revizuite, aprobate și distribuite conform unor proceduri scrise. Aceste

documente pot fi pe suport de hîrtie sau electronic.

b) Emiterea, revizuirea, înlocuirea și retragerea tuturor documentelor trebuie controlate prin păstrarea istoricului revizuirilor.

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

d) Toate înregistrările de producție, control și distribuție trebuie să se păstreze cel puțin un an după data de expirare a seriei. Pentru SFA(e) cu date de retestare, înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani după ce seria a fost distribuită în întregime.

e) Cînd se fac înregistrări, acestea trebuie să se facă definitiv, în spațiile rezervate acestor înregistrări, imediat după efectuarea activităților și trebuie ca persoana care face înregistrarea să se identifice. Corectările înregistrărilor trebuie date, semnate și să permită citirea înregistrării originale.

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

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

h) Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, produse intermediare (cînd e necesar), SFA(e), materiale de ambalare și etichetare. Trebuie stabilite specificații pentru alte materiale, precum adjuvanții din proces, garnituri sau alte materiale utilizate în timpul fabricației produselor intermediare sau a SFA(e), care pot influența în mod critic calitatea. Trebuie stabilite și documentate criteriile de acceptare pentru controalele interfazice.

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

(2) Înregistrarea utilizării și curățării echipamentului.

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

b) Dacă echipamentul este dedicat fabricației unui singur produs intermediar sau SFA, nu sunt necesare înregistrări individuale ale echipamentului dacă seriile de produs intermediar sau SFA urmează în ordine identificabilă. În cazurile în care este utilizat echipamentul dedicat, înregistrările privind curățarea, întreținerea și utilizarea pot face parte din înregistrarea seriei de fabricație sau pot fi păstrate separat.

(3) Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și

etichetare a SFA(e).

a) Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:

- numele fabricantului, identitatea și cantitatea fiecărui transport al fiecărei serii de materii prime, produse intermediare sau materiale de ambalare și etichetarea a SFA(e); numele furnizorului, numărul (numerele) de control al(e) furnizorului, dacă se cunosc, sau alte numere de identificare; numărul alocat la recepție și data recepției;

- rezultatele oricărui test sau examinări efectuate și concluziile acestora;

- înregistrări referitoare la identificarea folosirii materialelor;

- documentația examinării și revizuirii materialelor de ambalare și etichetare a SFA, pentru conformitatea cu specificațiile elaborate de producător;

- decizia finală cu privire la materiile prime, produsele intermediare sau materialele de ambalare și etichetare a SFA(e) respinse.

b) Etichetele standard (aprobat) trebuie să fie păstrate pentru comparația cu etichetele emise.

(4) Instrucțiuni standard ale producției (Înregistrări standard ale producției și ale controlului).

a) Pentru asigurarea uniformității serie de serie, trebuie să se întocmească instrucțiunile standard ale producției pentru fiecare produs intermediar sau SFA, să fie datate și să fie semnate de către o singură persoană și să fie verificate, datate și semnate independent de către o persoană din Unitatea(țile) de Calitate.

b) Instrucțiunile standard ale producției trebuie să includă:

- numele produsului intermediar sau al SFA fabricate și un cod de referință de identificare, dacă e posibil;

- listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;

- declarare exactă a cantității sau proporției fiecărei materii prime sau material care va fi folosit, incluzând unitatea de măsură. Când cantitatea nu este fixă, trebuie să se includă calculul pentru mărirea fiecărei serii sau pentru volumul producției.

c) Sunt permise variații ale cantităților, dacă sunt justificate;

- amplasarea fabricației și echipamentului de producție principal care va fi folosit;

- instrucțiuni de producție detaliate, incluzând:

- succesiunea care va fi urmată;

- limitele parametrilor din proces care vor fi folosiți;

- instrucțiuni de prelevare și controale interfazice, cu criteriile lor de acceptare, dacă e cazul;

- limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale și/sau a întregului proces, dacă e posibil;
- limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.
  - unde este cazul, notații speciale și precauții care trebuie urmate sau referiri la acestea;
  - instrucțiuni pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a SFA, inclusiv pentru materialele de ambalare și etichetare și condiții speciale de depozitare, cu limite de timp, când e cazul.

(5) Înregistrări ale producției seriei de fabricație (Înregistrări ale producției și controlului seriei de fabricație).

a) Înregistrările producției seriei trebuie să se efectueze pentru fiecare produs intermediar și SFA și trebuie să includă informații complete referitoare la producția și controlul fiecărei serii. Înregistrarea producției seriei trebuie să fie verificată înainte de eliberare, pentru asigurarea că este versiunea corectă și o reproducere fidelă, clară a instrucțiunii standard de producție corespunzătoare. Dacă înregistrarea producției seriei se realizează folosind o parte a documentului standard, acest document trebuie să includă o referință la instrucțiunea standard de producție curentă.

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

c) Documentația fiecărei etape importante în înregistrările producției seriei (înregistrările producției și controlului seriei) trebuie să includă:

- Data și, când e cazul, ora;
- identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori, etc);
- identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cîntările, măsurătorile și numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocesate folosite în timpul fabricației;
- înregistrările rezultatelor actuale ale parametrilor critici din proces;
- orice prelevare de probe efectuată;
- semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
- rezultatele controlului interfazic și ale controlului de laborator;
- randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
- descrierea ambalajului și a etichetei pentru produsul intermediar sau SFA;
- eticheta reprezentativă a SFA sau a produsului intermediar, dacă acesta este destinat comercializării;
- orice abatere notată, evaluarea ei, orice investigație efectuată (dacă e cazul) sau

referirea la această investigație, dacă este păstrată separat;

- rezultatele testărilor în vederea eliberării.

d) Trebuie stabilite și urmate proceduri scrise pentru investigarea deviațiilor critice sau a neîndeplinirii specificațiilor de către produsul intermediar sau SFA. Investigația trebuie extinsă la alte serii care ar putea fi asociate cu o eroare sau o abatere specifică.

(6) Înregistrările controlului de laborator.

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

- o descriere a probelor primite pentru testare, incluzând numele sau sursa materialului, numărul seriei sau alt cod distinctiv, data prelevării probei și, când e cazul, cantitatea și data când proba a fost primită la testare;

- o declarație sau o referire la fiecare metodă de testare utilizată;

- o declarație a masei sau mărimii probei prelevate utilizate pentru fiecare test, după cum e descris în metodă; date sau referiri la prepararea și testarea standardelor de referință, reactivilor și soluțiilor standard;

- o înregistrare completă a tuturor datelor neprelucrate obținute în timpul fiecărui test, pe lângă grafice, tabele și spectre ale testelor de laborator, pentru a dovedi identitatea materialului și seriei testate;

- o înregistrare a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, incluzând, de exemplu, unități de măsură, factori de conversie și factori de echivalență;

- o declarație a rezultatelor testului și comparația cu criteriile de acceptare stabilite;

- semnătura persoanei care a efectuat fiecare test și data (datele) când au fost efectuate testele;

- data și semnătura unei a doua persoane, dovedind că înregistrările originale au fost verificate din punct de vedere al acurateții, completării și conformității cu standardele stabilite.

b) Trebuie păstrate înregistrări complete pentru:

- orice modificări ale unei metode analitice stabilite;

- calibrarea periodică a instrumentelor de laborator, aparatelor, aparatelor de măsură și a dispozitivelor de înregistrare;

- toate testele de stabilitate efectuate pe SFA;

- investigațiile rezultatelor în afara specificațiilor.

(7) Verificarea înregistrării producției seriei de fabricație.

a) Înainte ca seria să fie eliberată sau distribuită, trebuie stabilite și respectate proceduri scrise pentru verificarea și aprobarea înregistrărilor producției seriei și ale controlului de laborator, inclusiv ambalarea și etichetarea, pentru a determina conformitatea produsului

intermediar sau SFA cu specificațiile de calitate elaborate de producător.

b) Înregistrările producției seriei și ale controlului de laborator pentru etapele critice din proces trebuie verificate și aprobate de Unitatea(țile) de Calitate înainte ca seria de SFA să fie eliberată sau distribuită. Înregistrările producției și ale controlului de laborator pentru etapele necritice din proces pot fi verificate de către personalul calificat din producție sau de către alte unități, respectând procedurile aprobate de Unitatea(țile) de Calitate.

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

d) Unitatea(țile) de Calitate poate(pot) delega Unității de Producție responsabilitatea și autoritatea pentru eliberarea produselor intermediare, cu excepția acelor transferate în afara unității de producție.

## **9. Managementul materialelor.**

### **(1) Controale generale.**

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

b) Producătorii de produse intermediare și/sau SFA(e) trebuie să aibă un sistem de evaluare a furnizorilor de materiale critice.

c) Materialele trebuie să fie achiziționate conform unei specificații stabilite, de la un furnizor(i) aprobat(i) de Unitatea(țile) de Calitate.

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

e) Schimbarea sursei de furnizare a materiilor prime critice trebuie să se efectueze în acord cu Articolul 15 „Controlul schimbării”.

### **(2) Recepția și carantina.**

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

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

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

- certificat de curățare;

- testarea urmelor de impurități;
- auditul furnizorului.

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

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

(3) Prelevarea de probe și testarea materialelor de producție intrate.

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

b) Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care reprezintă dovada (ex.istoricul calității) că producătorul asigură material conform specificațiilor. Trebuie să se efectueze testări complete pe cel puțin 3 serii înaintea renunțării efectuării anumitor parametri de calitate ai produsului. Oricum, condiția minimă este ca, cel puțin o testare completă să se efectueze la intervale corespunzătoare și să fie comparată cu Buletinele de analiză. Siguranța Buletinelor de analiză trebuie verificată la intervale regulate.

c) Adjuvanții folosiți în proces, materiile prime periculoase sau foarte toxice, alte materiale speciale sau materiale transferate la alt compartiment din cadrul unității, nu trebuie să fie testate, dacă se obține Buletinul de analiză al producătorului, care să demonstreze că aceste materii prime sunt conforme cu specificațiile de calitate elaborate de producător. Examinarea vizuală a recipientelor, a etichetelor și înregistrarea numerelor de serie sunt utile în stabilirea identității acestor materiale. Lipsa testării interne a acestor materiale trebuie să fie justificată și documentată.

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

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

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

(4) Depozitarea.

a) Materiile trebuie să fie manipulate și depozitate astfel încât să se prevină degradarea, contaminarea și contaminarea încrucișată.

b) Materialele ambalate în saci, pungi sau cutii nu trebuie depozitate pe podea și, când e

cazul, depărtate corespunzător pentru a permite curățarea și inspectarea.

c) Materialele trebuie depozitate în condiții și pentru o perioadă care să nu le afecteze negativ calitatea și trebuie controlate astfel încât cel mai vechi stoc să fie utilizat primul.

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

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

(5) Re-evaluarea.

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

## **10. Producția și controalele interfazice.**

(1) Operații de producție.

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

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

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

c) Operațiile critice de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie asistate sau să facă subiectul unui control echivalent. Înainte de utilizare, personalul din producție trebuie să verifice dacă materialele sunt cele specificate în înregistrarea seriei de fabricație pentru produsul intermediar sau SFA respective.

d) Alte activități critice trebuie asistate sau supuse unui control echivalent.

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

f) Orice deviație trebuie documentată și justificată. Orice deviație critică trebuie să fie investigată.

g) Statutul principalelor echipamente din proces trebuie să fie indicat fie individual pe

echipamente, fie prin documentație adecvată, prin sisteme de control computerizate sau prin mijloace alternative.

h) Materialele care vor fi reprocesate sau reprelucrate trebuie să fie controlate adecvat pentru a preveni utilizarea neautorizată.

(2) Limite de timp.

a) Dacă în instrucțiunea de producție standard (vezi Partea II, Anexa 16, pct. 7., alin. (4), diviziunile b) și c)) sunt specificate limite de timp, aceste limite de timp trebuie să fie realizate pentru a asigura calitatea produselor intermediare și a SFA(e). Deviațiile trebuie să fie documentate și evaluate. Limitele de timp nu sunt necesare când se procesează pînă la o valoare țintă (ex. ajustarea pH-ului, hidrogenarea, uscarea conform specificației predeterminate), deoarece realizarea reacțiilor sau a etapelor din proces este determinată de prelevarea și testarea interfazică.

b) Produsele intermediare reținute pentru procesare ulterioară trebuie depozitate în condiții adecvate pentru a se asigura că sunt corespunzătoare pentru utilizare.

(3) Prelevarea și controalele interfazice.

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

b) Criteriile de acceptare, tipul și extinderea testării depind de natura produsului intermediar sau a SFA fabricate, de reacția sau etapa din procesul în desfășurare, și de gradul în care procesul determină variabilitate în calitatea produsului. În timpul etapelor inițiale ale procesului se pot efectua controale interfazice mai puțin stricte, iar în etapele de procesare avansate (ex. etapele de izolare și purificare) se impun controale mai stricte.

c) Controalele interfazice critice (și monitorizarea procesului critic), incluzînd punctele și metodele de control, trebuie stabilite în scris și aprobate de Unitatea(țile) de Calitate.

d) Controalele interfazice pot fi efectuate de către personal calificat din departamentul de producție și procesul poate fi adaptat fără aprobarea prealabilă a Unității(lor) de Calitate, dacă adaptările sunt făcute în limitele prestabilite aprobate de Unitatea(țile) de Calitate. Toate testele și rezultatele trebuie să fie pe deplin documentate, ca parte a înregistrării seriei.

e) Metodele de prelevare a materialelor interfazice, a produselor intermediare și a SFA(e) trebuie să fie descrise în proceduri scrise. Planurile și procedurile de prelevare trebuie să se bazeze pe practici de prelevare științifice.

f) Prelevarea interfazică trebuie să se desfășoare conform procedurilor destinate să prevină contaminarea materialului prelevat și a altor produse intermediare sau SFA(e). Trebuie stabilite proceduri pentru asigurarea integrității probelor după prelevare.

g) Investigațiile, în cazul rezultatelor obținute în afara specificațiilor, nu sunt necesare pentru testele interfazice care se efectuează pentru monitorizarea și/sau adaptarea procesului.

(4) Amestecarea seriilor de produse intermediare sau SFA(e).

a) În înțelesul acestui document, amestecarea este definită ca procesul de combinare a materialelor în aceeași specificație pentru a produce un produs intermediar sau SFA omogene.

Amestecarea în timpul procesului, a fracțiunilor din serii individuale (ex. colectarea câtorva încărcături de centrifugă dintr-o singură serie de cristalizare) sau a fracțiunilor combinate din câteva serii pentru procesare ulterioară, este considerată a fi parte a procesului de producție și nu este considerată amestecare.

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

c) Operațiile de amestecare acceptabile includ, dar nu se limitează la:

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

d) Procesele de amestecare trebuie controlate și documentate adecvat, iar seria amestecată trebuie testată pentru verificarea conformității cu specificațiile de calitate, când e cazul.

e) Înregistrarea seriei din procesul de amestecare trebuie să permită trasabilitatea pînă la seriile individuale care formează amestecul.

f) Când proprietățile fizice ale unei SFA sunt critice (ex. SFA(e) propuse pentru a fi folosite în forme solide orale sau suspensii), operațiile de omogenizare trebuie validate pentru a demonstra omogenitatea seriei combinate. Validarea trebuie să includă testarea proprietăților critice (ex. distribuția mărimii particulelor, densitatea din vrac), care pot fi afectate de procesul de omogenizare.

g) Dacă amestecarea poate afecta negativ stabilitatea, trebuie să se efectueze testarea stabilității seriilor amestecate finale.

h) Data de expirare sau de retestare a seriei amestecate trebuie să se bazeze pe data de fabricație a celei mai vechi fracțiuni (cozi) sau serie din amestec.

(5) Controlul contaminării.

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

b) Operațiile de producție trebuie efectuate astfel încît să se prevină contaminarea produselor intermediare sau a SFA(e) de către alte materiale.

c) La manipularea SFA după purificare trebuie să se ia măsuri de precauție pentru evitarea contaminării.

## **11. Ambalarea și etichetarea SFA(e) și a produselor intermediare.**

(1) Generalități.

a) Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie recepția, identificarea, carantina, prelevarea de probe, examinarea și/sau testarea, eliberarea și manipularea materialelor de ambalare și etichetare.

b) Materialele de ambalare și etichetare trebuie să fie conforme cu specificațiile de calitate elaborate de producător. Cele care nu corespund specificațiilor trebuie respinse pentru a preveni utilizarea lor în operații pentru care nu sunt potrivite.

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

(2) Materiale de ambalare.

a) Recipientele trebuie să asigure o protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării produselor intermediare sau SFA(e) care se pot produce în timpul transportului și depozitării recomandate.

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

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

(3) Emiterea și controlul etichetelor.

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

b) Trebuie să fie utilizate proceduri pentru reconcilierea cantităților de etichete emise, utilizate și returnate și pentru evaluarea discrepanțelor găsite între numărul recipientelor etichetate și numărul etichetelor emise. Asemenea discrepanțe trebuie investigate, iar investigația trebuie aprobată de Unitatea(țile) de Calitate.

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

d) Etichetele învechite sau expirate trebuie să fie distruse.

e) Instrumentele de inscripționare utilizate la tipărirea etichetelor pentru operațiile de ambalare trebuie controlate, pentru a se asigura că toate inscripționările sunt conforme cu inscripționarea specificată în înregistrarea seriei de fabricație.

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

g) O etichetă tipărită, reprezentativă pentru cele utilizate trebuie să fie inclusă în înregistrarea seriei de fabricație.

(4) Operații de ambalare și etichetare.

a) Trebuie să existe documente menite să asigure că sunt utilizate materiale de ambalare și etichete corecte.

b) Operațiile de etichetare trebuie să fie destinate a preveni încurcăturile. Trebuie să existe o separare fizică între operațiile care implică diferite produse intermediare sau SFA(e).

c) Etichetele aplicate pe recipientele cu produse intermediare sau cu SFA(e) trebuie să conțină numele și codul de identificare, numărul seriei produsului și condițiile de depozitare, atunci când asemenea informații sunt critice pentru asigurarea calității produsului intermediar sau a SFA.

d) Dacă se intenționează transferul produsului intermediar sau al SFA în afara unității de producție a acestora, pe etichetă trebuie menționate numele și adresa producătorului, cantitatea conținutului, condiții speciale de transfer și orice cerințe legale. Pentru produsele intermediare sau SFA(e) cu dată de expirare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și în Buletinul de analiză. Pentru produsele intermediare sau SFA(e) cu dată de retestare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și/sau în Buletinul de analiză.

e) Spațiile și echipamentele de ambalare și etichetare trebuie să fie inspectate imediat înainte de utilizare pentru a se asigura că toate materialele de la ambalările anterioare au fost îndepărtate. Această examinare trebuie să fie documentată în înregistrările seriei de fabricație, în registrul facilității sau în alt sistem de documentare.

f) Produsele intermediare sau SFA(e) ambalate și etichetate trebuie să fie examinate pentru a se asigura că recipientele și ambalajele seriei au fost corect etichetate. Această examinare trebuie să facă parte din operația de ambalare. Rezultatele acestor examinări trebuie să fie înregistrate în înregistrările producției sau controlului seriei.

g) Recipientele cu produse intermediare sau cu SFA(e) care sunt transportate în afara unității de producție trebuie sigilate într-o manieră în care, dacă sigiliul este violat sau lipsește, recepționarul să se sesizeze asupra posibilității alterării conținutului.

## **12. Depozitare și distribuție.**

### **(1) Proceduri de depozitare.**

a) Facilitățile trebuie să fie disponibile pentru depozitarea tuturor materialelor în condiții corespunzătoare (ex. temperatură și umiditate controlate, când e necesar). Trebuie să se păstreze înregistrări ale menținerii acestor condiții, dacă ele sunt critice pentru păstrarea caracteristicilor materialului.

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

### **(2) Proceduri de distribuție.**

a) SFA(e) și produsele intermediare trebuie eliberate pentru distribuție numai după ce au fost eliberate de către Unitatea(țile) de Calitate. SFA(e) și produsele intermediare pot fi transferate în carantină sub controlul companiei într-o altă unitate de producție, dacă există autorizarea Unității (lor) de Calitate și dacă se efectuează controale și se întocmește

documentație adecvată.

b) SFA(e) și produsele intermediare trebuie transportate astfel încât să nu fie afectată în sens negativ calitatea acestora.

c) Pe etichetă trebuie menționate condițiile speciale de transport sau de depozitare pentru o SFA sau un produs intermediar.

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

e) Trebuie stabilit un sistem prin care să se determine distribuția fiecărei serii de produs intermediar și/sau SFA astfel încât să se permită rechemarea ei.

### **13. Controale de laborator.**

(1) Controale generale.

a) Unitatea(țile) de Calitate trebuie să aibă la dispoziție facilități de laborator adecvate.

b) Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea de probe, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea și păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Partea II, Anexa 16, pct. 7, alin. (6).

c) Toate specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere științific și adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, SFA(e), etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și/sau puritate stabilite. Specificațiile și procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul de autorizare. Pot fi și specificații suplimentare celor din dosarul de autorizare. Specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare, inclusiv schimbările lor, trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată și revizuite și aprobate de Unitatea(țile) de Calitate.

d) Trebuie stabilite specificații adecvate pentru SFA(e), în conformitate cu standardele acceptate și potrivit procesului de fabricație. Specificațiile trebuie să includă un control al impurităților (ex. impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). Dacă SFA are o specificație pentru puritate microbiană, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune corespunzătoare pentru încărcătura microbiană totală și pentru microorganismele nedorite. Dacă SFA are o specificație pentru endotoxine, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune adecvate.

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

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

g) Reactivii și soluțiile standard trebuie preparate și etichetate urmînd proceduri scrise. Data de valabilitate trebuie aplicată, după caz, reactivilor analitici sau soluțiilor standard cu

marcarea „Valabil pînă la:”.

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

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

j) Standardele de referință secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate și depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referință secundar, prin comparație cu standardul de referință primar. Fiecare serie de standard de referință secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

(2) Testarea produselor intermediare și a SFA(e).

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

b) În mod normal, pentru fiecare SFA, trebuie stabilit profilul impurităților, care să descrie impuritățile identificate și neidentificate, prezente într-o serie caracteristică, produsă printr-un proces de producție specific, controlat. Profilul impurităților trebuie să includă identificarea sau unii parametri analitici calitativi (ex. timp de retenție), tipul fiecărei impurități observate și clasificarea fiecărei impurități identificate (ex. anorganică, organică, solvent). În mod normal, profilul impurităților depinde de procesul de producție și de originea SFA. De obicei, profilele impurităților nu sunt necesare pentru SFA(e) avînd ca origine țesuturi vegetale sau animale. Considerații despre biotehnologie sunt cuprinse în Documentația Tehnico Normativă corespunzătoare.

c) Profilul impurităților trebuie comparat la intervale corespunzătoare cu cel din normele autorizate sau cu datele seriilor anterioare pentru a observa schimbări ale SFA(e), provenind din modificări ale materiilor prime, ale parametrilor de operare a echipamentului sau ale procesului de producție.

d) Cînd este specificată calitatea microbiană, trebuie să se efectueze teste microbiologice adecvate pe fiecare serie de produs intermediar și SFA.

(3) Validarea procedurilor analitice – vezi pct. 13.

(4) Buletine de analiză.

a) Buletine de analiză originale trebuie să fie emise pentru fiecare serie de produs intermediar sau SFA, la cerere.

b) Buletinul de analiză trebuie să conțină informații despre denumirea produsului intermediar sau a SFA, inclusiv numărul seriei și data eliberării. Pentru produsele intermediare sau SFA(e) cu dată de expirare, aceasta trebuie menționată pe etichetă și în Buletinul de analiză. Pentru produsele intermediare sau SFA(e) cu dată de retestare, aceasta trebuie menționată pe

etichetă și/sau în Buletinul de analiză.

c) Buletinul trebuie să conțină fiecare test efectuat conform cerințelor monografiilor sau ale clientului, inclusiv limite de acceptanță și rezultatele numerice obținute (dacă rezultatele testului sunt numerice).

d) Buletinele trebuie datate și semnate de către personal autorizat din Unitatea de Calitate și trebuie să menționeze numele, adresa și telefonul producătorului original. Când testarea a fost efectuată de un reambalator sau de un reprocesator, Buletinul de analiză trebuie să menționeze numele, adresa și numărul de telefon al reambalatorului/reprocesatorului și o referire la numele producătorului original.

e) Dacă sunt emise Buletine de analiză noi în numele reambalatorilor/ reprocesatorilor, agenților sau intermediarilor, aceste buletine trebuie să conțină numele, adresa și numărul de telefon al laboratorului care a efectuat testarea. De asemenea, trebuie să facă referire la numele și adresa fabricantului original și la Buletinul original al seriei, a cărui copie trebuie atașată.

(5) Monitorizarea stabilității SFA(e).

a) Trebuie elaborat un program documentat de testare continuă, pentru a monitoriza caracteristicile stabilității SFA(e), iar rezultatele trebuie folosite pentru confirmarea condițiilor corespunzătoare de depozitare și a datelor de retestare sau expirare.

b) Procedurile de testare utilizate în testele de stabilitate trebuie validate și trebuie să indice stabilitatea.

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

d) În mod normal, primele 3 serii de fabricație trebuie incluse în programul de monitorizare a stabilității pentru a confirma data de retestare sau de expirare. În orice caz, acolo unde datele din studiile anterioare arată că SFA rămâne stabilă cel puțin 2 ani, pot fi utilizate mai puțin de 3 serii.

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

f) Pentru SFA(e) cu valabilitate scurtă, testarea trebuie să se efectueze mai des. De exemplu, pentru SFA(e) biologice sau obținute prin biotehnologie și alte SFA(e) cu valabilitate de un an sau mai puțin, probele de stabilitate trebuie testate lunar în primele 3 luni și la intervale de 3 luni după aceea. Când există date care dovedesc că stabilitatea SFA(e) nu este compromisă, poate fi luată în considerație eliminarea intervalelor specifice de testare (testare la 9 luni).

g) Testarea probelor de stabilitate trebuie să se efectueze în conformitate cu prevederile Ghidului ICH Q1A(R2) - testarea stabilității substanțelor și produselor medicamentoase noi cu respectarea condițiilor de depozitare.

(6) Datele de expirare și retestare.

a) Când se urmărește transferarea unui produs intermediar în afara unității de producție a materialelor și, când este stabilită o dată de expirare sau de retestare, trebuie să fie disponibile

informații care să susțină stabilitatea (date publicate, rezultatele testelor).

b) Data de expirare sau de retestare a unei SFA trebuie să se bazeze pe evaluarea datelor derivate din studiile de stabilitate. Practica obișnuită este să se folosească o dată de retestare, nu o dată de expirare.

c) Datele preliminare de expirare sau retestare a SFA(e) pot să se bazeze pe serii la scară pilot dacă:

- seriile pilot folosesc o metodă de fabricație și o procedură care simulează procesul final care va fi folosit la scară de fabricație industrială; și

- calitatea SFA este reprezentativă pentru materialul care va fi realizat la scară industrială.

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

(7) Contraprobe.

a) Ambalarea și păstrarea contraprobelor se fac în scopul unei potențiale viitoare evaluări a calității seriilor de SFA(e) și nu în scopul unei viitoare testări a stabilității.

b) Contraprobele din fiecare serie de SFA, identificate corespunzător, trebuie păstrate timp de 1 an după data de expirare a seriei stabilite de producător, sau timp de 3 ani după distribuția seriei. În cazul SFA(e) cu date de retestare, contraprobe similare trebuie păstrate timp de 3 ani după ce seria este distribuită complet de către producător.

c) Contraproba trebuie să fie păstrată în același sistem de ambalare în care se păstrează SFA sau într-unul care este echivalent sau care protejează mai bine decât sistemul de ambalare comercializat. Trebuie păstrate cantități suficiente pentru efectuarea a cel puțin două testări complete conform monografiei, când aceasta există în farmacopee, sau două testări complete conform specificației.

#### **14. Validare.**

(1) Politica de validare.

a) Trebuie să fie documentate întreaga politică a companiei, intențiile și abordarea validării, inclusiv validarea proceselor de fabricație, procedurile de curățare, metodele analitice, procedurile de control interfazic, sistemele computerizate și persoanele responsabile pentru proiectarea, revizuirea, aprobarea și documentarea fiecărei faze a validării.

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

- definirea SFA ca produs, în termenii proprietăților sale critice;

- identificarea parametrilor procesului care pot afecta proprietățile calitative critice ale SFA(e);

- determinarea limitei pentru fiecare parametru critic al procesului care va fi utilizat în timpul fabricației de rutină și controlului procesului.

c) Validarea trebuie să fie extinsă la acele operații considerate critice pentru calitatea și puritatea SFA.

(2) Documentația de validare.

a) Trebuie să se stabilească un Protocol scris de validare care să specifice cum va fi condusă validarea unui anumit proces. Protocolul trebuie să fie revizuit și aprobat de către Unitatea(țile) de Calitate și alte unități desemnate.

b) Protocolul de validare trebuie să specifice etapele critice din proces și criteriile de acceptare, ca și tipul de validare care va fi efectuată (retrospectivă, prospectivă, concurrentă) și numărul proceselor derulate.

c) Trebuie să se întocmească un Raport de validare în conformitate cu Protocolul de validare, care să rezume rezultatele obținute, să comenteze orice abatere observată și să tragă concluziile, inclusiv să recomande schimbări pentru corectarea deficiențelor.

d) Orice abatere de la Protocolul de validare trebuie să fie documentată cu justificarea corespunzătoare.

(3) Calificarea.

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

a) Calificarea Proiectului (DQ; design qualification): verificarea documentată, care atestă că proiectul propus pentru facilități, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus.

b) Calificarea la instalare (IQ; installation qualification): verificarea documentată, care să ateste că echipamentele sau sistemele instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările producătorului și/sau cerințele utilizatorului.

c) Calificarea funcționării (OQ; operational qualification): verificarea documentată, care să ateste că echipamentele sau sistemele, instalate sau modificate, funcționează în limitele stabilite anticipat.

d) Calificarea performanțelor (PQ; performance qualification): verificarea documentată, care să ateste că echipamentele și sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcționa efectiv și reproductibil, conform metodei de procesare și a specificațiilor aprobate.

(4) Abordările validării de proces.

a) Validarea de proces - reprezintă dovada documentată că procesul realizat, în parametrii stabiliți, poate să funcționeze efectiv și reproductibil, pentru a produce un produs intermediar sau o SFA care să îndeplinească specificațiile de calitate și atributele calității.

b) Există trei abordări ale validării. Se preferă validarea prospectivă, dar sunt și excepții când pot fi utilizate celelalte abordări. Aceste abordări și aplicabilitatea lor sunt descrise mai jos.

c) În mod normal, validarea prospectivă trebuie să se efectueze pentru toate procesele SFA, după cum e definit în Partea II, Anexa 16, pct. 13, alin. (1), diviziunea c). Validarea prospectivă realizată pentru un proces de obținere a unei SFA trebuie să fie încheiată înainte de

comercializarea produsului medicamentos, fabricat din acea SFA.

d) Validarea concurentă poate fi realizată cînd datele din seriile de producție reproduse nu sunt disponibile, deoarece s-a fabricat numai un număr limitat de serii de SFA(e), seriile de SFA(e) nu se produc frecvent sau seriile de SFA se produc după un proces validat care a fost modificat. Înainte de încheierea validării concurente, seriile pot fi eliberate și folosite în produsul medicamentos final pentru distribuție comercială, pe baza atentei monitorizării și testării a seriilor de SFA(e).

e) Poate fi făcută o excepție pentru validarea retrospectivă, pentru procesele bine stabilite, care au fost utilizate fără schimbări semnificative ale calității SFA datorate schimbărilor de materii prime, echipamente, sisteme, facilități sau procesului de fabricație. O asemenea abordare a validării poate fi utilizată cînd:

- atributele critice ale calității și parametrii critici ai procesului au fost identificați;
- au fost stabilite criteriile de acceptare și controale interfazice adecvate;
- nu au existat erori semnificative de proces/produs atribuite altor cauze decît greșeala operatorului sau defectarea echipamentelor, fără legătură cu conformitatea acestora;
- au fost stabilite profilele ale impurităților pentru SFA existentă.

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

#### (5) Programul de validare a procesului.

a) Numărul proceselor urmărite pentru validare trebuie să depindă de complexitatea sau de importanța schimbării procesului avut în vedere. Pentru validările prospectivă și concurentă trebuie folosite trei serii de fabricație consecutive și reușite, dar pot exista situații cînd, pentru a demonstra consecvența procesului (ex.procese SFA complexe sau procese SFA cu durată mare), sunt justificate serii suplimentare ale acestuia. Pentru validarea retrospectivă, trebuie examinate datele generale din zece pînă la treizeci de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar pot fi examinate mai puține serii, dacă acest lucru se justifică.

b) Parametrii critici ai procesului trebuie să fie controlați și monitorizați în timpul studiilor de validare a procesului. Parametrii procesului, care nu au legătură cu calitatea, precum variabilele controlate pentru a minimiza consumul de energie sau folosirea echipamentului, nu e necesar să fie incluși în validarea procesului.

c) Validarea de proces trebuie să confirme că profilul impurităților pentru fiecare SFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie comparabil sau mai bun, decît datele anterioare și, cînd e posibil, decît profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii utilizate în studii clinice și toxicologice inițiale.

#### (6) Revizuirea periodică a sistemelor validate.

Sistemele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă mai operează într-un mod valid. În mod normal, nu este nevoie de revalidare dacă nu au fost aduse schimbări semnificative sistemului sau procesului și dacă o revizuire a calității confirmă că sistemul sau

procesul produce, cu consecvență, material care își respectă specificațiile.

(7) Validarea curățării.

a) În mod normal, procedurile de curățare trebuie validate. În general, validarea curățării trebuie îndreptată către situații sau etape din proces în care contaminarea sau resturile de materiale au cel mai mare risc pentru calitatea SFA. De exemplu, în primele etape de producție poate să nu fie necesară validarea procedurilor de curățare a echipamentului atunci când reziduurile sunt îndepărtate prin etape ulterioare de purificare.

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

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

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

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

f) Studiile de curățire/ igienizare a echipamentului trebuie să se refere la contaminarea microbiologică și cu endotoxine a acelor procese în care e necesar să se reducă încărcătura microbială totală sau endotoxinele din SFA, sau a altor procese pentru care contaminarea reprezintă o problemă (de ex. SFA(e) nesterile utilizate pentru fabricarea produselor sterile).

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

(8) Validarea metodelor analitice.

a) Metodele analitice trebuie să fie validate, cu excepția cazului când metoda folosită

este inclusă în farmacopee sau în alt standard de referință recunoscut. Cu toate acestea trebuie să se verifice și să se demonstreze dacă toate metodele de testare utilizate sunt adecvate în condițiile actuale de utilizare.

b) Metodele trebuie să fie validate astfel încât să includă caracteristicile din recomandările ICH (Conferința Internațională de Armonizare) cu privire la validarea metodelor analitice. Gradul validării analitice efectuate trebuie să reflecte scopul testării și etapa din procesul de fabricație a SFA.

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

d) Trebuie să se păstreze înregistrări complete ale oricăror modificări aduse metodelor analitice validate. Asemenea înregistrări trebuie să includă motivul modificării și date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de corecte și demne de încredere ca și metoda stabilită.

### **15. Controlul schimbării.**

(1) Trebuie să se stabilească un sistem oficial de control al schimbării pentru a evalua toate schimbările care pot afecta producția și controlul produselor intermediare sau al SFA(e).

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

(3) Orice propunere pentru schimbări relevante în RBPFM trebuie schițate, revizuite și aprobate de către unitatea organizatorică adecvată, revizuită și aprobată de către Unitatea(țile) de Calitate.

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

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

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

(7) Trebuie să fie evaluat potențialul schimbărilor critice de a afecta datele de retestare sau de expirare stabilite. Dacă e necesar, probe din produsul intermediar sau SFA produsă prin procesul modificat pot fi introduse într-un program accelerat de stabilitate și/sau pot fi adăugate programului de monitorizare a stabilității.

(8) Producătorii curenți de forme dozate trebuie să fie anunțați în legătură cu schimbările procedurilor de producție și control stabilite, care pot avea impact asupra calității SFA(e).

### **16. Respingerea și reutilizarea materialelor.**

(1) Respingerea.

Produsele intermediare și SFA(e) care nu corespund specificațiilor de calitate trebuie identificate ca atare și menținute în carantină. Aceste produse intermediare sau SFA(e) pot fi reprocesate sau reprelucrate după cum se descrie mai jos. Concluzia finală cu privire la materialele respinse trebuie să fie înregistrată.

(2) Reprocesarea.

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

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

c) Introducerea materialului nereacționat înapoi într-un proces și repetarea unei reacții chimice este considerată a fi reprocesare, dacă nu face parte din procesul stabilit. O astfel de reprocesare trebuie să fie precedată de o evaluare atentă pentru a se asigura că, calitatea produsului intermediar sau a SFA nu este influențată negativ de formarea potențială a produșilor secundari și de materialele rezultate din nerespectarea parametrilor de reacție.

(3) Reprelucrarea.

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

b) Seriile care au fost preelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testarea stabilității (dacă se justifică) și al documentației care să arate că, calitatea produsului preelucrat este echivalentă cu cea a produsului obținut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, abordarea potrivită pentru operațiile de preelucrare. Aceasta permite protocolului să definească operația de preelucrare, modul în care se va efectua aceasta și rezultatele așteptate. Dacă există o singură serie care va fi preelucrată, se poate face un raport scris și seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.

c) Trebuie să se asigure proceduri pentru compararea profilului impurităților fiecărei serii preelucrate cu cel al seriilor fabricate prin procesul stabilit. Atunci când metodele analitice de rutină sunt neadecvate pentru a caracteriza seria preelucrată, trebuie să se utilizeze metode suplimentare.

(4) Recuperarea materialelor și solvenților.

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

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

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

d) Utilizarea solvenților recuperați, a soluțiilor mamă și a altor materiale recuperate trebuie să fie documentată adecvat.

(5) Returnări.

a) Produsele intermediare sau SFA(e) returnate trebuie să fie identificate ca atare și menținute în carantină.

b) Dacă există îndoieli asupra calității produselor intermediare și SFA(e), determinate de condițiile în care au fost depozitate sau transportate înaintea returnării sau asupra stării recipientelor, produsele intermediare sau SFA(e) returnate, trebuie reprocesate, reperlucrate sau distruse, după caz.

c) Trebuie să se păstreze înregistrări ale produselor intermediare sau SFA returnate. Pentru fiecare returnare, documentația trebuie să includă:

- numele și adresa destinatarului;
- produsul intermediar sau SFA, seria și cantitatea returnată;
- motivul returnării;
- utilizarea sau distrugerea produsului intermediar sau a SFA returnate.

#### **17. Reclamații și retrageri.**

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

(2) Înregistrările reclamațiilor trebuie să cuprindă:

a) Numele și adresa reclamantului;

b) Numele (și, unde e cazul, titlul) și numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamația;

c) Natura reclamației (incluzând numele SFA și seria acesteia);

d) Data primirii reclamației;

e) Acțiunea întreprinsă inițial (inclusive datele și identitatea persoanei care a acționat);

f) Orice acțiune ulterioară;

g) Răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul);

h) Decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau SFA.

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

(4) Trebuie să existe o procedură scrisă care să definească circumstanțele în care este luată în considerație retragerea unui produs intermediar sau a unei SFA.

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

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

#### **18. Producători sub contract (inclusiv laboratoare).**

(1) Toți producătorii sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să se conformeze RBPFM definite în aceste Reguli. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate și menținerii trasabilității.

(2) Producătorii sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să fie evaluați de către furnizorul de contract pentru a asigura conformitatea cu RBPFM a operațiilor specifice desfășurate în localurile contractate.

(3) Trebuie să existe un contract scris și aprobat sau un acord formal între furnizorul și beneficiarul de contract, care să definească în detaliu responsabilitățile RBPFM ale fiecărei părți, inclusiv măsurile de calitate.

(4) Contractul trebuie să permită furnizorului de contract să auditeze facilitățile beneficiarului de contract în ceea ce privește conformitatea cu RBPFM.

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

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

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

#### **19. Agenți, intermediari, comercianți, distribuitori, reambalatori și reetichetatori.**

(1) Domeniu.

a) Această secțiune se aplică oricărei părți, alta decât producătorul original, care poate să comercializeze și/sau să ia în posesie, să reambaleze, reeticheteze, să manipuleze, să distribuie sau să depoziteze o SFA sau un produs intermediar.

b) Toți agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să se conformeze RBPFM așa cum sunt definite în acest ghid.

(2) Trasabilitatea SFA(e) și a produselor intermediare distribuite.

Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să mențină trasabilitatea completă a SFA(e) și a produselor intermediare pe care le distribuie.

Documentele care trebuie să fie păstrate și disponibile includ:

- a) identitatea producătorului original;
  - b) adresa producătorului original;
  - c) ordine de comandă;
  - d) documentația de transport;
  - e) documente de recepție;
  - f) numele SFA sau a produsului intermediar;
  - g) seria produsului;
  - h) înregistrările transportului și distribuției;
  - i) toate Buletinele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original;
  - j) data de retestare sau expirare.
- (3) Managementul calității.

Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, după cum se specifică în punctul 4.

- (4) Reambalarea, reetichetarea și păstrarea SFA(e) și a produselor intermediare.

a) Reambalarea, reetichetarea și păstrarea SFA(e) și a produselor intermediare trebuie să se efectueze sub controale de RBPFM adecvate, după cum se stipulează în aceste reguli, pentru evitarea încurcăturilor și a pierderii identității sau purității SFA sau a produsului intermediar.

b) Reambalarea trebuie să se efectueze în condiții de mediu corespunzătoare, pentru evitarea contaminării sau a contaminării încrucișate.

- (5) Stabilitatea.

Dacă SFA sau produsul intermediar sunt reambalate într-un tip de recipient diferit de cel utilizat de producătorul de SFA sau produs intermediar, trebuie să se efectueze studii de stabilitate pentru a justifica datele de expirare sau de retestare stabilite.

- (6) Transferul informației.

a) Agenții, intermediarii, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să transfere toate informațiile referitoare la calitate sau la reglementări primite de la un producător de SFA sau de produs intermediar clientului și, de la client la producătorul de SFA sau de produs intermediar.

b) Agentul, intermediarul, comerciantul, distribuitorul, reambalatorul sau reetichetatorul care furnizează SFA sau produsul intermediar clientului, trebuie să furnizeze numele producătorului original al SFA sau al produsului intermediar și numărul(le) seriei furnizate.

- c) Agentul trebuie, de asemenea, să furnizeze autorităților, la cerere, identitatea

producătorului original al SFA sau al produsului intermediar. Producătorul original poate să răspundă autorității naționale direct sau prin agenții săi autorizați, în funcție de relația juridică dintre agenții autorizați și producătorul original al SFA sau al produsului intermediar (În acest context „autorizați” se referă la autorizați de către producător).

d) Trebuie îndeplinite recomandările pentru Buletine de analiză incluse în Partea II, Anexa 16, pct. 13, alin. (4).

(7) Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor.

a) Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze înregistrări ale reclamațiilor și rechemărilor, după cum se specifică în Anexa 16, punctul 17, pentru toate reclamațiile și retragerile care le sunt supuse atenției.

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

c) Când o reclamație este transmisă la producătorul original al SFA sau al produsului intermediar, înregistrarea păstrată de agenți, intermediari, comercianți, distribuitori, reambalatori sau reetichetatori trebuie să conțină orice răspuns primit de la acesta (inclusiv date și informații furnizate).

(8) Rezolvarea returnărilor.

Returnările trebuie să fie rezolvate după cum se specifică în punctul 16, aliniatul (5), diviziunea c). Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze documentația SFA(e) și a produselor intermediare returnate.

## **20. Reguli specifice pentru SFA(e) fabricate prin culturi de celule /fermentație.**

(1) Generalități.

a) Punctul 20 este menit să prevadă controale specifice pentru SFA(e) sau produsele intermediare fabricate din culturi de celule sau prin fermentație, utilizând organisme naturale sau recombinante și care nu au fost acoperite adecvat în secțiunile anterioare. Nu se intenționează să fie o secțiune de sine-stătătoare. În general, se aplică și principiile de RBPFM din celelalte secțiuni ale acestui document. De menționat că principiile fermentației pentru procesele „clasice” de producere a moleculelor mici și pentru procesele care utilizează organisme necombinate și ne-recombinante la producerea de proteine și/sau polipeptide sunt aceleași, deși gradul controlului va fi diferit. Când e posibil, prezenta secțiune va preciza aceste diferențe. În general, gradul de control al proceselor biotehnologice utilizate la obținerea proteinelor și a polipeptidelor este mai mare decât cel pentru procesele de fermentație clasică.

b) Termenul „proces biotehnic” se referă la utilizarea în producerea SFA(e), a celulelor sau a organismelor care au fost obținute sau modificate prin ADN recombinat, hibridare sau alte tehnologii. În mod normal, SFA(e) produse prin procese biotehnologice constau din substanțe cu masă moleculară mare, cum sunt proteinele și polipeptidele, la care se referă regulile specifice din această Secțiune. Anumite SFA(e) cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații, pot fi produse, de asemenea, prin tehnologia ADN-ului recombinat. Gradul de control al acestor tipuri de SFA(e) este similar cu

cel utilizat în fermentația clasică.

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

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

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

f) Trebuie să se utilizeze echipament și controale ale mediului înconjurător adecvate pentru minimizarea riscului de contaminare. Criteriile de acceptare pentru calitatea mediului înconjurător și frecvența de monitorizare trebuie să depindă de etapa de producție și de condițiile producției (sisteme deschise, închise sau izolate).

g) În general, controalele procesului trebuie să țină cont de:

- întreținerea băncii de celule de lucru (când e cazul);
- inocularea și creșterea corectă a culturii;
- controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/ fermentației;
- monitorizarea procesului pentru creșterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule ) și productivitate, când e cazul.
- procedeele de recoltare și purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule și componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau SFA de contaminare (în special de natură microbiologică) și de pierderea calității;
- monitorizarea încărcăturii microbiene și, când e nevoie, a nivelurilor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producției;
- preocupările pentru siguranța virală, așa cum se prevede în Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

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

altor contaminanți.

(2) Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor.

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

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

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

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

e) Pentru o discuție completă asupra colectării celulelor trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D – Calitatea produselor biotehnologice: Derivarea și caracterizarea substraturilor de celule utilizate pentru obținerea produselor biotehnologice /biologice (Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products).

(3) Cultura de celule / Fermentația.

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

b) Atunci când calitatea SFA(e) poate fi afectată de contaminarea microbiană, manipulările ce folosesc vase deschise trebuie să se efectueze într-o încăpere protejată biologic sau într-un mediu controlat în mod asemănător.

c) Personalul trebuie să fie echipat corespunzător și să-și ia precauții speciale la manipularea culturilor.

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

e) Echipamentul pentru cultura de celule trebuie să fie curățat și sterilizat după folosire. Asemănător, echipamentul pentru fermentație trebuie să fie curățat și igienizat sau sterilizat.

f) Mediile de cultură trebuie să fie sterilizate înainte de folosire, când e posibil, pentru a proteja calitatea SFA(e).

g) Trebuie să existe proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru a determina cursul acțiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a determina impactul contaminării asupra produsului și cele pentru decontaminarea echipamentului și pentru revenirea lui la starea de a fi folosit în seriile ulterioare. Pe cât posibil, microorganismele străine din timpul proceselor de fermentație trebuie să fie identificate și, dacă e necesar, trebuie să se

evalueze efectul prezenței lor asupra calității produsului. Rezultatele acestor evaluări trebuie să fie luate în considerație în decizia cu privire la materialul produs.

h) Trebuie să se păstreze înregistrări ale evenimentelor privind contaminările.

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

(4) Recoltarea, izolarea și purificarea.

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

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

c) Toate echipamentele trebuie să fie corect curățate și, după caz, sterilizate după utilizare. Se pot produce mai multe serii successive fără curățare dacă nu este compromisă calitatea produsului intermediar sau a SFA.

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

e) Sunt indicate controale suplimentare, precum utilizarea cromatografiei speciale cu rășini, sau testări suplimentare, dacă echipamentul va fi folosit pentru mai multe produse.

(5) Etapele de îndepărtare/ inactivare virală.

a) Pentru mai multe informații specifice, vezi Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

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

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

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

## **21. Substanțe farmaceutice active utilizate în studii clinice.**

(1) Generalități.

a) Nu toate controalele din secțiunile anterioare ale acestor Reguli sunt adecvate pentru fabricația unei noi SFA pentru investigații, în timpul dezvoltării sale. Punctul 21 furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situații.

b) Controalele utilizate în fabricația SFA(e) utilizate în studii clinice trebuie să corespundă cu etapa de dezvoltare a produsului medicamentos care încorporează SFA. Procedeele de procesare și testare trebuie să fie flexibile, pentru a asigura schimbările, pe măsură ce cunoașterea procesului avansează și testarea clinică a produsului medicamentos progresează, din studiile preclinice către cele clinice. Odată ce dezvoltarea medicamentului ajunge în faza în care SFA este produsă pentru a fi utilizată în produse medicamentoase pentru studii clinice, producătorii trebuie să se asigure că SFA(e) sunt fabricate în facilități corespunzătoare, utilizând procedee adecvate de producție și control, pentru a le asigura calitatea.

## (2) Calitatea.

a) Conceptele de RBPFM corespunzătoare trebuie să fie aplicate în producerea SFA(e) pentru utilizare în studii clinice, cu un mecanism adecvat de aprobare a fiecărei serii.

b) Trebuie să se stabilească o unitate(unități) de control independentă(e) de producție, pentru aprobarea sau respingerea fiecărei serii de SFA pentru utilizare în studii clinice.

c) Unele dintre funcțiunile de testare efectuate în mod obișnuit de unitatea(țile) de control, pot fi efectuate în alte unități organizatorice.

d) Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare și a SFA(e).

e) Problemele de fabricație și cele de control trebuie să fie evaluate.

f) Etichetarea SFA(e) care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat și trebuie să identifice materialul ca fiind de uz investigational.

## (3) Echipamente și facilități.

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

b) Procedurile pentru utilizarea facilităților trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării și al contaminării încruciate.

## (4) Controlul materiilor prime.

a) Materiile prime utilizate la producerea SFA(e) pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie evaluate prin testare sau să fie primite cu analiza furnizorului și supuse testelor de identificare. Atunci când materialul este considerat periculos, testarea furnizorului este suficientă.

b) În unele situații, capacitatea unei materii prime de a fi corespunzătoare poate fi determinată înainte de utilizare, mai degrabă pe baza acceptabilității reacțiilor la scară mică ( ex. testarea folosirii), decât numai pe baza testării analitice.

## (5) Producție.

a) Producerea SFA(e) pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie documentată în caiete de laborator, în înregistrările seriilor sau prin alte mijloace adecvate. Aceste documente trebuie să includă informații despre utilizarea materialelor, echipamentelor, proceselor de producție și observații științifice.

b) Randamentele scontate pot avea variații mai mari și pot fi mai puțin definite decât cele utilizate în procesele industriale. Investigațiile asupra variațiilor randamentelor nu sunt necesare.

(6) Validarea.

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

b) Validarea procesului trebuie să se facă conform punctului 14, când seriile sunt produse pentru comercializare, chiar când asemenea serii sunt produse la scară mică sau la scară pilot.

(7) Schimbări.

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

(8) Controale de laborator.

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

b) Trebuie să existe un sistem pentru păstrarea contraprobelor tuturor seriilor. Acest sistem trebuie să asigure că o cantitate suficientă din fiecare contraprobă este păstrată un timp adecvat după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei aplicații.

c) Datele de expirare și retestare, așa cum se definește în pct. 13, alin. (6), se aplică SFA(-urilor) existente utilizate în studiile clinice. Pentru SFA(e) noi, pct. 13, alin. (6) nu se aplică în mod normal în stadiile inițiale ale studiilor clinice.

(9) Documentația.

a) Trebuie să se aplice un sistem care să asigure că informația obținută în timpul dezvoltării și fabricației SFA(e) pentru utilizare în studii clinice este documentată și disponibilă.

b) Dezvoltarea și implementarea metodelor analitice utilizate pentru a susține eliberarea seriei de SFA pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie documentate adecvat.

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

## ***Noțiuni generale***

**Adjuvanții din proces (process aids):** materiale, excluzând solvenții, utilizate ca adjuvanți în fabricația unui produs intermediar sau a unei SFA care nu participă ele însele într-o reacție chimică sau biologică (ex. adjuvant de filtru, cărbune activat, etc).

**Asigurarea calității (AC) (quality assurance (QA):** suma planurilor stabilite în scopul asigurării că toate SFA(e) au calitatea cerută de utilizarea lor și că toate sistemele de calitate sunt respectate.

**Calibrare (calibration):** demonstrarea că un anumit instrument sau dispozitiv produce rezultate în limitele specificate, în comparație cu cele produse de o referință sau un standard, într-un domeniu corespunzător de măsurători.

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

**Carantină (quarantine):** statutul materialelor izolate fizic sau prin orice alt mijloc eficient depinzând de decizia de aprobare sau respingere a lor.

**Contaminare (contamination):** introducerea nedorită a impurităților de natură chimică, microbiologică, sau a altor materiale străine, în sau dintr-o materie primă, produs intermediar sau SFA în timpul producției, prelevării de probe, ambalării sau reambalării, depozitării sau transportului.

**Contaminare încrucișată (cross-contamination):** contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau produs.

**Controlul Calității (CC) (quality control (QC):** verificarea sau testarea că specificațiile sunt îndeplinite.

**Control interfazic (in process control):** verificări efectuate în timpul producției, pentru a monitoriza și, dacă e cazul, a ajusta procesul și/sau pentru a asigura că produsul intermediar sau SFA corespund specificațiilor.

**Criteriu de acceptare (acceptance criterial):** limite numerice, intervale, sau orice alte măsuri corespunzătoare pentru acceptarea rezultatelor testului.

**Critic (critical):** descrie o etapă din proces, o condiție din proces, o cerință a unui test sau orice alți parametri sau articole relevante, care trebuie să fie controlate în cadrul unor criterii predeterminate, pentru a asigura că SFA își îndeplinește specificațiile

**Dată de retestare (retest date):** data la care un material trebuie re-examinat pentru a asigura că este încă adecvat pentru utilizare.

**Deviație (deviation):** depărtarea de la o instrucțiune aprobată sau de la un standard stabilit.

**Fabricant sub contract (contract manufacturer):** un fabricant care execută anumite etape ale fabricației în numele producătorului originar.

**Fabricație (manufacture):** toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberare, depozitare, distribuție a SFA și controalele asociate.

**Impuritate (impurity):** Orice component prezent în produsul intermediar sau în SFA, care nu este entitatea dorită.

**Încărcătură microbiană (bioburden):** nivelul și tipul (nedorit sau nu) microorganismelor care pot fi prezente în materiile prime, în „materiile prime pentru SFA(e)”, în produsele intermediare sau în SFA(e). Încărcătura microbiană nu trebuie considerată contaminare dacă nivelurile nu au fost depășite sau dacă microorganismele nedorite definite au fost detectate.

**Dată de expirare (expiry date):** data inscripționată pe recipient sau pe etichetele unei SFA, indicînd timpul în care se anticipează că SFA rămîne conformă prevederilor specificațiilor de calitate pe durata de valabilitate, dacă este păstrată în condiții corespunzătoare, și după care nu mai trebuie utilizată.

**Lot (batch)** vezi Serie

**Material (material):** un termen general utilizat pentru a desemna materiile prime („materiile prime pentru SFA(e)”, reactivi, solvenți), adjuvanții, produsele intermediare, SFA(e), materialele de ambalare și etichetare.

**Material de ambalare(packaging material):** orice material destinat să protejeze un produs intermediar sau o SFA în timpul depozitării și transportului.

**Materie primă (raw material):** un termen general utilizat pentru a denumi „materiile prime pentru SFA(e)”, reactivii și solvenții care se intenționează a fi folosiți pentru obținerea unui produs intermediar sau al unei SFA.

**Materie primă pentru SFA (starting material API):** o materie primă, produs intermediar sau o SFA care este utilizată în fabricarea unei SFA și care este încorporată ca un fragment structural semnificativ în structura SFA. O „materie primă pentru SFA” poate fi un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau acord comercial, sau produs intern. În mod normal, „materiile prime pentru SFA(e)” au proprietăți și structură chimice definite.

**Număr de lot (lot number)**

Vezi Număr de serie.

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

**Procedură (procedure):** o descriere documentată a operațiilor care vor fi efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care vor fi aplicate, legate direct sau indirect de fabricația unui produs intermediar sau a unei SFA.

**Producție (production):** toate operațiile implicate în obținerea unei SFA, de la recepția materialelor, prin procesare, pînă la ambalarea SFA.

**Produs intermediar (intermediate):** un material fabricat în timpul etapelor de procesare ale unei SFA, care suferă în continuare modificări de natură moleculară sau purificare înainte de a deveni SFA. Produsele intermediare pot să fie izolate sau nu (Notă: aceste Reguli se adresează numai acelor produse intermediare fabricate după momentul pe care unitatea de producție l-a definit ca fiind momentul în care începe producția SFA).

**Prodot medicamentos (drug product):** formă dozată în ambalajul final care este destinată vânzării.

**Profilul impurităților (impurity profile):** o descriere a impurităților identificate și neidentificate prezente într-o SFA.

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

**Randamentul scontat (yield expected):** cantitatea de material sau procentul din randamentul teoretic anticipat într-o anumită etapă de producție pe baza datelor anterioare de laborator, scară pilot sau fabricație.

**Randamentul teoretic (yield expected):** cantitatea care va fi produsă într-o anumită etapă de producție, pe baza cantității de material utilizate, în absența oricăror pierderi sau erori în producție.

**Reprelucrare (reworking):** supunerea unui produs intermediar sau SFA care nu se conformează standardelor sau specificațiilor, la una sau mai multe etape de prelucrare care sunt diferite de procesul de fabricație stabilit, pentru a obține o calitate acceptabilă a produsului intermediar sau a SFA (de ex. recristalizarea cu un solvent diferit).

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

**Semnătură (signature):** înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau verificare. Această înregistrare poate fi cu inițiale, întreaga semnătură scrisă de mână, sigiliu personal sau semnătură electronică autentificată și sigură.

**Serie (sau Lot) (batch or lot):** o cantitate specifică de material fabricat într-un proces sau serie de procese, astfel încât să fie omogen în cadrul unor limite stabilite. În cazul producției continue, o serie poate să corespundă unei fracțiuni definite a procesului. Mărimea seriei poate fi definită fie printr-o cantitate fixă, fie printr-o cantitate produsă într-un interval de timp fix.

**Sistem computerizat (computerized system):** un proces sau o operație integrată într-un sistem de computere.

**Sistem de computere (computer system):** un grup de componente de hardware și software-ul asociat, proiectat și asamblat să execute o funcțiune sau un grup de funcții.

**Soluție mamă (mother liquid):** lichid rezidual care rămâne după procesele de cristalizare sau izolare.

Notă: O soluție mamă poate să conțină materiale nereacționate, produse intermediare, concentrații ale SFA și/sau ale impurităților. Poate fi utilizat pentru procesare ulterioară.

**Solvent (solvent):** un lichid anorganic sau organic utilizat drept vehicul pentru prepararea soluțiilor sau suspensiilor în fabricația unui produs intermediar sau a unei SFA.

**Specificație (specification):** o listă de teste, referințe la proceduri analitice și criterii de acceptare corespunzătoare, care pot fi limite numerice, intervale sau alte criterii pentru testul descris. Stabilește setul de criterii căruia un material trebuie să i se conformeze pentru a fi considerat acceptat pentru utilizarea intenționată. „Conformitatea cu Specificațiile“ înseamnă că materialul, când este testat în acord cu procedurile analitice listate, va îndeplini criteriile de acceptare listate.

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

**Standard de referință secundar (reference standard secondary):** o substanță de calitate și puritate stabilite, prin comparație cu un standard de referință primar, utilizat ca standard de referință pentru testările de laborator de rutină.

**Substanță farmaceutică activă (SFA) (active pharmaceutical ingredient (API)):** orice substanță sau amestec de substanțe care se intenționează a fi utilizate în fabricația unui produs medicamentos (medicament) și care, când sunt utilizate în producerea unui medicament, devin substanță activă a produsului medicamentos. Asemenea substanțe trebuie să furnizeze activitate farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, vindecarea, diminuarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura și funcționarea organismului.

**Substanță medicamentoasă (drug substance):** vezi Substanță farmaceutică activă.

**Unitatea(tățile) de Calitate (Control) (quality unit(s)):** o unitate organizațională independentă de producție care îndeplinește atât responsabilitățile de Asigurarea Calității (AC) cât și pe cele ale Controlului Calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau un singur individ sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.

**Validare (validation):** un program documentat care conferă un grad ridicat de asigurare că un proces specific, o metodă sau sistem vor produce în mod constant un rezultat care să îndeplinească criteriile de acceptare pre-determinate.



**GUVERNUL REPUBLICII MOLDOVA**  
**HOTĂRÎRE nr. \_\_\_\_\_**

proiect

din „\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2008

Chișinău

**Cu privire la aprobarea Regulilor de Bună Practică de Fabricație  
a Medicamentelor în Republica Moldova**

---

În temeiul articolului 11 al Legii nr. 1456-XII din 25 mai 1993 cu privire la activitatea farmaceutică (Monitorul Oficial, 1993 nr.7, art.210), articolului 17 al Legii nr.1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente (Monitorul Oficial, 1997, nr.52-53, art.368), punctului 3.3 al Hotărîrii Parlamentului Republicii Moldova nr.1352-XV din 03 octombrie 2002 cu privire la aprobarea Politicii de stat în domeniul medicamentului (Monitorul Oficial, 2002, nr.149-150, art.1161) și în scopul asigurării calității, eficacității și inofensivității medicamentelor produse în Republica Moldova, **Guvernul HOTĂRĂȘTE:**

1. Se aprobă „Regulile de Bună Practică de Fabricație a Medicamentelor în Republica Moldova” (se anexează).
2. Ministerul Sănătății și Camera de Licențiere în termen de 6, luni de la momentul publicării în Monitorul Oficial, vor aduce actele sale normative departamentale în corespundere cu prevederile prezentei Hotărîri.
3. Ministerul Sănătății, în termen de 6 luni, de la momentul publicării prezentei Hotărîri în Monitorul Oficial:

va aproba și publica în Monitorul Oficial Regulamentul de implementare a „Regulilor de Bună Practică de Fabricație a Medicamentelor în Republica Moldova”;

va monitoriza implementarea „Regulilor de Bună Practică de Fabricație a Medicamentelor în Republica Moldova” informînd Guvernul, anual, către data de 15 ianuarie despre realizarea prevederilor prezentei Hotărîri.

4. Controlul asupra executării prezentei Hotărîri se pune în sarcina dlui Victor Stepaniuc, viceprim-ministru.

**PRIM – MINISTRU**

**Zinaida GRECEANÎI**

Contrasemnează :

**Viceprim-ministru**

**Victor STEPANIUC**

**Ministrul sănătății**

**Larisa CATRINICI**

**Ministrul finanțelor**

**Mariana DURLEȘTEANU**