



ԵՎՐՈՊԱԿԱՆ ՀԱՆՁՆԱԺՈՂՈՎ
ՁԵՌՆԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՐԴՅՈՒՆԱԲԵՐՈՒԹՅԱՆ
ՀԱՐՑԵՐՈՎ ԳԼԽԱՎՈՐ ՏՆՕՐԻՆՈՒԹՅՈՒՆ

Սպառողական ապրանքներ
Դեղագործական արտադրանք

Բրյուսել, 3 հոկտեմբերի, 2005թ.

EudraLex (ԵՄ օրենսդրություն)

Եվրոպական միությունում դեղերի ոլորտը կարգավորող կանոններ
Պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) ԵՄ ուղեցույց

Հատոր 4

Բժշկության եւ անասնաբուժության մեջ օգտագործվող դեղերը

**Մաս II. Որպես էլանյութ օգտագործվող ակտիվ նյութերին
ներկայացվող հիմնական պահանջները**

Փաստաթղթի պատմությունը	
Ընդունում՝ որպես ICH (Հարմոնիզացման միջազգային կոնֆերանս) 4-րդ փուլն անցած փաստաթուղթ	2000թ., նոյեմբեր
Եվրոպական հանձնաժողովի կողմից որպես ՊԱԳ-ի 18-րդ հավելվածի հրապարակում	2001թ., հուլիս
Եվրոպական հանձնաժողովի թիվ 2004/27/EC եւ թիվ 2004/28/EC հրահանգների համաձայն փոփոխված եւ լրացված թիվ 2001/83/EC եւ թիվ 2004/27/EC հրահանգների պահանջները բավարարելու համար, ինչպես նաեւ հանրային լսումների ընթացքում եւ ՊԱԳ օժանդակ աշխատանքային խմբի փորձագետների ու դեղագործական եւ անասնաբուժադեղագործական կոմիտեի կողմից տրված առաջարկությունների համաձայն խմբագրել փաստաթղթի ներածական մասը: ՊԱԳ ուղեցույցի ռեստրուկտուրիզացիայի գործընթացի	2005թ., հոկտեմբեր

ավարտից հետո հրապարակել նոր ուղեցույցը, որտեղ նախկին 18-րդ հավելվածը փոխարինված կլինի ՊԱԳ-ի II մասով:	
Անդամ երկրների կողմից «Դեղագործական եւ անասնաբուժադեղագործական ապրանքների արտադրության մեջ որպես ելանյութ օգտագործվող ակտիվ նյութերի մասին» նոր օրենսդրության կիրարկման վերջնաժամկետ:	2005թ., հոկտեմբերի 30

Ցանկ

բաժին վերնագիր

1.Ներածություն

- 1.1 Նպատակը
- 1.2 Նորմատիվ կիրառելիությունը *(նման վերնագրով բաժին չկա)*
- 1.3 Գործողության ոլորտը

2.Որակի ապահովում

- 2.1 Սկզբունքները
- 2.2 Որակի ապահովման միավորների պարտականությունները
- 2.3 Արտադրական գործունեության հետ կապված պարտականությունները
- 2.4 Ներքին աուդիտ (ինքնահսկում)
- 2.5 Արտադրանքի որակի ստուգում

3.Անձնակազմ

- 3.1 Անձնակազմի որակավորումը
- 3.2 Հիգիենիկ պահանջներ
- 3.3 Խորհրդատուներ

4.Շեմքեր եւ արտադրական կառուցվածքներ

- 4.1 Նախագծում եւ կառուցում
- 4.2 Ենթակառուցվածքային համակարգեր
- 4.3 Ջուր
- 4.4 Մեկուսացում
- 4.5 Լուսավորություն
- 4.6 Կեղտաջրեր եւ թափոններ
- 4.7 Մաքրության պահպանում

5.Տեխնոլոգիական սարքավորումներ

- 5.1 Նախագծում եւ տեղակայում
- 5.2 Սարքավորման շահագործում եւ պահպանում
- 5.3 Չափաբերում
- 5.4 Ավտոմատացված համակարգեր

6.Փաստաթղթեր եւ գրառումներ

- 6.1 Ընդհանուր գործավարություն
- 6.2 Սարքավորման մաքրման եւ շահագործման մասին գրառումներ
- 6.3 Հումքի, միջանկյալ նյութերի եւ ԱԴԲ-ների պիտակավորման ու փաթեթավորման նյութերի մասին գրառումներ
- 6.4 Աշխատանքային ձեռնարկներ (Ցուցումներ արտադրության եւ որակի հսկողության վերաբերյալ)
- 6.5 Արտադրանքի սերիաներին վերաբերող գրառումներ (Արտադրանքի սերիաներին եւ դրանց որակի հսկողությանը վերաբերող գրառումներ)
- 6.6 Լաբորատոր հսկողության մատյան
- 6.7 Արտադրանքի սերիաներին վերաբերող գրառումների վերանայումը

7.Նյութերի կառավարում

- 7.1 Ընդհանուր պայմաններ
- 7.2 Ստացումը եւ կարանտինը
- 7.3 Ստացվող արտադրական նյութերի նմուշառում եւ ստուգում
- 7.4 Պահեստավորում
- 7.5 Վերագնահատում

8.Արտադրական պրոցեսը եւ դրա հսկողությունը

- 8.1 Արտադրական գործառույթները
- 8.2 Ժամանակային սահմանափակումներ

- 8.3 Պրոցեսի ընթացքի հսկողությունը
- 8.4 ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի սերիաների տեսակախառնումը
- 8.5 Աղտոտումը կանխարգելող միջոցներ

9. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի փաթեթավորումն ու պիտակավորումը

- 9.1 Ընդհանուր պայմանները
- 9.2 Փաթեթավորման նյութերը
- 9.3 Պիտակների օգտագործման եւ պահպանման կարգը
- 9.4 Փաթեթավորմանը եւ պիտակավորմանը վերաբերող պահանջներ

10. Պահեստավորումը եւ առաքումը

- 10.1 Պահեստավորման կարգը
- 10.2 Առաքման կարգը

11. Լաբորատոր հսկողություն

- 11.1 Ընդհանուր պայմաններ
- 11.2 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի փորձարկումը
- 11.3 Անալիտիկ մեթոդների վալիդացում
- 11.4 Անալիզի վկայագրեր
- 11.5 ԱԴԲ-ների կայունության ստուգում
- 11.6 Պահպանման եւ պիտանիության ստուգման ժամկետների սահմանումը
- 11.7 Պահեստային նմուշներ

12. Վալիդացում

- 12.1 Վալիդացման քաղաքականությունը
- 12.2 Վալիդացման փաստաթղթերը
- 12.3 Վիճակի գնահատում
- 12.4 Պրոցեսների վալիդացման մեթոդները

- 12.5 Պրոցեսների վալիդացման ծրագիրը
- 12.6 Վալիդացված համակարգերի պարբերական ստուգումը
- 12.7 Մաքրման գործընթացի վալիդացում
- 12.8 Անալիտիկ մեթոդների վալիդացում
- 13 Փոփոխություններ կատարելու գործընթացի կանոնակարգումը**
- 14 Նյութերի խոտանումը եւ ուտիլիզացիան**
 - 14.1 Խոտանումը
 - 14.2 Վերամշակում
 - 14.3 Լրամշակում
 - 14.4 Նյութերի եւ լուծիչների վերականգնումը
 - 14.5 Վերադարձված նյութեր
- 15 Բողոքներ եւ առաքված ապրանքների հետկանչ**
- 16 Պայմանագրային հիմունքներով դեղագործական նյութեր արտադրող կազմակերպությունները (այդ թվում՝ լաբորատորիաները)**
- 17 Գործակալներ, միջնորդներ, առետրականներ, առաքողներ, վերափաթեթավորողներ եւ վերապիտակավորողներ**
 - 17.1 Կիրառելիությունը
 - 17.2 Առաքված ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի հետազօծելիությունը
 - 17.3 Որակի ապահովումը
 - 17.4 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի վերափաթեթավորում, վերապիտակավորում ու պահպանում
 - 17.5 Կայունություն
 - 17.6 Տեղեկատվության փոխանցումը
 - 17.7 Բողոքների եւ առաքված ապրանքների հետկանչի հետ կապված գործողությունները

- 17.8 Հետկանչի հետ կապված գործողությունները
- 18. Բջջային կուլտուրաների մշակման կամ ֆերմենտացման միջոցով ԱԴԲ-ների արտադրության հետ կապված առանձնահատուկ ցուցումներ**
- 18.1 Ընդհանուր պայմանները
- 18.2 Բջիջների բանկի պահպանումը եւ հաշվառումը
- 18.3 Բջջային կուլտուրաների մշակում / ֆերմենտացում
- 18.4 Բջջահավաք, մեկուսացում եւ գտում
- 18.5 Վիրուսների ոչնչացման / ապակտիվացման փուլերը
- 19. Կլինիկական փորձերում օգտագործվող ԱԴԲ-ները**
- 19.1 Ընդհանուր պայմանները
- 19.2 Որակը
- 19.3 Սարքավորումները եւ տեխնոլոգիական կառուցվածքները
- 19.4 Հումքի ստուգումը
- 19.5 Արտադրությունը
- 19.6 Վալիդացումը
- 19.7 Փոփոխությունները
- 19.8 Լաբորատոր հսկողությունը
- 19.9 Փաստաթղթերը
- 20. Օգտագործվող հասկացությունները**

1. Ներածություն

Մույն ուղեցույցը, արտացոլելով ԵՄ համաձայնությունը ICH Q7A-ին, հրապարակվել է 2000թ.-ի նոյեմբեր ամսին՝ որպես ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուի 18-րդ հավելված եւ արտադրողների ու ՊԱԳ տեսուչների կողմից օգտագործվել է կամավոր հիմունքներով: Եվրոպական հանձնաժողովի թիվ 2004/27/EC եւ թիվ 2004/28/EC հրահանգների համաձայն փոփոխված եւ լրացված թիվ 2001/83/EC հրահանգի 46(f) հոդվածը եւ թիվ 2004/27/EC հրահանգի 50(f) հոդվածը նոր պարտավորություններ են դնում արտադրելու թույլտվություն ունեցողների վրա՝ պահանջելով օգտագործել միայն այնպիսի ակտիվ բաղադրիչներ, որոնք արտադրվել են ելանյութերի մասին ՊԱԳ սկզբունքների համաձայն: Բացի դրանից՝ հրահանգներում ասվում է, որ ակտիվ նյութերին վերաբերող ՊԱԳ սկզբունքները պետք է հետագայում ընդունվեն մանրամասն ուղեցույցների տեսքով: Անդամ երկրները համաձայնել են, որ նախկին 18-րդ հավելվածի տեքստը հիմք լինի ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուի 2-րդ մասում ստեղծվելիք մանրամասն ուղեցույցների համար:

1.1 Նպատակը

Այս ուղեցույցների նպատակը Պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) շրջանակներում ուղղություն ցույց տալն է ակտիվ նյութերի արտադրության գործում՝ որակի հսկողությանը համապատասխան համակարգի առկայության պայմաններում: Բացի դրանից՝ նախատեսվում է նպաստել նրան, որ ակտիվ նյութերը բավարարեն որակի եւ մաքրության այն պահանջները, որոնք բխում են նրանց նշանակությունից:

Այս ուղեցույցներում «արտադրությունը» ներառում է բոլոր այն գործողությունները եւ գործառնությունները, որոնք կապված են հումքի ձեռքբերման, ակտիվ նյութերի արտադրության, փաթեթավորման, պիտակավորման, վերապիտակավորման, որակի հսկողության, թողարկման, պահեստավորման եւ առաքման հետ: «Պետք է» արտահայտությունը ենթադրում է, որ ներկայացված առաջարկությունները պարտադիր են կատարման համար, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ դրանց կիրառումն ակնհայտորեն անհնար է, երբ դրանք փոփոխվել են ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուի հավելվածներից որեւէ մեկի համաձայն, կամ երբ դրանց փոխարեն կիրառվել են այնպիսի այլընտրանքային առաջարկություններ, որոնք, ներկայացված փաստարկների համաձայն, կարող են ապահովել որակի երաշխավորման համարժեք

մակարդակ:

Ընդհանուր առմամբ՝ ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուն չի տարածվում արտադրության մեջ ներգրավված անձանց աշխատանքի անվտանգության կամ շրջակա միջավայրի պաշտպանության հարցերի վրա: Այդ ֆունկցիաների իրականացումը մտնում է արտադրողի պարտականությունների մեջ եւ կարգավորվում է օրենսդրության այլ մասերով:

Սույն ուղեցույցները նախատեսված չեն գրանցման պահանջներ սահմանելու կամ դեղագրքային պահանջները փոփոխելու համար, եւ դրանք չպետք է նվազեցնեն համապատասխան մարմինների լիազորությունները՝ կապված արտադրության/իրացման թույլտվություն տալու համատեքստում ակտիվ նյութերի համար որոշակի գրանցման պահանջներ սահմանելու հետ: Գրանցման փաստաթղթերով սահմանված բոլոր պարտավորությունները պետք է կատարվեն:

1.2 Գործողության ոլորտը

Սույն ուղեցույցները տարածվում են դեղագործական եւ անասնաբուժադեղագործական նպատակների համար ակտիվ նյութերի արտադրության վրա: Ստերիլ ակտիվ նյութերի արտադրության վրա դրանց կիրառումը տարածվում է միայն մինչեւ այն պահը, երբ ակտիվ նյութերը ստերիլ են դառնում : Ստերիլ ակտիվ նյութերի ստերիլիզացումը եւ ասեպտիկ մշակումը չի կարգավորվում սույն ուղեցույցներով, սակայն պետք է իրականացվի 2003/94/EC հրահանգով սահմանված ՊԱԳ սկզբունքների եւ ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուի, այդ թվում՝ դրա 1-ին հավելվածի մեջ տրված մեկնաբանությունների համաձայն:

Անասնաբուժական նպատակներով արտաքին մակարոյծների ոչնչացնող նյութերի արտադրությունը կարող է կարգավորվել այլ ստանդարտներով, եթե դա անհրաժեշտ է՝ նյութի որակի համապատասխանությունն ապահովելու համար:

Սույն ուղեցույցները չեն տարածվում արյան եւ արյան պլազմայի վրա, քանի որ թիվ 2002/98/EC հրահանգը եւ դրան հավելող տեխնիկական ստանդարտների ժողովածուն մանրամասնորեն սահմանում են արյան ընդունման եւ անալիզի հետ կապված պահանջները: Այդուհանդերձ, ուղեցույցները տարածվում են այն ակտիվ բաղադրիչների վրա, որոնց ստացման համար որպես հումք օգտագործվում են արյունը կամ արյան պլազման: Եվ վերջապես, սույն ուղեցույցները չեն տարածվում բալք փաթեթավորված դեղերի վրա: ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուով,

մասնավորապես, դրա 2- 7-րդ հավելվածներով (որոնցում կարելի է գտնել լրացուցիչ ուղեցույցներ՝ որոշակի տիպի ակտիվ նյութերի համար) նախատեսված վերապահումներով դրանք տարածվում են բոլոր մնացած ակտիվ ելանյութերի վրա: Հավելվածները հետագայում լրամշակվելու են, սակայն, մինչև այդ գործընթացի ավարտվելը, արտադրողները կարող են իրենց ընտրությամբ օգտվել կա՛մ «Հիմնական պահանջների» I մասից եւ դրա համապատասխան հավելվածներից, կա՛մ արդեն իսկ II մասից:

19-րդ բաժնում ներկայացված ուղեցույցները տարածվում են միայն այն ակտիվ բաղադրիչների արտադրության վրա, որոնք օգտագործվում են փորձարարական դեղերի պատրաստման մեջ, չնայած պետք է նշել, որ ուղեցույցների կիրառումն այս դեպքում միայն խրախուսվում է, այլ ոչ թե պարտադրվում ԵՄ օրենսդրությամբ:

«Ակտիվ ելանյութը» իրենից ներկայացնում է որեւէ հումք, միջանկյալ կամ ակտիվ նյութ, որն օգտագործվում է ակտիվ նյութի արտադրության մեջ եւ որը արտադրվող ակտիվ նյութի կառուցվածքում հանդես է գալիս որպես առանցքային բաղադրիչ: Ակտիվ ելանյութը կարող է առևտրային գործարքի արդյունքում ձեռք բերվել մեկ կամ մի քանի մատակարարողներից, կամ էլ՝ արտադրվել սեփական ուժերով: Ակտիվ ելանյութերը սովորաբար ունենում են նորմատիվ փաստաթղթերով սահմանված քիմիական բաղադրությունն եւ կառուցվածք:

Ակտիվ նյութի արտադրությունն սկսելուց առաջ արտադրողը պետք է գրավոր հիմնավորի դրա արտադրության նպատակները եւ անհրաժեշտությունը: Մինթեզի պրոցեսում այդ պահը կոչվում է «ակտիվ ելանյութերի՝ պրոցեսի մեջ մտնելու պահ»: Այլ պրոցեսներում (օր.՝ ֆերմենտացման, էքստրակցիայի, մաքրման եւ այլն) այդ հիմնավորումը պետք է ներկայացվի յուրաքանչյուր դեպքի համար՝ առանձին: 1-ին աղյուսակում ներկայացված է, թե որ պահից է սովորաբար ակտիվ ելանյութը մտցվում պրոցեսի մեջ: Այս ուղեցույցների հրապարակումից հետո ակտիվ եւ(կամ) միջանկյալ նյութերի արտադրության փուլերը պետք է իրականացվեն սույն ուղեցույցներով սահմանված ՊԱԳ սկզբունքների համաձայն: Դրանք ենթադրում են նաեւ պրոցեսի կարելոր, այսինքն՝ ակտիվ նյութի վերջնական որակի համար վճռորոշ, փուլերի վալիդացումը: Այդուհանդերձ, պետք է նշել, որ արտադրողի կողմից տեխնոլոգիական պրոցեսի այս կամ այն փուլում վալիդացում իրականացնելու մասին որոշումը դեռ չի որակում այդ փուլը որպես կրիտիկական: Այս փաստաթղթում ներկայացված ցուցումները վերաբերում են 1-ին աղյուսակի մոխրագույն վանդակներում զետեղված փուլերին, որով չի ենթադրվում, որ տեխնոլոգիական պրոցեսը պարտադիր պետք է անցնի բոլոր ներկայացված փուլերով: Ակտիվ

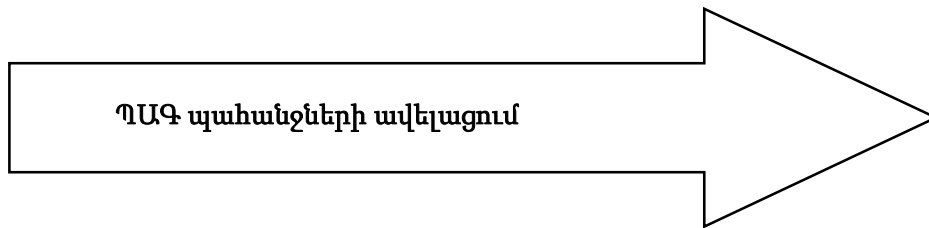
նյութերի արտադրությունում ՊԱԳ սկզբունքների կիրառման խստությունը պետք է աճի տեխնոլոգիական պրոցեսի ավարտական փուլերին, այն է՝ մաքրմանը եւ փաթեթավորմանը մոտենալուն զուգընթաց: Ակտիվ նյութերի մեխանիկական մշակումը, այն է՝ հատիկավորումը, թաղանթապատումը կամ պինդ մասնիկների չափի կարգավորումը (օր.՝ աղալու կամ միկրոնիզացիայի միջոցով), պետք է իրականացվի առնվազն այս ուղեցույցներով սահմանված ստանդարտների համաձայն: Սույն ուղեցույցները չեն տարածվում տեխնոլոգիական պրոցեսի այն փուլերի վրա, որոնք նախորդում են ակտիվ ելանյութերի՝ առաջին անգամ պրոցեսի մեջ մտնելուն:

Ստորեւ, սույն ուղեցույցի մեջ բազմիցս օգտագործվում է «ակտիվ դեղագործական բաղադրիչ» (ԱԴԲ կամ ակտիվ բաղադրիչ) տերմինը, որն ունի նույն իմաստը, ինչ «ակտիվ նյութ» տերմինը եւ կարող է լիարժեքորեն փոխարինել վերջինիս: II մասի 20-րդ բաժնում ներկայացված տերմինների բացատրությունները կիրառելի են միայն II մասի համատեքստում: Նույն տերմինների մի մասի բացատրություններն արդեն ներկայացված են ՊԱԳ ուղեցույցների ժողովածուի առաջին մասում եւ դրանք, հետեւաբար, պետք է կիրառվեն միայն առաջին մասի համատեքստում:

Աղյուսակ 1. Սույն ուղեցույցի կիրառումը ակտիվ բաղադրիչների արտադրության մեջ

Արտադրության տեսակը	Ուղեցույցի կիրառումը արտադրության տարբեր փուլերում (մոխրագույն վանդակներ)				
Քիմիական արտադրություն	Ակտիվ ելանյութի արտադրություն	Ակտիվ ելանյութի մուտքն արտադրական պրոցես	Միջանկյալ նյութերի արտադրություն	Մեկուսացում եւ մաքրում	Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
ԱՂԲ-ի ստացումը կենդանիներից	Օրգաններ ի, շիճուկների եւ հյուսվածքների հավաքում	Կտրատում, խառնում, եւ (կամ) նախնական մշակում	Ակտիվ ելանյութի մուտքն արտադրական պրոցես	Մեկուսացում եւ մաքրում	Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
ԱՂԲ-ի ստացումը բույսերից	Բույսերի հավաքում	Կտրատում եւ նախնական էքստրակցիա	Ակտիվ ելանյութի մուտքն արտադրական պրոցես	Մեկուսացում եւ մաքրում	Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
Որպես ԱՂԲ օգտագործվող բուսական էքստրակտներ	Բույսերի հավաքում	Կտրատում եւ նախնական էքստրակցիա		Հետագա էքստրակցիա	Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
Աղացած կամ փոշիացված բույսերից կազմված ԱՂԲ	Բույսերի մթերում կամ մշակում եւ հավաքում	Կտրատում / մանրացում			Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
Բիոտեխնոլոգիա. ֆերմենտացում / բջջային կուլտուրաների աճեցում	Բջիջների բազային եւ աշխատանքային բանկերի ձեւավորում	Բջիջների աշխատանքային բանկի շահագործում	Բջջային կուլտուրաների աճեցում եւ(կամ) ֆերմենտացում	Մեկուսացում եւ մաքրում	Մեխանիկական մշակում եւ փաթեթավորում
«Դասական» ֆերմենտա-	Բջիջների բանկի	Բջիջների աշխատանք	Բջիջների ներարկում	Մեկուսացում եւ մաքրում	Մեխանիկական մշակում եւ

ցում ԱԴԲ ստանալու համար	ձեւավորում	ային բանկի շահագործում	Ֆերմենտացման միջավայր		փաթեթավորում
-------------------------------	------------	---------------------------	-----------------------	--	--------------



2 Որակի ապահովում

2.1 Սկզբունքները

2.10 Որակը պետք է լինի արտադրության մեջ ներգրավված բոլոր անձանց պատասխանատվությունը:

2.11 Յուրաքանչյուր արտադրող պետք է մշակի, պաշտոնապես ձևակերպի եւ կիրառի արտադրանքի որակի ապահովման արդյունավետ համակարգ, որի մեջ պետք է ներառված լինեն ղեկավարությունը եւ արտադրության պրոցեսին մասնակցող բոլոր բաժինների աշխատակիցները:

2.12 Որակի ապահովման համակարգը պետք է տարածվի կազմակերպության ամբողջ կառուցվածքի, գործավարության, տեխնոլոգիական պրոցեսների եւ ռեսուրսների վրա: Բացի դրանից՝ այն պետք է ներառի այն գործողությունները, որոնք անհրաժեշտ են՝ երաշխավորելու համար ԱԴԲ համապատասխանությունը որակի եւ մաքրության սահմանված բնութագրիչներին: Որակի հետ կապված բոլոր գործողությունները պետք է իրականացվեն սահմանված կարգի համաձայն եւ արձանագրվեն:

2.13 Պետք է լինի (լինեն) արտադրական բաժիններից անկախ առանձին միավոր (միավորներ), որը (որոնք) կիրականացնի (կիրականացնեն) որակի պահպանման (ՈՊ) եւ որակի հսկողության (ՈՀ) գործառույթները: Ելնելով կազմակերպության չափից եւ կառուցվածքից, դրանք կարող են լինել առանձին ՈՀ եւ ՈՊ միավորներ, միասնական ՈՀՊ ստորաբաժանում կամ պարզապես ՈՀ-ի եւ ՈՊ-ի համար պատասխանատու անձ:

2.14 Դեղագործական հումքը եւ ԱԴԲ-ները վերջնական արտադրանքի տեսքով թողարկելու համար լիազորված աշխատակիցները պետք է ունենան համապատասխան աշխատանքային անձնագրեր:

2.15 Որակի հսկողության եւ պահպանման հետ կապված բոլոր գործողությունները պետք է իրականացվեն պահին արձանագրվեն :

2.16 Սահմանված ընթացակարգից ցանկացած շեղում պետք է արձանագրվի եւ բացատրվի: Էական շեղման բոլոր դեպքերը պետք է հետաքննվեն, իսկ հետաքննության արդյունքները՝ արձանագրվեն:

2.17 Որեւէ դեղագործական բաղադրիչ չի կարող թողարկվել կամ օգտագործվել որպես հումք՝

նախքան որակի հսկողության միավորի (միավորների) կողմից գնահատման գործընթացը դրական եզրակացությամբ ավարտելը, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ դա նախատեսված է գործող կարգերով (օր.՝ 10.20 բաժնի համաձայն կարանտինի տակ թողարկումը կամ դեղագործական հումքի օգտագործումը գնահատման պրոցեսի ընթացքում):

2.18 Պետք է սահմանվի որոշակի կարգ՝ կարգավորող մարմնի ստուգայցերի, ՊԱԳ ստանդարտներից էական շեղումների, արտադրանքի թերությունների վերաբերյալ ստացված ահազանգերի (օր.՝ սպառողներից ստացված բողոքների, առաքված ապրանքից հրաժարվելու եւ վերադարձնելու դեպքերի, կարգավորող մարմնի սանկցիաների) մասին համապատասխան ղեկավար օղակներին ժամանակին տեղեկացնելու համար:

2.2 Որակի ապահովման միավորների պարտականությունները

2.20 Որակի ապահովման միավորները պետք է ներգրավված լինեն արտադրանքի որակի հետ կապված բոլոր հարցերում:

2.21 Որակի ապահովման միավորները պետք է ուսումնասիրեն եւ իրենց հավանությունը տան արտադրանքի որակի հետ կապված բոլոր փաստաթղթերին:

2.22 Որակի ապահովման անկախ միավորների հիմնական պարտականությունների կատարումը չի կարող փոխանցվել այլ անձանց կամ ստորաբաժանումների: Այդ պարտականությունները պետք է սահմանվեն գրավոր եւ պետք է ներառեն հետեւյալ կետերը, ինչը չի նշանակում, որ այլ պարտականություններ սահմանվել չեն կարող:

1. Բոլոր ԱԴԲ-ների թողարկում կամ դրանց խոտանում: Վաճառքի համար դեղագործական հումքի, միջանկյալ նյութերի եւ փաթեթավորման ու պիտակավորման պարագաների թողարկումը կամ դրանց խոտանումը:
2. Վաճառքի համար դեղագործական հումքի, միջանկյալ նյութերի եւ փաթեթավորման ու պիտակավորման պարագաների թողարկման կամ դրանց խոտանման համակարգի մշակում:
3. Նախքան ԱԴԲ-ները իրացման նպատակով թողարկելը՝ արտադրված յուրաքանչյուր սերիայի համար ուսումնասիրել տեխնոլոգիական պրոցեսի կրիտիկական փուլերի եւ լաբորատոր անալիզների վերաբերյալ գրառումները:

4. Էական շեղումների բոլոր դեպքերի ուսումնասիրում եւ դրանց պատճառների հստակեցում:
5. Բոլոր սպեցիֆիկացիաների եւ արտադրական ձեռնարկների հաստատում:
6. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի որակի վրա ազդող բոլոր ընթացակարգերի հաստատում:
7. Ներքին վերահսկողության (տեխնիկական աուդիտի) ապահովում:
8. ԱԴԲ-ի եւ դեղագործական հումքի արտադրության պայմանագրերի հաստատում:
9. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի որակի վրա ազդելու պոտենցիալ ունեցող բոլոր փոփոխությունների հաստատում:
10. Արտադրական փուլերի վալիդացման արձանագրությունների եւ հաշվետվությունների ուսումնասիրում եւ հաստատում:
11. Որակի հետ առնչվող բոլոր բողոքների ուսումնասիրության եւ համապատասխան հետաքննության իրականացման ապահովում:
12. Ապահովել, որ հիմնական սարքավորումների ընթացիկ վերանորոգման եւ չափաբերման համար օգտագործվեն արդյունավետ համակարգեր:
13. Ապահովել, որ նյութերը պատշաճ կերպով ստուգվեն, իսկ ստուգման արդյունքները՝ զեկուցվեն:
14. Ապահովել, որ ԱԴԲ եւ միջանկյալ նյութերի պահպանման ու պիտանիության ստուգման ժամկետները հիմնավորված լինեն հուսալի փաստաթղթերով:
15. Արտադրանքի որակի ստուգման իրականացում (համաձայն 2.5 բաժնի):

2.3 Արտադրական գործունեության հետ կապված պարտականությունները

Արտադրական գործունեության հետ կապված պարտականությունները պետք է սահմանվեն գրավոր եւ պետք է ներառեն հետեւյալ կետերը, ինչը չի նշանակում, որ այլ պարտականություններ սահմանվել չեն կարող:

1. Սահմանված կարգի համաձայն՝ ԱԴԲ եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար մշակել, վերանայել, հաստատել եւ բաժանել հրահանգներ:
2. Արտադրել ԱԴԲ-ներ եւ/կամ միջանկյալ նյութեր՝ համաձայն նախապես հաստատված հրահանգների:
3. Արտադրված բոլոր սերիաների համար ուսումնասիրել կից փաստաթղթերը եւ ապահովել, որ դրանք լրացված եւ ստորագրված լինեն:
4. Ապահովել, որ արտադրական պրոցեսում տեղ գտած շեղումներն արձանագրվեն ու գնահատվեն, իսկ էական շեղումների վերաբերյալ անցկացվեն հետաքննություններ, որոնց եզրակացությունները նույնպես կարձանագրվեն:
5. Ապահովել, որ արտադրամասերը լինեն մաքուր, իսկ անհրաժեշտության դեպքում՝ նաեւ ախտահանված:
6. Ապահովել, որ պահանջվող չափաբերման աշխատանքները կատարվեն, իսկ դրանց արձանագրությունները՝ պահվեն:
7. Ապահովել արտադրական տարածքների եւ սարքավորումների պատշաճ շահագործումն ու շահագործման մատյանների վարումը:
8. Ապահովել, որ արտադրական փուլերի վալիդացման արձանագրությունները եւ հաշվետվություններն ուսումնասիրվեն ու հաստատվեն:
9. Արտադրանքի, արտադրական պրոցեսի եւ սարքավորման փոփոխման հետ կապված առաջարկությունների գնահատում:
10. Ստուգել, որ նոր կամ մոդեռնիզացված արտադրական հզորությունները եւ սարքավորումները բավարար որակական ցուցանիշներ ունենան :

2.4 Ներքին աուդիտ (ինքնահսկում)

2.40 ԱԴԲ-ի համար սահմանված ՊԱԳ սկզբունքների կատարումն ապահովելու նպատակով պետք է կանոնավորապես իրականացվեն ներքին ստուգումներ՝ նախապես հաստատված ժամանակացույցի համաձայն:

2.41 Ստուգման արդյունքները եւ հայտնաբերված թերությունները վերացնելու մասին առաջարկությունները պետք է գրավոր ներկայացվեն կազմակերպության համապատասխան ղեկավար օղակներին: Համաձայնեցված ուղղիչ գործողությունները պետք է կատարվեն ժամանակին եւ արդյունավետ կերպով:

2.5 Արտադրանքի որակի ստուգումը

2.50 Տեխնոլոգիական պրոցեսի համապատասխանությունը ստանդարտներին ապահովելու համար ԱԴԲ-ների որակի ստուգումները պետք է իրականացվեն կանոնավոր կերպով: Այդ ստուգումները սովորաբար իրականացվում են տարին մեկ անգամ՝ նախորդ դիտարկումների հիման վրա, ամբողջությամբ արձանագրվում են եւ ներառում նվազագույնը.

տեխնոլոգիական պրոցեսի կարեւորագույն փուլերի եւ ԱԴԲ-ների հիմնական անալիզների արդյունքների ուսումնասիրություն.

բոլոր այն սերիաների ուսումնասիրություն, որոնք չեն համապատասխանել սահմանված տեխնիկական բնութագրին (բնութագրերին).

բոլոր էական շեղումների կամ անհամապատասխանությունների եւ դրանց հետ կապված հետաքննությունների ուսումնասիրություն.

գործընթացներում կամ անալիտիկ մեթոդներում կատարվող բոլոր փոփոխությունների դիտարկում.

կայունության դիտանցման ծրագրի արդյունքների ուսումնասիրություն.

որակին առնչվող բոլոր արձագանքների, բողոքների եւ հետկանչերի դիտարկում:

թերությունների վերացմանն ուղղված միջոցառումների նպատակահարմարության գնահատում:

2.51 Այս դիտարկման արդյունքները պետք է գնահատվեն, եւ արդյունքում պետք է պարզվի, թե արդյոք պետք է ձեռնարկվի ուղղիչ եւ կանխիչ գործողություն կամ վերավալիդացում: Նման ուղղիչ գործողությունների համար պատճառները պետք է փաստաթղթավորվեն: Համաձայնեցված ուղղիչ գործողությունները պետք է կատարվեն ժամանակին եւ արդյունավետ կերպով:

3 Անձնակազմ

3.1 Անձնակազմի որակավորումը

3.10 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրությունը կազմակերպելու եւ վերահսկելու համար կազմակերպությունը պետք է ունենա բավարար թվով համապատասխան որակավորում, այն է՝ կրթություն եւ աշխատանքային փորձ ունեցող մասնագետներ:

3.11 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության մեջ ներգրավված բոլոր աշխատակիցների պարտականությունները պետք է սահմանված լինեն գրավոր:

3.12 Որակավորման բարձրացման դասընթացները պետք է պարբերաբար իրականացվեն համապատասխան որակավորում ունեցող մասնագետների կողմից եւ պետք է անդրադառնան դասընթացին մասնակցող աշխատակիցների մասնագիտական ֆունկցիաներին ու ՊԱԳ այն սկզբունքներին, որոնք կիրառելի են այդ ֆունկցիաների նկատմամբ: Անհրաժեշտ է վարել դասընթացների գրանցման մատյան: Դասընթացները պետք է պարբերաբար գնահատվեն:

3.2 Հիգիենիկ պահանջներ

3.20 Անձնակազմը պետք է պահպանի սանիտարահիգիենիկ նորմերը:

3.21 Աշխատակիցները պետք է կրեն իրենց աշխատանքին համապատասխանող մաքուր վերնազգեստ, որը նրանք պետք է փոխեն պահանջվող պարբերականությամբ: Անհրաժեշտության դեպքում, ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը աղտոտումից պաշտպանելու համար, աշխատակիցները պետք է գլուխը, դեմքը, ձեռքերը եւ բազուկները ծածկող լրացուցիչ հանդերձանք կրեն :

3.22 Աշխատակիցները պետք է խուսափեն ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի հետ ուղղակի

կոնտակտից:

3.23 Ծխելը, ուտելը, խմելը, ծամելը եւ ուտելիք պահելը կարող է թույլատրվել միայն արտադրամասերից դուրս, հատուկ դրա համար հատկացված տարածքներում:

3.24 Վարակիչ հիվանդություն կամ մարմնի երեւացող մասերում բաց վերքեր ունեցող աշխատակիցները չպետք է մասնակցեն արտադրական այն գործընթացներին, որտեղ իրենց առողջական վիճակը կարող է բացասաբար անդրադառնալ ԱԴԲ-ների որակի վրա: Եթե բժշկական զննումը կամ անմիջական ղեկավարի դիտարկումները ցույց են տալիս, որ աշխատակիցն ունի վարակիչ հիվանդություն կամ մարմնի երեւացող մասերում բաց վերքեր, նրա մուտքն այն արտադրական տարածքներ, որտեղ աշխատակցի առողջական վիճակը կարող է բացասաբար անդրադառնալ ԱԴԲ-ների որակի վրա, պետք է արգելվի այնքան ժամանակ, մինչեւ որ բժշկական զննությունը ցույց է տալիս, որ աշխատակցի մուտքը արտադրական տարածքներ այլեւս վտանգ չի ներկայացնում ԱԴԲ-ների որակի համար:

3.3 Խորհրդատուներ

3.30 ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի արտադրության կամ որակի հսկողության վերաբերյալ խորհրդատվություն տվող անձինք պետք է ունենան համապատասխան կրթություն եւ աշխատանքային փորձ այն մասնագիտական ոլորտում, որտեղ նրանք իրականացնում են իրենց խորհրդատվական գործունեությունը:

3.31 Խորհրդատվական ծառայությունները պետք է գրանցվեն հատուկ մատյանում, որի մեջ պետք է նշվեն խորհրդատուի անունը, հասցեն, որակավորումը եւ նրա կողմից մատուցվող ծառայության բնույթը:

4 Շենքեր եւ արտադրական կառուցվածքներ

4.1 Նախագծում եւ կառուցում

4.10 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար նախատեսված շենքերն ու արտադրական կառուցվածքները պետք է ունենան այնպիսի դիրք եւ կառուցվածք, որ հնարավորինս հեշտացնեն դրանց մաքրումը, պահպանումը եւ շահագործումը՝ արտադրության

տվյալ տեսակին ու փուլին համապատասխան: Արտադրական կառուցվածքները պետք է նախագծվեն այնպես, որ նվազագույնի հասցվի աղտոտման վտանգը: Այն դեպքերում, երբ արտադրվող ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի համար սահմանված են որոշակի միկրոբիոլոգիական բնութագրիչներ, արտադրական կառուցվածքները պետք է նախագծված լինեն այնպես, որ հնարավորինս սահմանափակեն անցանկալի միկրոբիոլոգիական աղտոտման վտանգը:

4.11 Շենքերն ու արտադրական կառուցվածքները պետք է ունենան բավականաչափ օգտակար մակերես դրանցում տեղակայվող սարքավորումներն ու նյութերը տեղավորելու եւ նյութերի անցանկալի խառնումն ու աղտոտումը կանխելու համար:

4.12 Այն դեպքերում, երբ սարքավորումները (օր.՝ փակ կամ մեկուսացված շրջանառությամբ համակարգերը) ինքնին ապահովում են նյութերի բավարար պաշտպանությունը, դրանք կարող են տեղակայվել դրսում:

4.13 Նյութերի շրջանառությունը եւ անձնակազմի անցուդարձը շենքերում ու արտադրական կառուցվածքներում պետք է կազմակերպված լինի այնպես, որ կանխվի նյութերի անցանկալի խառնումը կամ աղտոտումը:

4.14 Պետք է լինեն առանձնացված տարածքներ եւ համապատասխան ընթացակարգեր՝ հետեւյալ գործառույթները կազմակերպելու եւ իրականացնելու համար.

Ստացվող նյութերի ընդունում, դրանց ինքնության հաստատում, նմուշառում եւ կարանտին՝
նախքան դրանց մուտքն արտադրական պրոցեսի մեջ թույլատրելը կամ մերժելը,

ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի կարանտին՝ նախքան դրանց թողարկումը կամ
խոտանումը,

ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի նմուշառում,

մերժված կամ խոտանված նյութերի պահեստավորում՝ մինչեւ դրանց հետագա
ուստիլիզացիան (օր.՝ վերադարձ արտադրողին, վերամշակում կամ ոչնչացում),

թողարկման թույլտվություն ստացած նյութերի պահեստավորում,

արտադրական գործընթացներ,

փաթեթավորում եւ պիտակավորում,

լաբորատոր աշխատանքներ:

4.15 Անձնակազմի համար պետք է նախատեսված լինեն զուգարաններ եւ համապատասխան հարմարություններ՝ լվացվելու համար: Այդ լվացարանները պետք է ապահովված լինեն տաք եւ սառը ջրով, օճառով կամ համապատասխան լվացող նյութերով, ձեռքերը չորացնող սարքերով կամ միանգամյա օգտագործման սրբիչներով: Լվացարաններն ու զուգարանները պետք է առանձնացված լինեն արտադրական տարածքներից, սակայն՝ տեղակայված այնպիսի տեղերում, որ անձնակազմի համար դյուրին լինի դրանցից օգտվելը: Անհրաժեշտության դեպքում արտադրությունը պետք է կահավորված լինի հանդերձարաններով եւ ցնցուղներով:

4.16 Լաբորատորիաները, որպես կանոն, պետք է առանձնացված լինեն արտադրական տարածքներից: Այն լաբորատորիաները, որոնք նախատեսված են տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքի հսկողության համար, կարող են տեղակայված լինեն անմիջապես արտադրամասերում, եթե տվյալ արտադրական պրոցեսը բացասաբար չի ազդում լաբորատոր չափումների ճշգրտության վրա, եւ հակառակը՝ եթե լաբորատորիայի աշխատանքը չի վնասում արտադրական պրոցեսին կամ միջանկյալ նյութերի ու ԱԴԲ-ների որակին:

4.2 Ենթակառուցվածքային համակարգեր

4.20 Բոլոր ենթակառուցվածքները, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ արտադրանքի որակի վրա (օր.՝ գոլորշու, գազերի եւ բարձր ճնշման օդի մատակարարման, ջեռուցման, օդափոխության ու օդորակման համակարգերը) պետք է համապատասխանեն սահմանված ստանդարտներին, դրանց տեխնիկական ցուցանիշները պետք է խստորեն վերահսկվեն եւ շեղումներ հայտնաբերելու դեպքում՝ անհապաղ միջոցներ ձեռնարկվեն: Բոլոր այդ ենթակառուցվածքային համակարգերի սխեմաները պետք է մատչելի լինեն օգտագործման համար:

4.21 Անհրաժեշտության դեպքում արտադրամասերը պետք է ապահովված լինեն համապատասխան օդափոխության, օդազտման եւ գազահեռացման համակարգերով: Այդ համակարգերը պետք է նախագծվեն եւ կառուցվեն արտաքին աղտոտման եւ փոխաղտոտման վտանգը նվազագույնին հասցնելու հաշվարկով եւ, եթե դա պահանջվում է արտադրության

տվյալ փուլի համար, պետք է ներառեն սարքավորումներ՝ օդի ճնշումը, խոնավությունը, ջերմաստիճանը, ինչպես նաև օդում փոշու եւ մանրէների պարունակությունը վերահսկելու համար: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձվի այն արտադրամասերին, որտեղ ԱԴԲ-ները շփվում են օդի հետ:

4.22 Այն դեպքերում, երբ օդն արտադրամասերում պարբերաբար շրջանառվում է, պետք է միջոցներ ձեռնարկել՝ արտաքին աղտոտման եւ փոխաղտոտման վտանգը վերահսկելու համար:

4.23 Ստացիոնար խողովակազների պատկանելիությունն այս կամ այն ենթակառուցվածքային համակարգին պետք է ակնհայտ լինի: Դա կարելի է անել գծանշման միջոցով, համակարգերի անձնագրերով, ավտոմատացված համակարգերով կամ այլ միջոցներով: Խողովակազերը արտադրամասերում պետք է տեղակայված լինեն այնպես, որ նվազագույնի հասցվի արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի աղտոտման վտանգը:

4.24 Դրենաժային համակարգերը պետք է ունենան համապատասխան թողունակություն եւ օդի հետադարձ հոսքը կանխող սիֆոնային կամ այլ հարմարանքներ:

4.3 Ջուր

4.30 ԱԴԲ-ների արտադրության մեջ օգտագործվող ջուրը պետք է բավարարի որոշակի ստանդարտները:

4.31 Բացառությամբ այն դեպքերի, երբ դրա համար ծանրակշիռ հիմքեր կան, արտադրական պրոցեսում օգտագործվող ջուրը պետք է առնվազն բավարարի Համաշխարհային առողջապահական կազմակերպության (ՀԱԿ) կողմից խմելու ջրի համար սահմանված ստանդարտները:

4.32 Եթե մատակարարվող խմելու ջուրը բավարար մաքրություն չունի՝ արտադրվող ԱԴԲ-ի որակն ապահովելու համար, եւ պահանջվում է ավելի բարձր քիմիական եւ միկրոբիոլոգիական ցուցանիշներ ունեցող ջուր, պետք է մշակվեն հստակ բնութագրիչներ՝ պահանջվող ջրի ֆիզիկաքիմիական հատկանիշները բնութագրելու համար՝ կապված մանրէների կոնցենտրացիայի, անցանկալի օրգանիզմների եւ (կամ) էնդոտոքսինների հետ:

4.33 Այն դեպքերում, երբ տեխնոլոգիական պրոցեսում օգտագործվող ջուրը մաքրվում է՝ արտադրողի կողմից սահմանված որակական ցուցանիշները բավարարելու համար, ջրի

մաքրման գործընթացը պետք է վալիդացվի եւ հաստատվի՝ սահմանված կարգերի համաձայն:

4.34 Այն դեպքերում, երբ արտադրողը նախատեսում է օգտագործել թողարկվող ոչ-ստերիլ ԱԴԲ-ն՝ որպես հումք ստերիլ դեղեր ստանալու համար, վերջնական մեկուսացման եւ մաքրման փուլերում օգտագործվող ջուրը պետք է ենթարկվի ստուգման՝ մանրէների կոնցենտրացիան, ինչպես նաեւ անցանկալի օրգանիզմների եւ էնդոտոքսինների առկայությունը պարզելու համար:

4.4 Մեկուսացում

4.40 Շատ զգայուն նյութերի, օրինակ՝ պենիցիլինների կամ ցեֆալոսպորինների արտադրության համար պետք է օգտագործվեն մեկուսացված արտադրական տարածքներ՝ իրենց առանձնացված օդորակման ու օդազտման համակարգերով եւ տեխնոլոգիական կառուցվածքներով:

4.41 Մեկուսացված արտադրական տարածքները պետք է օգտագործվեն նաեւ այն դեպքում, երբ գործ ունենք վարակիչ բնույթի, մեծ դեղագործական ակտիվություն ունեցող կամ տոքսիկ նյութերի հետ (օր.՝ մի շարք ստերոիդներ կամ բջջասպան հակաքաղցկեղային դեղանյութեր), բացառությամբ այն դեպքերի, երբ առկա են այդ նյութերի չեզոքացման կամ վնասազերծման հուսալի համակարգեր:

4.42 Պետք է մշակվեն եւ ձեռնարկվեն անհրաժեշտ միջոցներ՝ մեկ մեկուսացված տարածքից մյուսը տեղափոխվող աշխատակիցներից, ինչպես նաեւ փոխադրվող նյութերից եւ օբյեկտներից փոխադրոտման դեպքերը կանխելու համար:

4.43 Բարձր տոքսիկություն ունեցող ոչ-դեղագործական նյութերի, ինչպես օրինակ՝ հերբիցիդների եւ պեստիցիդների հետ կապված գործողությունները (այդ թվում՝ կշռելը, աղալը կամ փաթեթավորելը) չեն կարող իրականացվել նույն արտադրական տարածքներում եւ նույն սարքավորումներով, որոնք օգտագործվում են ԱԴԲ-ների արտադրության համար: Բարձր տոքսիկություն ունեցող ոչ դեղագործական նյութերի հետ կապված գործողությունները պետք է իրականացվեն ԱԴԲ-ների արտադրությունից առանձնացված տարածքներում:

4.5 Լուսավորություն

4.50 Տեխնոլոգիական կառուցվածքների մաքրումը, պահպանումը եւ շահագործումը պատշաճ մակարդակով իրականացնելու համար բոլոր արտադրական տարածքները պետք է

ապահովված լինեն բավարար լուսավորությամբ:

4.6 Կեղտաջրեր եւ թափոններ

4.60 Արտադրական շենքերում եւ հարակից տարածքներում գոյացող կեղտաջրերը, աղբը եւ մյուս թափոնները (օր.՝ արտադրական պինդ, հեղուկ եւ գազային թափոնները) պետք է հեռացվեն ապահով եղանակով՝ սահմանված ժամկետներում եւ սանիտարահիգիենիկ նորմերի պահպանությամբ: Թափոնների համար նախատեսված կոնտեյներները եւ խողովակները պետք է ունենան հստակ տարբերիչ նշաններ:

4.7 Մաքրության պահպանում եւ վերանորոգում

4.70 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար օգտագործվող շենքերը պետք է պատշաճ կերպով շահագործվեն, վերանորոգվեն եւ մաքրվեն:

4.71 Շենքերը, արտադրական տարածքները եւ կառուցվածքները մաքուր վիճակում պահելու պարտականությունը, ինչպես նաեւ մաքրման պարբերականությունը, մեթոդները եւ մաքրման համար օգտագործվող պարագաներն ու նյութերը պետք է սահմանվեն գրավոր:

4.72 ԱԴԲ-ների միջանկյալ նյութերի, փաթեթավորման նյութերի, հումքի եւ սարքավորումն աղտոտումից խուսափելու նպատակով, անհրաժեշտության դեպքում պետք է գրավոր սահմանվեն առանձին ընթացակարգեր՝ մաքրող եւ ախտահանող տարբեր նյութերի, առնետասպան, միջատասպան եւ հակասնկային նյութերի, ինչպես նաեւ գազային ախտահանիչների օգտագործման համար:

5 Տեխնոլոգիական սարքավորումներ

5.1 Նախագծում եւ տեղակայում

5.10 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար օգտագործվող սարքավորումները պետք է ունենան այնպիսի չափեր ու կառուցվածք, եւ պետք է այնպես տեղակայված լինեն որ հնարավորինս հեշտացնեն դրանց մաքրումը, ախտահանումը (երբ դա անհրաժեշտ է), պահպանումը եւ շահագործումը:

5.11 Սարքավորումը պետք է պատրաստված լինի այնպես, որ ԱԴԲ-ների, միջանկյալ նյութերի եւ դեղագործական այլ հումքի հետ շփվող մակերեսները չփոխեն դրանց որակական եւ մյուս բնութագրիչները:

5.12 Արտադրական սարքավորումը պետք է օգտագործվի միայն իր անձնագրով սահմանված շահագործման միջակայքում:

5.13 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար օգտագործվող հիմնական սարքավորումը (օր.՝ ռեակտորները, պահեստավորման կոնտեյներները) եւ ստացիոնար տեղակայված հոսքագծերը պետք է ունենան համապատասխան տարբերիչ նշաններ:

5.14 Սարքավորման շահագործման համար օգտագործվող նյութերը, ինչպես օրինակ՝ քսայուղերը կամ սառեցնող եւ տաքացնող հեղուկները, չպետք է շփվեն ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի հետ՝ վերջիններիս որակական բնութագրիչները սահմանված միջակայքում պահելու համար: Այս պահանջից շեղման ցանկացած դեպք պետք է ուսումնասիրվի, որոշելու համար, թե ինչ բացասական ազդեցություն է թողել այդ շփումը եւ հնարավոր է արդյոք օգտագործել դեղանյութն ըստ նպատակի: Հնարավորության դեպքում պետք է օգտագործվեն պարենային մաքրության ստանդարտի քսայուղեր:

5.15 Հնարավորության դեպքում պետք է օգտագործվի փակ կամ մեկուսացված սարքավորում: Այն դեպքերում, երբ օգտագործվում է բաց սարքավորում կամ երբ օգտագործվող սարքավորումը բացվում է, պետք է ձեռնարկվեն նախագուշակական միջոցներ՝ աղտոտման վտանգը նվազագույնի հասցնելու համար:

5.16 Հիմնական սարքավորման եւ համակարգերի (օր.՝ ենթակառուցվածքային համակարգերի) շահագործումը հեշտացնելու համար պետք է շահագործող անձնակազմի համար պատրաստվեն շահագործման աշխատանքային գծագրեր եւ ձեռնարկներ:

5.2 Սարքավորման շահագործում եւ պահպանում

5.20 Սարքավորման կանխարգելիչ վերանորոգման կարգը եւ ժամանակացույցը, ինչպես նաեւ համապատասխան պարտականությունները պետք է սահմանվեն գրավոր:

5.21 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության նպատակով օգտագործվող սարքավորումը մաքրելու եւ այն կրկին արտադրություն վերադարձնելու համար պետք է սահմանվի գրավոր մեթոդաբանություն: Այդ մեթոդաբանությունը պետք է լինի բավականաչափ մանրամասն, որպեսզի շահագործող անձնակազմը կարողանա պարբերաբար եւ արդյունավետ կերպով մաքրել շահագործվող բոլոր տեսակի սարքավորումները: Մեթոդաբանությունը պետք է անդրադառնա այնպիսի հարցերին, ինչպես.

սարքավորումը մաքրելու համար պատասխանատու անձանց մատնանշումը,

սարքավորումը մաքրելու, իսկ առանձին դեպքերում՝ նաեւ ախտահանելու, ժամանակացույցների սահմանումը,

սարքավորումը մաքրելու համար օգտագործվող նյութերի, լուծիչների ու մաքրման մեթոդների մանրամասն նկարագրությունը,

ցուցումներ՝ սարքավորումը քանդելու եւ հավաքելու վերաբերյալ, եթե սարքավորման լիարժեք մաքրման համար անհրաժեշտ է քանդել այն,

ցուցումներ՝ նախկինում արտադրվող նյութերի տարբերակման համար սարքավորման վրա արված գծանշումները մաքրելու համար,

ցուցումներ՝ նոր մաքրված սարքավորումը մինչեւ շահագործման դնելը աղտոտումից պաշտպանելու համար,

օգտագործելուց անմիջապես առաջ սարքավորման մաքրությունն ստուգելու ցուցումներ (եթե դա գործնականում կիրառելի է),

տեխնոլոգիական պրոցեսի ավարտից հետո մաքրման աշխատանքներն սկսելու առավելագույն ժամանակահատվածի սահմանումը (եթե դրա կարիքը կա):

5.22 Օգտագործումից հետո սարքավորումը եւ պարագաները պետք է մաքրվեն ու եթե անհրաժեշտ է՝ ախտահանվեն եւ պահեստավորվեն, արտադրվող ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի աղտոտումը կամ դրանց մեջ անցանկալի խառնուրդների ներթափանցումը կանխելու համար: Անցանկալի խառնուրդների եւ աղտոտիչների կոնցենտրացիան ԱԴԲ-ներում ու միջանկյալ նյութերում չպետք է գերազանցի սահմանված չափաքանակները:

5.23 Այն դեպքերում, երբ սարքավորումն օգտագործվում է անընդմեջ արտադրական ցիկլով կամ իրար հաջորդող սերիաներով ԱԴԲ-ներ կամ միջանկյալ նյութեր արտադրելու համար, սարքավորումը պետք է մաքրվի արտադրության պրոցեսում ծրագրավորված կարճատև ընդմիջումների ընթացքում՝ աղտոտիչների (օր.՝ դեզինֆեկցանտների կամ անցանկալի միկրոօրգանիզմների) կուտակումը եւ փոխանցումը կանխելու համար:

5.24 Ունիվերսալ սարքավորումները պետք է մաքրվեն մի նյութի արտադրությունից մյուսի արտադրությանն անցնելուց առաջ՝ անցանկալի խառնուրդների ձեւավորումից խուսափելու համար:

5.25 Մնացորդային նյութերի թույլատրելի չափաքանակները, ինչպես նաեւ մաքրման մեթոդների ու մաքրող նյութերի ընտրության մասին որոշումները պետք է սահմանվեն գրավոր եւ հիմնավորվեն:

5.26 Սարքավորումը պետք է իր մեջ ունենա պարունակվող նյութերը եւ իր մաքրության աստիճանը բնութագրող համապատասխան տարբերիչ նշաններ:

5.3 Չափաբերում

5.30 Արտադրվող ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի վերջնական որակի համար մեծ նշանակություն ունեցող չափիչ-ստուգիչ սարքավորման չափաբերումը պետք է իրականացվի նախապես սահմանված գրավոր կարգի եւ ժամանակացույցի համաձայն:

5.31 Սարքավորման չափաբերումը պետք է իրականացվի պաշտոնապես հաստատված ստանդարտներին համապատասխանող էտալոնների միջոցով:

5.32 Չափաբերման աշխատանքների մասին տվյալները պետք է գրառվեն համապատասխան մատյանում:

5.33 Հիմնական սարքավորումների վերջին եւ հերթական չափաբերման ամսաթվերը պետք է նշված լինեն շահագործող անձնակազմի համար մատչելի տեղերում:

5.34 Չափաբերման ստանդարտներին չհամապատասխանող գործիքները չպետք է օգտագործվեն:

5.35 Հիմնական սարքավորման չափաբերման ժամանակ սահմանված նորմայից ավելի մեծ շեղումներ հայտնաբերելու դեպքում պետք է անցկացվի հետաքննություն՝ պարզելու համար, թե որքանով է այդ շեղումն ազդել վերջին չափաբերումից հետո տվյալ սարքավորման միջոցով արտադրված ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի որակի վրա:

5.4 Ավտոմատացված համակարգեր

5.40 Ավտոմատացված համակարգերը պետք է անցնեն վալիդացում՝ ՊԱԳ ստանդարտներին համապատասխան: Վալիդացման շրջանակները եւ խորությունը կախված է ավտոմատացման բազմազանությունից, բարդությունից եւ կարեւորությունից:

5.41 Տեղակայման եւ փորձարկման ժամանակ գրանցված արդյունքները պետք է ցույց տան տվյալ համակարգչային սարքավորման եւ ծրագրային ապահովման կողմից ավտոմատացման խնդիրները լուծելու կարողությունը:

5.42 Պատրաստի, լիցենզավորված ծրագրերի գնման դեպքում համակարգը կարելի է նույն խստությամբ չփորձարկել: Եթե ավտոմատացված համակարգը տեղակայման ժամանակ վալիդացման չի ենթարկվել, վալիդացում կարելի է իրականացնել ռետրոսպեկտիվ եղանակով՝ համապատասխան փաստաթղթերի առկայության դեպքում:

5.43 Ավտոմատացված համակարգերը պետք է ունենան պաշտպանության բավարար մակարդակ, ինչը թույլ կտա խուսափել ծրագրի մեջ չարտոնված մուտք գործելուց եւ տվյալները փոխելուց: Համակարգը պետք է ունենա նաեւ տվյալների կորուստը կանխելու հնարավորություն (օր.՝ համակարգն անջատելու դեպքում): Ծրագիրը պետք է գրանցի տվյալների բազայում կատարված բոլոր փոփոխությունները, այդ թվում՝ ով է կատարել փոփոխությունը, երբ է այն կատարվել, ինչպես նաեւ՝ ինչ տվյալներ են եղել բազայում՝ մինչեւ դրանք փոփոխվել:

5.44 Ավտոմատացված համակարգերի շահագործման եւ պահպանման կարգը պետք է սահմանվի առանձին ձեռնարկով եւ տրամադրվի շահագործող անձնակազմին:

5.45 Այն դեպքերում, երբ համակարգի մեջ ձեռքով մուտք են արվում կարելու տվյալներ, ծրագիրը պետք է հնարավորություն տա լրացուցիչ ճշտելու այդ տվյալների հավաստիությունը: Դա կարող է արվել անմիջապես ծրագրի կամ երկրորդ օպերատորի կողմից:

5.46 Ավտոմատացված համակարգերի խափանման այն դեպքերը, որոնք կարող են բացասաբար անդրադառնալ արտադրվող ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի որակի կամ փորձարկումների արդյունքների հուսալիության վրա, պետք է արձանագրվեն եւ հետաքննվեն:

5.47 Ավտոմատացված համակարգերում փոփոխությունները պետք է կատարվեն սահմանված կարգի համաձայն՝ համապատասխան գրավոր թույլտվությունն ստանալուց հետո, իսկ կատարված փոփոխությունները պետք է արձանագրվեն եւ փորձարկվեն: Համակարգում կատարվող բոլոր փոփոխությունները, այդ թվում՝ համակարգչային սարքավորման, ծրագրերի եւ համակարգի առանցքային բաղադրիչների հզորացման ու բարելավման հետ կապված փոփոխությունները, պետք է գրի առնվեն համապատասխան մատյանում: Այդ գրառումները պետք է ցույց տան, որ համակարգը գտնվում է շահագործման համար թույլատրելի վիճակում:

5.48 Համակարգը պետք է ունենա տվյալների պահպանման պահեստային ենթահամակարգ (back-up), որը թույլ կտա հիմնական համակարգի խափանման եւ տվյալների կորուստից հետո վերականգնել տվյալները: Բոլոր ավտոմատացված համակարգերը պետք է ունենան տվյալների պաշտպանության միջոցներ:

5.49 Բացի համակարգչի հիշողության մեջ գրանցվելուց՝ տվյալները կարող են գրանցվել նաեւ այլընտրանքային եղանակով:

6 Փաստաթղթեր եւ գրառումներ

6.1 Ընդհանուր գործավարություն

6.10 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության հետ կապված բոլոր փաստաթղթերը պետք է պատրաստվեն, հաստատվեն եւ առաքվեն՝ սահմանված գործավարության կարգի համաձայն: Այդ փաստաթղթերը կարող են լինել ինչպես թղթային, այնպես էլ՝ էլեկտրոնային տարբերակով:

6.11 Բոլոր փաստաթղթերի նախապատրաստման, խմբագրման, փոխարինման եւ հետկանչի վերաբերյալ կազմակերպության գործավարության մատյանում պետք է կատարվեն համապատասխան գրառումներ:

6.12 Կազմակերպության գործավարության հրահանգները պետք է սահմանեն շրջանառվող բոլոր փաստաթղթերի (օր.՝ զարգացման ծրագրերի, արտադրանքի ծավալների ավելացման ծրագրերի, տեխնիկական տրանսֆերտների մասին հաշվետվությունների, տեխնոլոգիական պրոցեսի վալիդացման մասին հաշվետվությունների, դասընթացների մասին գրառումների, որակի հսկողության մատյանների, ապրանքային առաքումների մասին հաշվետվությունների) արխիվացման կարգը: Հիշյալ փաստաթղթերն արխիվում պահելու տեւողությունները նույնպես պետք է սահմանվեն գործավարության հրահանգներով:

6.13 Արտադրության, որակի հսկողության եւ առաքման մասին բոլոր գրառումները պետք է պահվեն արխիվում առնվազն մեկ տարի՝ թողարկված սերիայի պահպանման ժամկետը լրանալուց հետո: Պիտանիության ստուգման ժամկետներ ունեցող ԱԴԲ-ների վերաբերյալ գրառումները պետք է պահվեն արխիվում առնվազն երեք տարի՝ թողարկված սերիան ամբողջությամբ առաքելուց հետո:

6.14 Մատյաններում գրառումներ կատարելիս պետք է օգտագործել չջնջվող թանաքով գրիչ, գրառումը կատարել հատուկ դրա համար նախատեսված բաժնում՝ համապատասխան գործողությունն ավարտելուց անմիջապես հետո, ինչպես նաեւ անել գրառումը կատարող անձի ինքնությունը բացահայտող նշում: Գրառումներում ուղղումներ կատարելիս պետք է նշել ամսաթիվը, ստորագրել եւ ուղղումը կատարել այնպես, որ սկզբնական գրառումն ընթեռնելի լինի:

6.15 Արխիվում պահվելու ժամանակ գրառումների բնագրերը կամ պատճենները պետք է մատչելի լինեն օգտագործման համար այն հաստատություններում, որտեղ այդ գրառումներում նկարագրված գործողությունները կատարվել են: Դա չի տարածվում էլեկտրոնային գրառումների վրա, որոնք կարող են հեշտությամբ ընթերցվել ցանկացած տերմինալից:

6.16 Սպեցիֆիկացիաները, հրահանգները, կարգերը եւ արձանագրությունները կարող են արխիվացվել ինչպես բնագրերով, այնպես էլ տարբեր տեսակի պատճեններով, օրինակ՝ քսերոքսի, միկրոֆիլմի, միկրոֆիշի տեսքով: Այն դեպքերում, երբ արխիվացման ժամանակ օգտագործվում է բնագրի ֆիզիկական ծավալների սեղմման որեւէ մեթոդ, ինչպես օրինակ՝

միկրոֆիլմով կամ էլեկտրոնային տարբերակով պահելիս, կազմակերպությունը պետք է ունենա նաև համապատասխան վերարտադրող սարքավորում, որի միջոցով ցանկացած պահի հնարավոր կլինի թղթային տարբերակով վերականգնել բնագիրը :

6.17 ԱՂԲ-ների, միջանկյալ նյութերի, հումքի, պիտակավորման եւ փաթեթավորման նյութերի համար պետք է գրավոր մշակվեն ու հաստատվեն բնութագրիչներ: Բացի դրանից՝ բնութագրիչներ կարող են սահմանվել նաև այլ նյութերի համար, ինչպես օրինակ՝ աջակցող նյութերի, միջադիրների, ինչպես նաև ԱՂԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի արտադրության մեջ օգտագործվող եւ վերջիններիս որակի վրա էապես ազդելու հնարավորություն ունեցող ցանկացած այլ նյութի համար: Տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքում կատարվող որակի ստուգումների համար կարող են թույլատրելի չափանիշներ սահմանվել :

6.18 Եթե փաստաթղթերում օգտագործվում են էլեկտրոնային ստորագրություններ, դրանք պետք է ստուգված եւ ապահով լինեն :

6.2 Սարքավորման մաքրման եւ շահագործման մասին գրառումներ

6.20 Հիմնական սարքավորման օգտագործման, մաքրման, ախտահանման եւ ընթացիկ նորոգման մասին գրառումներ կատարելիս պետք է նշել ամսաթիվը, ժամը (եթե պահանջվում է), սարքավորման միջոցով արտադրված արտադրանքի եւ սերիայի կոդերը, ինչպես նաև սարքավորումը մաքրող եւ վերանորոգող աշխատակցի անունը:

6.21 Եթե սարքավորումը նախատեսված է միայն մեկ տեսակի ԱՂԲ կամ միջանկյալ նյութ արտադրելու համար, եւ եթե արտադրվող սերիաները հաջորդում են միմյանց անփոփոխ պարբերականությամբ, այդ սարքավորման համար անհատական մատյան պետք չէ վարել: Այս դեպքում սարքավորման օգտագործման, մաքրման եւ ընթացիկ նորոգման մասին գրառումները կարող են կատարվել տվյալ սերիայի նյութերում կամ առանձին փաստաթղթի տեսքով:

6.3 Հումքի, միջանկյալ նյութերի եւ ԱՂԲ-ների պիտակավորման ու փաթեթավորման նյութերի մասին գրառումներ

6.30 Հետեւյալ տեղեկությունները պետք է գրանցվեն առանձին մատյանում.

արտադրողի անունը, հումքի, միջանկյալ նյութերի կամ փաթեթավորման ու պիտակավորման նյութերի յուրաքանչյուր սերիայի եւ յուրաքանչյուր առաքման համարն ու քանակական տվյալները, մատակարարողի անունը եւ ստուգիչ համարը կամ կոդը (եթե այդպիսիք կան), ստացականի համարն ու ամսաթիվը,

իրականացվող բոլոր ստուգումների եւ անալիզների արդյունքներն ու դրանցից բխող հետեւությունները,

նյութերի օգտագործման դինամիկան,

սահմանված սպեցիֆիկացիաների հետ համապատասխանությունը գնահատելու նպատակով ԱԴԲ պիտակավորման եւ փաթեթավորման նյութերի ուսումնասիրության մասին փաստաթղթերը,

հումքի, միջանկյալ նյութերի կամ ԱԴԲ պիտակավորման եւ փաթեթավորման նյութերի մերժման մասին վերջնական որոշումները:

6.31 Պիտակների էտալոնները (հաստատված նմուշները) պետք է ձեռքի տակ լինեն՝ թողարկվող պիտակների հետ համեմատելու համար:

6.4 Աշխատանքային ձեռնարկներ

6.40 Սերիայից սերիա արտադրանքի համապատասխանությունը սահմանված բնութագրիչներին ապահովելու համար արտադրվող յուրաքանչյուր ԱԴԲ-Ի եւ միջանկյալ նյութի համար պետք է պատրաստվեն աշխատանքային ձեռնարկներ, որոնք պետք է ստորագրվեն ու թվագրվեն ինչպես արտադրության, այնպես էլ որակի անկախ հսկողության համար պատասխանատու անձանց կողմից:

6.41 Վերոհիշյալ ձեռնարկները պետք է ներառեն.

արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի անվանումը եւ կոդը, եթե այդպիսին կա,

միջանկյալ նյութերի եւ հումքի ամբողջական ցուցակ՝ դասակարգված ըստ անվանումների ու կոդերի, որոնք պետք է բավականաչափ մանրամասն լինեն՝ նյութերի որակական հատկանիշները նկարագրելու համար:

Ցուցումներ յուրաքանչյուր պրոցեսում օգտագործվող հումքի կամ միջանկյալ նյութի քանակի կամ կոնցենտրացիայի մասին՝ նշելով չափման միավորները: Այն դեպքերում, երբ ֆիքսված քանակություն չի նշվում, պետք է նշվի այդ քանակությունը հաշվարկելու բանաձևը՝ կախված արտադրվող սերիայի չափից կամ արտադրական պրոցեսի արագությունից: Պետք է նշվեն նաեւ թույլատրելի շեղումների սահմանները եւ դրանց հիմնավորումները:

Տվյալ նյութի արտադրության համար նախատեսված արտադրամասի անվանումը եւ օգտագործվող սարքավորումների նկարագրությունը:

Մանրամասն ցուցումներ արտադրական պրոցեսի մասին, այդ թվում.

գործողությունների հաջորդականությունը,

պրոցեսների աշխատանքային պարամետրերի շարքերը,

նմուշառման կարգը եւ տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքը վերահսկելու միջոցները, ինչպես նաեւ միջանկյալ պարամետրերը, եթե դրանք պետք են,

այս կամ այն տեխնոլոգիական պրոցեսը կամ ամբողջ տեխնոլոգիական ցիկլն ավարտելու համար նախատեսված ժամանակային սահմանափակումները, եթե այդպիսիք կան,

արտադրության տարբեր փուլերում կամ ինտերվալներում ակնկալվող արդյունքները:

Ըստ անհրաժեշտության՝ նախագուշակական միջոցների եւ հատուկ զգուշություն պահանջող գործողությունների ցանկը կամ հղումներ համապատասխան աղբյուրներին:

Ցուցումներ ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի, ինչպես նաեւ փաթեթավորման ու պիտակավորման նյութերի պահեստավորման համար՝ անհրաժեշտության դեպքում

նշելով պահեստավորման հատուկ պայմանները եւ ժամկետները:

6.5 Արտադրանքի սերիաներին վերաբերող գրառումներ (Արտադրանքի սերիաներին եւ դրանց որակի հսկողությանը վերաբերող գրառումներ)

6.50 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի յուրաքանչյուր սերիայի համար պատրաստվում են գրառումներ, որոնցում ներկայացվում է տվյալ սերիայի արտադրության եւ որակի հսկողության հետ կապված ամբողջական տեղեկատվությունը: Արտադրանքի սերիային վերաբերող գրառումներն ստուգվում են նախքան թողարկումը՝ դրանց ճշգրտությունը եւ համապատասխանությունը աշխատանքային ձեռնարկում ընդգրկված համապատասխան ցուցումներին ապահովելու համար: Եթե գրառումները կատարելիս որպես հիմք օգտագործվում է աշխատանքային ձեռնարկի մի որեւէ հատված, գրառումներում ընդգրկվում է համապատասխան հղում այդ հատվածին:

6.51 Գրառումները համարակալվում եւ թվագրվում են: Որպես համար օգտագործվում է կա՛մ սերիայի կոդը, կա՛մ տարբերանշող հատուկ եւ չկրկնվող համար: Սերիական արտադրության դեպքում ապրանքի կոդը թողարկման ամսաթվի հետ միասին կարող է ժամանակավորապես կազմել նման տարբերանշող համար՝ մինչեւ վերջնական համարի հատկացումը:

6.52 Արտադրանքի սերիաներին վերաբերող գրառումները (Արտադրանքի սերիաներին եւ դրանց որակի հսկողությանը վերաբերող գրառումները) պետք է ներառեն հետեւյալ տվյալները՝ արտադրական պրոցեսի բոլոր կրիտիկական փուլերի համար.

- օրը եւ, եթե անհրաժեշտ է, նաեւ ժամը,

օգտագործվող հիմնական սարքավորումները (օր.՝ ռեակտորներ, չորացման սարքեր, աղացներ եւ այլն),

սերիայի բնութագրիչները՝ քաշը, չափերը (ծավալը), հումքի եւ միջանկյալ նյութերի, ինչպես նաեւ արտադրության պրոցեսում օգտագործված ցանկացած վերամշակված նյութի կոդերը,

պրոցեսի կրիտիկական պարամետրերի փաստացի արժեքները,

կատարված նմուշառումները,

արտադրական պրոցեսի յուրաքանչյուր կրիտիկական փուլում հսկողության եւ ստուգման համար պատասխանատու աշխատակիցների ստորագրությունները,
պրոցեսի ընթացքում եւ լաբորատորիայում կատարված անալիզների արդյունքները,
փաստացի արդյունքները պրոցեսի որոշակի փուլերում կամ ինտերվալներում,
միջանկյալ նյութի կամ ԱԴԲ-ի փաթեթավորման եւ պիտակի նկարագրությունը,
ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի ներկայացուցչական պիտակը, եթե արտադրանքը նախատեսված է վաճառքի համար,
հայտնաբերված շեղումները, դրանց գնահատումը, պատճառների հետաքննությունը (եթե դրա կարիքը կա) կամ հղում համապատասխան հետաքննության նյութերին, եթե դրանք արխիվացվել են առանձին փաթեթով,
թողարկումից առաջ կատարված ստուգումների արդյունքները:

6.53 Սահմանված սպեցիֆիկացիաներից ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի որեւէ սերիայի էական շեղման պատճառներն ուսումնասիրելու եւ հետաքննելու համար պետք է սահմանվի գրավոր կանոնակարգ:

6.6 Լաբորատոր հսկողության մատյան

6.60 Լաբորատոր հսկողության մատյանում պետք է գրի առնվեն բոլոր այն տվյալները, որոնք ստացվում են արտադրանքի համապատասխանությունը սահմանված ստանդարտներին ապահովելու նպատակով իրականացվող լաբորատոր հետազոտություններից ու անալիզներից, այդ թվում.

անալիզի համար վերցված նմուշների նկարագրությունը, այդ թվում՝ նյութի անվանումը կամ աղբյուրը, սերիայի համարը կամ բնութագրող կոդը, նմուշառման ամսաթիվը, ինչպես նաեւ (եթե անհրաժեշտ է) որպես նմուշ վերցված նյութի քանակությունը եւ լաբորատոր անալիզի անցկացման ամսաթիվը,

անալիզի մեթոդի նկարագրությունը,

վերցված նմուշի քաշը կամ ծավալը (չափերը)՝ հաշվարկված կամ չափված կիրառվող

մեթոդաբանության համաձայն, տվյալներ՝ կիրառվող ստանդարտների, ռեագենտների եւ լուծույթների վերաբերյալ կամ հղումներ համապատասխան գրականությանը,

ի լրումն առանձին նյութերի եւ արտադրանքի սերիաների ինքնությունը որոշելու համար նախատեսված լաբորատոր սարքավորման կողմից ավտոմատ կերպով պատրաստվող աղյուսակների, դիագրամների եւ գրաֆիկների, յուրաքանչյուր անալիզի ժամանակ ստացվող բոլոր չմշակված տվյալների մանրամասն գրառումը,

անալիզների առնչությամբ կատարված բոլոր հաշվարկների, այդ թվում՝ այնպիսի տվյալների գրառումը, ինչպես օրինակ՝ չափման միավորները, փոխակերպման գործակիցները եւ համարժեքության գործակիցները,

անալիզի արդյունքները եւ դրանց համեմատությունն ընդունված չափանիշների հետ,

անալիզն անցկացրած մասնագետի ստորագրությունը եւ անալիզի անցկացման ամսաթիվը (ամսաթվերը),

կատարված գրառումները վերանայելու եւ դրանց ճշգրտությունը, ամբողջականությունը եւ համապատասխանությունը գոյություն ունեցող ստանդարտներին հաստատելու համար պատասխանատու անձի ստորագրությունը եւ այդ օրվա ամսաթիվը:

6.61 Մատյանում մանրամասնորեն գրի են առնվում.

կիրառվող անալիտիկ մեթոդներում կատարված բոլոր փոփոխությունները,

լաբորատոր ապարատների, գործիքների, չափիչ եւ հիշող սարքերի չափաբերման պարբերաբար իրականացվող աշխատանքների ընթացքը,

ԱԴԲ-ների կայունության փորձարկման արդյունքները,

սպեցիֆիկացիաներից շեղման դեպքերի (ՄՇԴ) ուսումնասիրության ընթացքը:

6.7 Արտադրանքի սերիաներին վերաբերող գրառումների վերանայումը

6.70 Նախքան արտադրանքի որեւէ սերիայի թողարկումը եւ առաքումը՝ դրանում ընդգրկված ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի համապատասխանությունը սահմանված սպեցիֆիկացիաներին որոշելու նպատակով, սերիայի արտադրության եւ լաբորատոր հսկողության, ինչպես նաեւ

փաթեթավորման ու պիտակավորման հետ կապված գրառումները վերանայելու եւ հաստատելու համար սահմանվում են գրավոր կանոնակարգեր:

6.71 Սերիայի արտադրության եւ լաբորատոր հսկողության այն գրառումները, որոնք վերաբերում են արտադրական պրոցեսի կրիտիկական փուլերին, վերանայվում եւ հաստատվում են որակի հսկողության միավորի (միավորների) կողմից՝ նախքան ԱԴԲ-ի տվյալ սերիայի թողարկումը եւ առաքումը: Սերիայի արտադրության եւ լաբորատոր հսկողության հետ կապված այն գրառումները, որոնք վերաբերում են արտադրական պրոցեսի ոչ կրիտիկական փուլերին, կարող են վերանայվել արտադրության որակյալ մասնագետների կամ այլ միավորների կողմից՝ որակի հսկողության միավորի(միավոր- ների) կողմից սահմանված կարգով:

6.72 Շեղումների, հետաքննությունների եւ ՍՇԴ-ի մասին հաշվետվությունները վերանայվում են որպես արտադրանքի սերիային վերաբերող գրառումների մաս՝ նախքան տվյալ սերիայի թողարկումը:

6.73 Որակի հսկողության միավորը (միավորները) կարող է (են) պատվիրակել միջանկյալ նյութերի թողարկման հետ կապված իրենց լիազորություններն արտադրող համապատասխան միավորին, եթե արտադրող ընկերության սահմաններից դուրս տվյալ սերիան առաքման համար նախատեսված չէ:

7. Նյութերի կառավարումը

7.1 Ընդհանուր պայմաններ

7.10 Պետք է լինեն գրավոր կանոնակարգեր՝ նյութերի ստացումը, ինքնության հաստատումը, կարանտինը, պահեստավորումը, պահպանումը, նմուշառումը, լաբորատոր ստուգումը, ինչպես նաեւ ընդունումը կամ խոտանումը կանոնավորելու համար:

7.11 ԱԴԲ-ների եւ (կամ) միջանկյալ նյութերի արտադրողները պետք է ունենան արտադրության համար կարելի ճանակություն ունեցող նյութերի մատակարարողների գնահատման համակարգ:

7.12 Նյութերի գնումն իրականացվում է համաձայնեցված սպեցիֆիկացիաների հիման վրա՝ որակի հսկողության միավորի(միավորների) կողմից հաստատված մատակարարողից կամ

մատակարարողներից:

7.13 Եթե ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի արտադրության համար կարելու որել նյութ մատակարարվում է ո՛չ անմիջապես այդ նյութն արտադրող կազմակերպության կողմից, ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութն արտադրողը պետք է տեղեկություններ ունենա մատակարարված նյութն արտադրող կազմակերպության անվանման եւ հասցեի մասին:

7.14 Արտադրության համար կարելու որել հումքի մատակարարման աղբյուրի փոփոխումը պետք է իրականացվի՝ սույն ուղեցույցի «Փոփոխությունների նկատմամբ հսկողությունը» վերնագրով 13-րդ բաժնի համաձայն:

7.2 Ստացումը եւ կարանտինը

7.20 Նյութերն ստանալուց հետո, բայց մինչեւ դրանց ընդունումը, նյութերը պարունակող յուրաքանչյուր կոնտեյներ կամ կոնտեյներների խումբ պետք է զննվի՝ պարզելու համար անհրաժեշտ պիտակների առկայությունը եւ դրանց համապատասխանությունը (հաշվի առնելով արտադրության մեջ եւ մատակարարողի կողմից օգտագործվող անվանումների տարբերությունները, եթե այդպիսիք կան), կոնտեյների արտաքին վնասվածքների բացակայությունը, կնիքների ամբողջականությունն ու կոնտեյներները բացելու կամ դրանց պարունակությունն աղտոտելու որել նշանի բացակայությունը: Նյութերը պետք է պահվեն կարանտինում՝ մինչեւ նմուշառումը եւ վերցված նմուշների պատշաճ կերպով ուսումնասիրությունը, որից հետո միայն նյութերը կարող են ընդունվել օգտագործման համար:

7.21 Նախքան ստացված նյութերը պահեստում եղած նյութերի հետ խառնելը (օր.՝ լուծույթների կամ հեղուկ եւ մածուցիկ նյութերի համար նախատեսված տարողություններում), դրանք պետք է անցնեն ինքնության եւ եթե անհրաժեշտ է՝ համապատասխանության ստուգում, որից հետո նոր ընդունվեն պահեստ: Կիրառվող ընթացակարգերը պետք է բացառեն մատակարարված նյութերը պահեստում սխալ տարողությունների մեջ դատարկելը:

7.22 Եթե իրականացվում է նյութերի բալք մատակարարում՝ ընդհանուր նշանակության (այլ ոչ թե կոնկրետ նյութի համար նախատեսված) տարողություններով, պետք է միջոցներ ձեռնարկել՝ այդ տարողություններում նյութերի խաչաձեւ աղտոտումից խուսափելու համար: Այդ միջոցների թվին կարող են պատկանել ստորեւ թվարկված միջոցներից մեկը կամ մի քանիսը:

մաքրման վկայագիր

ստուգում՝ աղտոտիչների հետքեր հայտնաբերելու համար

մատակարարողի ստուգում:

7.23 Պահեստավորման մեծ տարողությունները, դրանց բոլոր միացումները, մուտքագծերն ու ելքագծերը պետք է ունենան համապատասխան տարբերիչ նշաններ:

7.24 Նյութեր պարունակող յուրաքանչյուր կոնտեյներ կամ կոնտեյներների խումբ պետք է ունենա ուղեգիր եւ տարբերիչ նշաններ, այն է՝ բնորոշիչ կոդ եւ սերիայի կամ ստացականի համարը: Այդ համարն օգտագործվում է յուրաքանչյուր սերիայի տեղաբաշխումը գրառելիս: Կիրառվող համակարգը պետք է թույլ տա որոշելու յուրաքանչյուր սերիայի կարգավիճակը:

7.3 Ստացվող արտադրական նյութերի նմուշառում եւ ստուգում

7.30 Բացառությամբ ստորել՝ 7.32 պարբերության մեջ նկարագրված նյութերի, բոլոր նյութերի սերիաներից պետք է վերցնել առնվազն մեկական նմուշ՝ նյութերի համապատասխանությունը հաստատելու համար: Մատակարարողի կողմից ներկայացված «Անալիզի վկայագիրը» կարող է փոխարինել մյուս ստուգումներին, եթե արտադրողը մատակարարող կազմակերպությունների գնահատման համակարգ ունի :

7.31 Մատակարարի կողմից ներկայացվող նման վկայագիրը պետք է հիմնվի փաստացի վկայությունների վրա (օր.՝ նախկինում որակյալ արտադրանք տալու վերաբերյալ) առ այն, որ տվյալ արտադրողն ունակ է թողարկելու սպեցիֆիկացիաներին համապատասխանող արտադրանք: Նախքան ներքին հսկողությունը թուլացնելը, պետք է իրականացվեն առնվազն երեք սերիաներից վերցված նմուշների լիարժեք լաբորատոր հետազոտություններ: Այդուհանդերձ, հետագայում էլ որոշակի պարբերականությամբ պետք է պարտադիր իրականացվեն լիարժեք լաբորատոր հետազոտություններ, իսկ դրանց արդյունքները պետք է համեմատվեն ներկայացված «Անալիզի վկայագրի» հետ: «Անալիզի վկայագրի» հուսալիությունը պետք է պարբերաբար ստուգվի:

7.32 Օժանդակ նյութերը, որպես հումք օգտագործվող վտանգավոր կամ չափազանց թունավոր նյութերը, մյուս հատուկ նյութերը կամ ընկերության ներսում մեկ միավորից մյուսը փոխանցվող նյութերը կարող են չստուգվել, եթե առկա է «Անալիզի վկայագիրը», որը ցույց է տալիս, որ

թվարկված նյութերը համապատասխանում են սահմանված սպեցիֆիկացիաներին: Կոնտեյներների ու պիտակների գնումը եւ սերիաների համարների գրառումը պետք է նպաստի նյութերի ինքնության որոշմանը: Այս նյութերը տեղերում չստուգելու հիմնավորումները պետք է գրավոր ձեւակերպվեն :

7.33 Վերցված նմուշները պետք է լիարժեքորեն ներկայացնեն այն նյութերի սերիան, որից դրանք վերցվել են: Նմուշառման մեթոդների նկարագրության մեջ պետք է նշված լինի տվյալ մեթոդի կիրառմամբ ստուգվող կոնտեյներների թիվը, կոնտեյների այն մասը, որտեղից պետք է վերցվի նմուշը, ինչպես նաեւ որպես նմուշ յուրաքանչյուր կոնտեյներից վերցվող նյութի քանակը: Ստուգվող կոնտեյներների թիվը եւ վերցվող նմուշների չափերը որոշվում են նմուշառման պլանի հիման վրա, որը հաշվի է առնում տվյալ նյութի նշանակությունը, նյութի անկայունության աստիճանը, տվյալ մատակարարողի հուսալիությունը, ինչպես նաեւ անալիզի իրականացման համար պահանջվող նյութի նվազագույն քանակը:

7.34 Նմուշառումն իրականացվում է դրա համար նախատեսված տեղերում եւ այնպես, որ բացառվի վերցված նմուշի ու նմուշառվող նյութերի աղտոտումը:

7.35 Նմուշը վերցնելիս կոնտեյները պետք է զգուշորեն բացվի եւ այնուհետեւ խնամքով փակվի: Նմուշը վերցնելուց հետո պետք է կոնտեյների վրա այնպիսի նշան դնել, որը ցույց կտա, որ նմուշառումն արդեն կատարվել է:

7.4 Պահեստավորում

7.40 Նյութերը փոխադրվում եւ պահեստավորվում են այնպես, որ բացառվի դրանց քայքայումը, աղտոտումը եւ խաչաձեւ աղտոտումը:

7.41 Սովարաթղթե տակառներում, պարկերում կամ արկղերում պահեստավորված նյութերը չեն կարող տեղավորվել անմիջապես հատակի վրա: Բացի դրանից՝ դրանք պահեստում տեղավորելիս պետք է բավականաչափ լայն միջանցքներ թողնել՝ դրանք պարբերաբար զննելու եւ մաքրելու համար:

7.42 Նյութերը պետք է պահվեն այնպիսի պայմաններում եւ այնպիսի տեւողությամբ, որ չտուժի դրանց որակը: Բացի դրանից՝ պահեստավորված նյութերը պետք է օգտագործվեն այնպես, որ առաջին հերթին օգտագործվեն այն սերիաները, որոնք ավելի շուտ են պահեստավորվել:

7.43 Առանձին նյութեր համապատասխան կոնտեյներներով կարող են պահեստավորվել դրսում, սակայն այս դեպքում պետք է ապահովել, որ կոնտեյներների պիտակները ընթեռնելի մնան, իսկ կոնտեյներները պատշաճ կերպով մաքրվեն՝ նախքան բացվելը:

7.44 Խոտանված նյութերը պետք է առանձնացվեն եւ պահվեն կարանտինում՝ դրանց չարտոնված օգտագործումը արտադրությունում բացառելու համար:

7.5 Վերագնահատում

7.50 Նյութերը պետք է ըստ անհրաժեշտության վերագնահատվեն դրանց օգտագործելիության աստիճանը որոշելու համար (օր.՝ երկար ժամանակ պահեստում պահվելուց կամ բարձր ջերմության ու խոնավության ազդեցությանը ենթարկվելուց հետո):

8 Արտադրական պրոցեսը եւ դրա հսկողությունը

8.1 Արտադրական գործառույթները

8.10 ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար օգտագործվող հումքը պետք է կշռվի եւ չափվի այնպիսի պայմաններում, որոնք չեն վնասի հումքի հետագա օգտագործելիությանը: Կշռող եւ չափիչ սարքերը պետք է ունենան դրանց օգտագործմանը համապատասխանող ճշգրտության բավարար աստիճան:

8.11 Եթե կոնտեյներում պարունակվող հումքը արտադրության մեջ օգտագործվում է ոչ թե անմիջապես, այլ՝ մաս-մաս, նոր կոնտեյները, որի մեջ տեղավորվում է հերթական մասը, պետք է հարմարեցված լինի նման օգտագործման համար եւ, բացի դրանից՝ դրա վրա պետք է նշված լինի հետեւյալը.

նյութի անվանումը եւ (կամ) ապրանքային կոդը,

ստացման կամ հսկիչ համարը,

նոր կոնտեյների մեջ տեղափոխված նյութի քաշը կամ ծավալը,

վերագնահատման կամ վերափորձարկման ամսաթիվը, եթե անհրաժեշտ է:

8.12 Կշռման, չափման եւ բաժանման այն գործառույթները, որոնք ունեն առանցքային

նշանակություն, իրականացվում են վկաների կամ համապատասխան վերահսկող ծառայության ներկայությամբ: Նախքան որեւէ նյութի օգտագործումը՝ արտադրող անձնակազմը պետք է վստահ լինի, որ դա հենց այն նյութն է, որը, համաձայն տվյալ սերիային վերաբերող գրառումների, նախատեսված է արտադրվող միջանկյալ նյութի կամ ԱԴԲ-ի համար:

8.13 Այն գործառույթները, որոնք առանցքային նշանակություն ունեն, իրականացվում են վկաների կամ համապատասխան վերահսկող ծառայության ներկայությամբ:

8.14 Արտադրական պրոցեսի որոշակի փուլերում փաստացի արդյունքները պետք է համեմատվեն ակնկալվող արդյունքների հետ: Ակնկալվող արդյունքները եւ դրանց միջակայքները որոշվում են նախկինում կատարված լաբորատոր փորձերի, փորձնական արտադրության կամ կանոնավոր արտադրության տվյալների հիման վրա: Տեխնոլոգիական պրոցեսի կրիտիկական փուլերում ակնկալվող արդյունքից ավելի մեծ շեղումներ հայտնաբերելու դեպքում պետք է անցկացվի հետաքննություն՝ պարզելու համար, թե որքանով է այդ շեղումն ազդել կամ որքանով այն կարող էր ազդել արտադրված սերիաների որակի վրա:

8.15 Ցանկացած շեղում պետք է արձանագրվի եւ բացատրվի: Ցանկացած էական շեղման դեպքի կապակցությամբ պետք է հետաքննություն իրականացվի :

8.16 Հիմնական սարքավորման տեխնիկական վիճակի նկարագրությունը պետք է ներկայացված լինի կամ տվյալ սարքավորման վրա, կա՛մ համապատասխան փաստաթղթերում, կա՛մ կառավարման ավտոմատացված համակարգերում, կա՛մ որեւէ այլ կերպ:

8.17 Վերամշակման համար նախատեսված նյութերը պետք է պահվեն համապատասխան հսկողության տակ՝ դրանց չարտոնված օգտագործումը բացառելու համար:

8.2 Ժամանակային սահմանափակումներ

8.20 Եթե արտադրության աշխատանքային ձեռնարկով (տե՛ս 6.41 կետը) սահմանվում են ժամանակային սահմանափակումներ, դրանք պետք է պահպանվեն արտադրվող ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի որակն ապահովելու համար: Ցանկացած շեղում պետք է արձանագրվի եւ բացատրվի: Ժամանակային սահմանափակումները կարող են աննպատակահարմար լինել, երբ խոսքը գնում է որոշակի ելակետային պարամետրերին նպատակաուղղված տեխնոլոգիական պրոցեսի մասին (օր.՝ pH ցուցանիշի կարգավորումը, ջրածնավորումը, մինչեւ որոշակի աստիճան չորացումը), քանի որ պրոցեսի կամ ռեակցիայի ավարտը տվյալ դեպքում որոշվում է դրա ընթացքում կատարվող նմուշառումների ու չափումների արդյունքների հիման վրա:

8.21 Հետագա մշակման համար նախատեսված միջանկյալ նյութերը պետք է պահեստավորվեն համապատասխան պայմաններում՝ հետագա օգտագործման համար դրանց պիտանիությունն ապահովելու նպատակով:

8.3 Պրոցեսի ընթացքի հսկողությունը

8.30 Պետք է ընդունվի գրավոր կանոնակարգ, որով կսահմանվի տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքի հսկողության եւ միջանկյալ ցուցանիշների գնահատման կարգը պրոցեսի այն փուլերում, որոնց ժամանակ արտադրվող ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի որակական ցուցանիշները կարող են շեղվել սահմանված ստանդարտներից: Պրոցեսի ընթացքի հսկողության համակարգը՝ իր գնահատման չափանիշներով, պետք է հիմնված լինի արտադրության ձեւավորման փուլում ստացված տեղեկատվության կամ տարիների ընթացքում կուտակված տվյալների վրա:

8.31 Գնահատման չափանիշները եւ ստուգման եղանակները կախված են արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի բնույթից, տեխնոլոգիական պրոցեսի փուլից կամ ընթացող ռեակցիայից, ինչպես նաեւ՝ արտադրանքի վերջնական որակի վրա պրոցեսի ազդեցության աստիճանից: Տեխնոլոգիական պրոցեսի սկզբնական փուլերում պրոցեսի հսկողությունը կարող է լինել ոչ այդքան խիստ, սակայն վերջնական փուլերում ավելի նպատակահարմար է այդ հսկողությունը խստացնել (օր.՝ մեկուսացման եւ մաքրման փուլերում):

8.32 Պրոցեսի կրիտիկական փուլերի հսկողության իրականացման կարգը, ինչպես նաեւ

ստուգման կետերը եւ կիրառվող մեթոդաբանությունը, պետք է գրավոր սահմանվեն եւ հաստատվեն որակի հսկողության միավորի(միավորների) կողմից:

8.33 Պրոցեսի ընթացքի հսկողությունը, ինչպես նաեւ դրա կարգավորումը կարող է իրականացվել նաեւ արտադրական անձնակազմի որակյալ մասնագետների կողմից առանց որակի հսկողության միավորի(միավորների) նախնական համաձայնության, եթե իրականացվող գործողությունները տեղավորվում են որակի հսկողության միավորի(միավորների) կողմից սահմանված շրջանակներում: Բոլոր չափումներն ու անալիզները եւ դրանց արդյունքները պետք է գրանցվեն ու արտադրանքի սերիային վերաբերող գրառումների մաս կազմեն :

8.34 Տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքում տարբեր նյութերի, միջանկյալ նյութերի եւ ԱԴԲ-ների նմուշառման մեթոդները պետք է սահմանվեն գրավոր մեթոդաբանական ձեռնարկով: Նմուշառման պլանները եւ մեթոդները պետք է հիմնված լինեն գիտականորեն ընդունելի նմուշառման պրակտիկայի վրա:

8.35 Պրոցեսի ընթացքում կատարվող նմուշառման մեթոդները պետք է բացառեն նմուշառվող նյութի, ինչպես նաեւ ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի աղտոտումը: Կիրառվող նմուշառման մեթոդներով պետք է միջոցներ նախատեսվեն՝ վերցված նմուշների ամբողջականությունն ապահովելու համար:

8.36 Սպեցիֆիկացիաներից շեղման դեպքերի (ՄՇԴ) հետաքննությունները, որպես կանոն, չեն իրականացվում տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքը հսկելու եւ կարգավորելու նպատակով պրոցեսի ընթացքում կատարվող անալիզների ու չափումների կապակցությամբ:

8.4 ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի սերիաների տեսակախառնումը

8.40 Մույն փաստաթղթի համատեքստում տեսակախառնում նշանակում է որոշակի սպեցիֆիկացիայի շրջանակներում նյութերի խառնում՝ հոմոգեն միջանկյալ նյութ կամ ԱԴԲ արտադրելու համար: Տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքում միեւնույն սերիայի նյութերի տարբեր ֆրակցիաների խառնումը (օր.՝ հետագա բյուրեղացման ենթակա նյութերի ցենտրիֆուգով առանձնացված ֆրակցիաների հավաքումը) կամ մի քանի սերիաներից վերցված ֆրակցիաների համադրումը հետագա մշակման նպատակով համարվում է տեխնոլոգիական պրոցեսի բաղադրիչ մաս եւ **տեսակախառնում** չի համարվում:

8.41 Սպեցիֆիկացիաներից շեղված սերիաները չեն կարող համապատասխանության բերվելու նպատակով տեսակախառնվել այլ սերիաների հետ: Խառնուրդի մեջ մտնող յուրաքանչյուր սերիա պետք է արտադրված լինի հաստատված տեխնոլոգիայով, եւ տեսակախառնման ենթարկվելուց առաջ այն պետք է ստուգվի ու ստուգման արդյունքներով բավարարի համապատասխան սպեցիֆիկացիաները:

8.42 Տեսակախառնման թույլատրելի գործառույթների թվին են պատկանում.

փոքր սերիաների խառնումը՝ ավելի մեծ սերիա ստանալու նպատակով,

նույն ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի տարբեր սերիաների մնացորդների (այն է՝ մեկուսացված նյութի համեմատաբար փոքր քանակությունների) տեսակախառնումը:

8.43 Տեսակախառնման պրոցեսները պետք է պատշաճ կերպով վերահսկվեն եւ արձանագրվեն, իսկ ստացված խառնուրդը՝ անհրաժեշտության դեպքում ստուգվի սահմանված սպեցիֆիկացիաներին համապատասխանելու առումով:

8.44 Սերիային վերաբերող գրառումների այն մասը, որը կապված է տեսակախառնման պրոցեսի հետ, պետք է հնարավորություն տա հետադարձ հայացք գցելու ամբողջ գործընթացի վրա՝ մինչեւ խառնուրդի մեջ մտած առանձին սերիաները:

8.45 Այն դեպքերում, երբ ԱԴԲ-ի ֆիզիկական հատկություններն ունեն էական նշանակություն (օր.՝ երբ ԱԴԲ-ն նախատեսվում է օգտագործել պինդ կամ կախույթի տեսքով խմելու դեղամիջոց պատրաստելու համար), տեսակախառնման աշխատանքները պետք է վալիդացվեն՝ ստացված խառնուրդի հոմոգենությունը ցույց տալու համար: Վալիդացման ընթացքում պետք է ստուգվեն առանցքային նշանակություն ունեցող այն հատկությունները, որոնք կարող են փոփոխվել տեսակախառնման ժամանակ (օր.՝ մասնիկի չափը, բալք խտությունը եւ T.A.P. խտությունը):

8.46 Եթե տեսակախառնումը բացասաբար է ազդում խառնուրդի կայունության վրա, տեսակախառնման արդյունքում ստացված խառնուրդը ենթարկվում է կայունության փորձարկման:

8.47 Տեսակախառնման արդյունքում ստացված սերիայի պահպանման կամ պիտանիության ստուգման ժամկետը որոշվում է խառնուրդում օգտագործված բաղադրիչներից ամենահին բաղադրիչի պահպանման ժամկետի հիման վրա:

8.5. Աղտոտումը կանխարգելող միջոցներ

8.50 Ապարատներում նախորդ սերիայի արտադրությունից հետո մնացած նստվածքներն ու մնացորդները կարող են խառնվել արտադրվող հաջորդ սերիայի հետ, եթե համապատասխան միջոցներ չձեռնարկվեն: Օրինակ՝ միկրոսկոպիկ մնացորդներ կարող են կպչել կոլոիդալ աղացի պատերին, ցենտրիֆուգացումից հետո ցենտրիֆուգի ներսի պատերի վրա կարող է մնալ աչքի համար անտեսանելի խոնավ բյուրեղների բարակ շերտ, մեկ տարողությունից մյուսը հեղուկներ կամ բյուրեղներ դատարկելիս՝ առաջին տարողության մեջ կարող են մնացորդներ մնալ. Նման դեպքերում պետք է բացառել մնացորդների հետ դեգրադանտների կամ մանրէային աղտոտիչների փոխանցումը արտադրվող ԱԴԲ-ին, եթե դրա արդյունքում տվյալ ԱԴԲ-ի համար սահմանված խառնուրդների թույլատրելի չափաքանակները կարող են գերազանցվել:

8.51 Արտադրությունը պետք է կազմակերպված լինի այնպես, որ բացառվի ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի աղտոտումն այլ նյութերով:

8.52 ԱԴԲ-ների մաքրագտումից հետո դրանց հետ պետք է վարվել հատուկ զգուշությամբ՝ աղտոտումից խուսափելու համար:

9. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի փաթեթավորումն ու պիտակավորումը

9.1. Ընդհանուր պայմաններ

9.10 Փաթեթավորման եւ պիտակավորման նյութերի ստացումը, ինքնության հաստատումը, կարանտինը, նմուշառումը, զննումը եւ (կամ) փորձարկումը, ընդունումը եւ օգտագործումն իրականացվում են նախապես սահմանված գրավոր կանոնակարգի համաձայն:

9.11 Փաթեթավորման եւ պիտակավորման նյութերը պետք է համապատասխանեն սահմանված սպեցիֆիկացիաներին: Հակառակ դեպքում դրանք պետք է խոտանվեն, իսկ դրանց օգտագործումն ըստ նշանակության՝ բացառվի:

9.12 Փաթեթավորման եւ պիտակավորման նյութերի ստացված յուրաքանչյուր սերիայի համար պետք է բացել առանձին քարտ, որի մեջ պետք է տվյալներ գրի առնվեն՝ կապված այդ նյութերի ստացման, զննման կամ փորձարկման, ինչպես նաեւ ընդունման կամ խոտանման հետ:

9.2 Փաթեթավորման նյութեր

9.20 Կոնտեյներները, որոնց մեջ տեղավորվում են ԱԴԲ-ները կամ միջանկյալ նյութերը, պետք է վերջիններիս համար փոխադրման կամ պահեստում պահպանման ժամանակ ապահովեն բավարար պաշտպանություն՝ քայքայումից կամ աղտոտումից :

9.21 Կոնտեյներները պետք է մաքուր լինեն, իսկ եթե դա պահանջվում է տվյալ ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի պիտանիությունը երաշխավորելու համար, նաեւ՝ ախտահանված: Կոնտեյներները չպետք է պատրաստված լինեն քիմիապես ակտիվ, կպչուն կամ ներծծող նյութերից, որպեսզի դրանցում պահվող ԱԴԲ-ները կամ միջանկյալ նյութերը չփոխեն իրենց հատկությունները:

9.22 Կոնտեյներների բազմակի օգտագործման դեպքում դրանք պետք է մաքրվեն սահմանված կարգի համաձայն, իսկ դրանց վրա եղած բոլոր պիտակները՝ պոկվեն կամ ջնջվեն:

9.3 Պիտակների օգտագործման եւ պահպանման կարգը

9.30 Պիտակները պետք է պահվեն փակի տակ եւ միայն համապատասխան լիազորություն ունեցող սահմանափակ թվով անձինք պետք է հնարավորություն ունենան վերցնելու դրանք փակի տակից:

9.31 Պետք է սահմանվեն հստակ ընթացակարգեր՝ պիտակների թողարկման, օգտագործման եւ չօգտագործված պիտակները վերադարձնելու, ինչպես նաեւ թողարկված պիտակների եւ պիտակավորված կոնտեյներների թվի անհամապատասխանության դեպքերը հետաքննելու համար: Անհամապատասխանության այդ դեպքերը պետք է հետաքննվեն, իսկ հետաքննության արդյունքները պետք է հաստատվեն որակի հսկողության միավորի(միավորների) կողմից:

9.32 Բոլոր այն պիտակները, որոնք թողարկվել են արտադրանքի կոնկրետ սերիաների համար՝ այդ սերիաների սերիալ համարներով եւ այլ տվյալներով, սակայն ինչ-ինչ պատճառներով չեն օգտագործվել կամ ավելացել են, պետք է ոչնչացվեն: Վերադարձված պիտակները պետք է պահվեն այնպես, որ չխառնվեն այլ պիտակների հետ եւ հնարավորություն լինի հեշտությամբ պարզելու դրանց պատկանելիությունը:

9.33 Բարոյապետ եւ ֆիզիկապետ մաշված պիտակները պետք է ոչնչացվեն:

9.34 Պատրաստի արտադրանքի պիտակների տպագրման համար օգտագործվող տպագրական սարքավորումը պետք է պահվի հսկողության տակ՝ ապահովելու համար, որ տպագրվող բոլոր տվյալները համապատասխանեն տվյալ սերիային վերաբերող գրառումներին:

9.35 Արտադրանքի որոշակի սերիայի համար տպագրված եւ թողարկված պիտակները պետք է ուշադիր կերպով զննվեն, որպեսզի հնարավոր լինի հաստատել դրանց համապատասխանությունը աշխատանքային ձեռնարկով սահմանված սպեցիֆիկացիաներին: Այդ զննման արդյունքները պետք է արձանագրվեն:

9.36 Արտադրանքի սերիային վերաբերող գրառումներին պետք է կցվի օգտագործված պիտակի տպագիր պատճենը:

9.4. Փաթեթավորմանը եւ պիտակավորմանը վերաբերող պահանջներ

9.40 Փաթեթավորման նյութերի եւ պիտակների ճիշտ ընտրությունն ապահովելու համար փաթեթավորման ու պիտակավորման կարգը պետք է գրավոր սահմանվի :

9.41 Պիտակավորման մեթոդաբանությունը պետք է մշակված լինի այնպես, որ բացառվի սխալ պիտակների օգտագործումը: Փաթեթավորման եւ պիտակավորման աշխատանքները պետք է իրականացվեն ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար նախատեսված արտադրամասերից առանձնացված տարածքներում:

9.42 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի կոնտեյներների վրա փակցվող պիտակների վրա պետք է նշված լինեն ապրանքի կոդը, սերիայի համարը, ինչպես նաեւ պահեստավորման պայմանները, եթե դա անհրաժեշտ է՝ ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի որակը երաշխավորելու համար:

9.43 Եթե արտադրված ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը նախատեսված է արտադրող կազմակերպության սահմաններից դուրս առաքվելու համար, պիտակի վրա պետք է նշվեն նաեւ արտադրողի անվանումը եւ հասցեն, կոնտեյներում պարունակվող նյութի քանակը, փոխադրման պայմաններն ու օրենքով նախատեսված հատուկ պահանջները: Եթե տվյալ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութն ունի պահպանման ժամկետ, այդ ժամկետը նույնպես պետք է նշված լինի

պիտակի եւ անալիզի վկայագրի վրա: Եթե տվյալ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը պիտանիության ստուգման ժամկետ ունի, այդ ժամկետը նույնպես պետք է նշված լինի պիտակի եւ (կամ) անալիզի վկայագրի վրա:

9.44 Փաթեթավորման եւ պիտակավորման արտադրամասերը եւ կառուցվածքները յուրաքանչյուր շահագործումից առաջ պետք է զննվեն, որպեսզի բացառվի դրանցում նախորդ փաթեթավորման աշխատանքներից հետո մնացորդային նյութերի առկայությունը: Կատարված զննման մասին կազմվում է արձանագրություն եւ կցվում տվյալ արտադրանքի սերիային վերաբերող գրառումներին, արտադրամասի մատյանին կամ փաստաթղթերի գրանցման ու պահպանման այլ համակարգի:

9.45 Փաթեթավորված ու պիտակավորված ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը պետք է զննվեն՝ ապահովելու համար, որ կոնտեյներները եւ սերիայի մեջ մտնող առանձին փաթեթները ճիշտ պիտակավորված լինեն: Այս զննումը պետք է փաթեթավորման գործառույթի մասը լինի: Զննման արդյունքները պետք է գրի առնվեն սերիայի արտադրությանը կամ որակի հսկողությանը վերաբերող փաստաթղթերում:

9.46 Արտադրող կազմակերպության սահմաններից դուրս առաքվող ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի կոնտեյներները պետք է կնքված լինեն այնպես, որ եթե կնիքը բացակայի կամ վնասված լինի, ստացող կազմակերպությունը, դա նկատելով, կոնտեյների պարունակության հնարավոր որակական ու քանակական փոփոխության վտանգի մասին ահազանգ ստանա:

10. Պահեստավորումը եւ առաքումը

10.1. Պահեստավորման կարգը

10.10 Պահեստները պետք է հարմարեցված լինեն պահանջվող բոլոր նյութերը համապատասխան պայմաններում պահելու համար (օր.՝ կահավորված լինեն ջերմաստիճանի եւ խոնավության կարգավորման համակարգերով): Եթե այդ պայմանները կրիտիկական են՝ պահեստավորված նյութերի հատկությունները պահպանելու համար, դրանք պետք է պարբերաբար գրանցվեն առանձին մատյանում:

10.11 Եթե չկա որեւէ այլընտրանքային համակարգ, որը թույլ կտար բացառել խոտանված,

կարանտինի մեջ գտնվող կամ հետ կանչված նյութերի չարտոնված օգտագործումը, այդ նյութերը պետք է ժամանակավորապես պահվեն առանձին պահեստում՝ մինչև որ վերջնական որոշում ընդունվի դրանց ապագայի մասին:

10.2. Առաքման կարգը

10.20 ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը կարող են առաքվել երրորդ անձանց միայն որակի հսկողության միավոր(միավորների) կողմից թողարկման թույլտվությունն ստանալուց հետո: ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը կարող են փոխանցվել ընկերության ստորաբաժանումներից որեւէ մեկին՝ կարանտինի մեջ պահվելու համար, եթե դա արտոնվել է որակի հսկողության միավոր(ներ)ի կողմից եւ եթե բոլոր անհրաժեշտ փաստաթղթերն ու թույլտվությունները նորմալ վիճակում են:

10.21 ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը պետք է փոխադրվեն այնպես, որ դա բացասաբար չանդրադառնա նրանց որակի վրա:

10.22 Եթե որեւէ ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի փոխադրման համար պահանջվում են հատուկ պայմաններ, դա պետք է նշվի պիտակի վրա:

10.23 Արտադրող կազմակերպությունը պետք է համոզվի, որ արտադրված ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի փոխադրումն իրականացնող կապալառուն տեղեկացված է փոխադրման եւ պահեստավորման հատուկ պայմանների մասին եւ կարող է դրանք ապահովել:

10.24 Գործող համակարգը պետք է հնարավորություն տա ցանկացած պահի որոշելու յուրաքանչյուր սերիայի առաքման հասցեն, որպեսզի արտադրողը կարողանա անհրաժեշտության դեպքում հետ կանչել առաքված ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը:

11. Լաբորատոր հսկողություն

11.1. Ընդհանուր պայմաններ

11.10. Որակի հսկողության անկախ միավորները պետք է իրենց տրամադրության տակ ունենան համապատասխան լաբորատոր հարմարություններ:

11.11 Նմուշառման, փորձարկման, ստուգվող նյութերի որակը հաստատելու կամ այդ նյութեր

խոտանելու, լաբորատոր տվյալները գրանցելու եւ արխիվացնելու կարգը պետք է սահմանվի գրավոր մեթոդաբանությամբ: Լաբորատոր գրառումները պետք է կատարվեն 6.6 բաժնի համաձայն:

11.12 Բոլոր սպեցիֆիկացիաները, նմուշառման պլանները եւ փորձերի անցկացման մեթոդաբանությունը պետք է գիտականորեն ընդունելի լինեն եւ նպատակահարմար՝ հումքի, միջանկյալ նյութերի, ԱԴԲ-ների եւ փաթեթավորման ու պիտակավորման նյութերի համապատասխանությունը որակի եւ (կամ) մաքրության գոյություն ունեցող ստանդարտներին ապահովելու համար: Սպեցիֆիկացիաները եւ փորձերի անցկացման մեթոդաբանությունը պետք է համատեղելի լինեն նյութերին կից փաստաթղթերում ընդգրկված տվյալների հետ: Կարող են լինել սպեցիֆիկացիաներ, որոնք ընդգրկված չեն կից փաստաթղթերում: Սպեցիֆիկացիաները, նմուշառման պլանները եւ դրանցում կատարվող փոփոխությունները պետք է մշակվեն համապատասխան մասնագիտացված ստորաբաժանումների կողմից եւ վերանայվեն ու հաստատվեն որակի հսկողության միավորի (միավորների) կողմից:

11.13 ԱԴԲ-ների համար պետք է մշակվեն գոյություն ունեցող ստանդարտներին համապատասխանող եւ արտադրության տեխնոլոգիայի հետ համատեղելի սպեցիֆիկացիաներ: Սպեցիֆիկացիաները պետք է տվյալներ ներառեն աղտոտիչների (օր.՝ օրգանական եւ անօրգանական խառնուրդների կամ լուծիչների մնացորդների) թույլատրելի չափաքանակների մասին: Եթե ԱԴԲ-ի սպեցիֆիկացիաները ներառում են պահանջներ միկրոկենսաբանական մաքրության վերաբերյալ, պետք է որոշվեն ու սահմանվեն մանրէների եւ անցանկալի օրգանիզմների կոնցենտրացիաների առավելագույն սահմաններն ու միջոցներ ձեռնարկվեն դրանք պահպանելու ուղղությամբ: Եթե ԱԴԲ-ի սպեցիֆիկացիաները ներառում են պահանջներ էնդոտոքսինների վերաբերյալ, պետք է որոշվեն ու սահմանվեն էնդոտոքսինների կոնցենտրացիաների առավելագույն սահմանները եւ միջոցներ ձեռնարկվեն՝ դրանք պահպանելու նպատակով:

11.14 Լաբորատոր հսկողության պահանջները պետք է կատարվեն եւ դրանց ընթացքը պետք է արձանագրվի: Սահմանված ընթացակարգից ցանկացած շեղում պետք է արձանագրվի եւ բացատրվի:

11.15 Սպեցիֆիկացիաներից շեղում ցույց տվող ցանկացած արդյունք, որ ստացվում է լաբորատոր փորձի ընթացքում, պետք է արձանագրվի՝ որոշակի կարգի համաձայն: Այդ կարգով պետք է նախատեսվի տվյալների վերլուծություն, հայտնաբերված պրոբլեմների խորության

գնահատում, դրանց լուծմանն ուղղված գործողությունների առաջարկում եւ եզրակացությունների ձեւակերպում: Սպեցիֆիկացիաներից շեղում ցույց տվող արդյունք ստանալուց հետո նմուշառման եւ (կամ) փորձի կրկնությունը պետք է իրականացվի՝ նախապես հաստատված գրավոր կարգի համաձայն:

11.16 Ռեագենտներն ու ստանդարտ լուծույթները պետք է պատրաստվեն ու պիտակավորվեն՝ նախապես հաստատված գրավոր կարգի համաձայն: Պահպանման ժամկետները պետք է գրված լինեն այն ռեագենտների ու ստանդարտ լուծույթների սրվակների վրա, որոնք այդպիսի ժամկետներ ունեն :

11.17 ԱԴԲ-ների արտադրության համար պետք է, ըստ անհրաժեշտության, ձեռք բերվեն օրիգինալ էտալոնային նմուշներ: Յուրաքանչյուր օրիգինալ էտալոնային նմուշի աղբյուրը պետք է գրանցվի մատյանում: Յուրաքանչյուր էտալոնային նմուշի պահպանման եւ օգտագործման հետ կապված գործողությունները պետք է գրի առնվեն՝ մատակարարող կազմակերպության կողմից տրված առաջարկությունների համաձայն: Պաշտոնապես ճանաչված աղբյուրներից ստացված օրիգինալ էտալոնային նմուշները սովորաբար օգտագործվում են առանց փորձարկման, եթե դրանք պահվում են մատակարարող կազմակերպության կողմից առաջարկված պայմաններում:

11.18 Այն դեպքերում, երբ չի հաջողվում ձեռք բերել օրիգինալ էտալոնային նմուշներ պաշտոնապես ճանաչված աղբյուրներից, պատրաստվում են «սեփական արտադրության էտալոնային նմուշներ»: Օրիգինալ էտալոնային նմուշի ինքնությունը եւ մաքրությունը հաստատվում են համապատասխան փորձերի արդյունքում: Այդ փորձերի ընթացքը պետք է արձանագրվի:

11.19 Պետք է պատրաստվեն էտալոնային նմուշների կրկնօրինակներ, որոնք պետք է նույնականացվեն, փորձարկվեն, հաստատվեն ու պահեստավորվեն: Էտալոնային նմուշների կրկնօրինակների յուրաքանչյուր սերիա օգտագործման հանելուց առաջ պետք է որոշել դրա պիտանիությունը՝ համեմատելով կրկնօրինակները օրիգինալ էտալոնային նմուշի հետ: Էտալոնային նմուշների կրկնօրինակների յուրաքանչյուր սերիա պետք է պարբերաբար ենթարկվի որակի ստուգման՝ նախապես հաստատված գրավոր կարգի համաձայն:

11.2. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի փորձարկումը

11.20 ԱԴԲ–ի եւ միջանկյալ նյութի յուրաքանչյուր սերիայի համար պետք է անցկացվի լաբորատոր ստուգում՝ արտադրանքի համապատասխանությունը սահմանված սպեցիֆիկացիաներին որոշելու համար:

11.21 Յուրաքանչյուր ԱԴԲ–ի համար սովորաբար սահմանվում են օտար նյութերի հայտնի եւ անհայտ խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները՝ կախված արտադրանքի սերիայից ու արտադրության եւ որակի հսկողության տեխնոլոգիայից: Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակների սահմանումը պետք է ներառի աղտոտիչների քիմիական բաղադրությունը՝ որոշված որեւէ անալիտիկ մեթոդի (օր.՝ խրոմատոգրաֆիայի) միջոցով, յուրաքանչյուր աղտոտիչի կոնցենտրացիայի վերին եւ ստորին սահմանները, ինչպես նաեւ հայտնաբերված աղտոտիչների դասակարգումը (օր.՝ անօրգանական, օրգանական, լուծիչ): Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները սովորաբար կախված են արտադրական պրոցեսից եւ ԱԴԲ–ի ծագումից: Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները սովորաբար չեն սահմանվում բուսական կամ կենդանական հյուսվածքներից պատրաստված ԱԴԲ–ների համար: Կենսատեխնոլոգիայի հետ կապված հարցերը կարգավորվում են ICH Q6B ուղեցույցով:

11.22 Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները պետք է ժամանակ առ ժամանակ համեմատվեն նորմատիվ պահանջների եւ նախորդ ժամանակահատվածների ցուցանիշների հետ՝ հումքի, սարքավորման շահագործման պայմանների կամ արտադրության տեխնոլոգիայի մեջ կատարված փոփոխությունների հետեւանքները արտադրվող ԱԴԲ–ի որակի վրա գնահատելու համար:

11.23 ԱԴԲ–ի եւ միջանկյալ նյութի յուրաքանչյուր սերիայի համար պետք է իրականացվի միկրոբիոլոգիական անալիզ, եթե նյութի սպեցիֆիկացիաներով սահմանվում է դրա մանրէաբանական որակը:

11.3 Անալիտիկ մեթոդների վալիդացում (տե՛ս 12–րդ մասը)

11.4 Անալիզի վկայագրեր

11.40 Միջանկյալ նյութի կամ ԱԴԲ–ի յուրաքանչյուր սերիայի համար տրվում են անալիզի արժանահավատ վկայագրեր:

11.41 Անալիզի վկայագրի վրա պետք է նշված լինեն ԱԴԲ–ի կամ միջանկյալ նյութի անվանումը,

կարգը, սերիայի համարը եւ թողարկման ամսաթիվը: Եթե տվյալ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը պահպանման ժամկետ ունի, այդ ժամկետը նույնպես պետք է նշված լինի պիտակի եւ անալիզի վկայագրի վրա: Եթե տվյալ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութն ունի պիտանիության ստուգման ժամկետ, այդ ժամկետը նույնպես պետք է նշված լինի պիտակի եւ (կամ) անալիզի վկայագրի վրա:

11.42 Անալիզի վկայագրում պետք է մեկ առ մեկ նշված լինեն բոլոր այն փորձերը, որ կատարվել են նորմատիվ պահանջների կամ պատվիրատուի ցանկության համաձայն, ինչպես նաեւ թույլատրելի սահմանները եւ ստացված թվային արդյունքները (եթե փորձի արդյունքներն արտահայտված են թվերով):

11.43 Անալիզի վկայագրերը պետք է թվագրված եւ ստորագրված լինեն որակի հսկողության միավորի լիազորված աշխատակիցների կողմից եւ պետք է տեղեկություններ պարունակեն արտադրող կազմակերպության անվանման, հասցեի եւ հեռախոսի համարի մասին: Եթե անալիզն արվում է փաթեթավորող կամ վերամշակող կազմակերպության կողմից, ապա անալիզի վկայագիրը պետք է տեղեկություններ պարունակի փաթեթավորող կամ վերամշակող կազմակերպության անվանման, հասցեի եւ հեռախոսի համարի, ինչպես նաեւ արտադրող կազմակերպության անվանման մասին:

11.44. Եթե անալիզի վկայագիրը պատրաստվում է փաթեթավորող, վերամշակող կամ միջնորդ կազմակերպության կամ գործակալի անունից, այն պետք է տեղեկություններ պարունակի անալիզն իրականացնող լաբորատորիայի անվանման, հասցեի եւ հեռախոսի համարի մասին: Այն պետք է նաեւ տեղեկություններ պարունակի արտադրող կազմակերպության անվանման, հասցեի եւ հեռախոսի համարի մասին, ինչպես նաեւ հղում ապրանքի սերիայի օրիգինալ վկայագրին, որի պատճենը պետք է կցվի:

11.5. ԱԴԲ-ների կայունության ստուգում

11.50 ԱԴԲ-ների կայունության բնութագծերը պետք է պարբերաբար ստուգվեն նախապես հաստատված գրավոր կարգի համաձայն, իսկ ստուգման արդյունքները պետք է օգտագործվեն՝ պահեստավորման պայմանների համապատասխանությունը եւ պահպանման ու

պիտանիության ստուգման ժամկետները հաստատելու համար:

11.51 Կայունության ստուգման համար օգտագործվող անալիզի մեթոդները պետք է լինեն վալիդացված եւ բացահայտեն նյութի կայունության բնութագծերը:

11.52 Կայունության ստուգման նպատակով վերցված նմուշները պետք է պահվեն այնպիսի պայմաններում, որոնք առավել մոտեցված են ստանդարտ կոնտեյներներում ձեւավորվող պայմաններին: Օրինակ, եթե ԱԴԲ-ն իրացվում է տոպրակներով, որոնք տեղադրված են ստվարաթղթե տակառներում, փորձի համար վերցված նմուշները կարող են պահվել նույն նյութից պատրաստված տոպրակներում եւ տեղավորվեն ավելի փոքր չափի, սակայն նույն նյութից պատրաստված, ստվարաթղթե տակառիկներում:

11.53 Սովորաբար, իրացման նպատակով արտադրվող նյութերի առաջին երեք սերիան ամբողջությամբ դրվում է կայունության ստուգման ծրագրի տակ՝ պահպանման եւ պիտանիության ստուգման ժամկետները հաստատելու համար: Սակայն, եթե նախկինում կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ արտադրվող ԱԴԲ-ն պահպանում է իր կայունությունն առնվազն երկու տարի, կայունության ստուգման համար կարող են օգտագործվել թվով երեքից քիչ սերիաներ:

11.54 Հետագայում, արտադրվող ԱԴԲ-ի առնվազն մեկ սերիա տարեկան պետք է առանձնացվի՝ կայունության բնութագծերի ստուգման համար:

11.55 Ավելի կարճ կյանքի տեւողություն (պահպանման ժամկետ) ունեցող ԱԴԲ-ների համար կայունության ստուգումը պետք է ավելի հաճախ կատարվի : Օրինակ՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) կամ այլ ծագում ունեցող այն ԱԴԲ-ները, որոնց պահպանման ժամկետը չի գերազանցում մեկ տարին, առաջին երեք ամիսների ընթացքում պետք է ենթարկվեն նմուշառման եւ կայունության ստուգման՝ ամսական կտրվածքով, իսկ դրանից հետո՝ եռամսյակային կտրվածքով: Եթե առկա են տվյալներ, որոնք հաստատում են, որ ԱԴԲ-ի կայունության վրա բացասական ազդեցություն չի գործադրվում, փորձարկման պարբերականության հետ կապված առանձին պահանջներ (օր.՝ 9 ամսվա փորձարկումը) կարող են չկիրառվել:

11.56 Պահեստավորման պայմանները պետք է համապատասխանեն ICH ուղեցույցով նախատեսված կայունության ստանդարտներին, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ այդ ստանդարտները կիրառելի չեն:

11.6. Պահպանման և պիտանիության ստուգման ժամկետների սահմանումը

11.60. Այն դեպքերում, երբ միջանկյալ նյութը նախատեսվում է առաքել արտադրող կազմակերպության սահմաններից դուրս, և այդ նյութի համար սահմանված են որոշակի պահպանման ու պիտանիության ստուգման ժամկետներ, կից պետք է ներկայացվեն օժանդակ տվյալներ՝ նյութի կայունության վերաբերյալ (օր.՝ հրապարակված տվյալներ, փորձերի արդյունքներ):

11.61. ԱԴԲ-ի պահպանման կամ պիտանիության ստուգման ժամկետը պետք է հիմնվի կայունության ուսումնասիրությունների արդյունքում ստացված տվյալների վրա: Ավելի հաճախ օգտագործվում է ոչ թե պահպանման ժամկետը, այլ պիտանիության ստուգման ժամկետը:

11.62. Իրացման նպատակով արտադրվող ԱԴԲ-ի պահպանման նախնական ժամկետը կամ պիտանիության ստուգման նախնական ժամկետը կարող է հիմնվել փորձնական արտադրության տվյալների վրա, եթե 1) փորձնական արտադրությունն իրականացվել է նույն տեխնոլոգիայով և 2) փորձնական փուլում արտադրված ԱԴԲ-ն ունեցել է նույն որակը, ինչ կանոնավոր արտադրության ժամանակ:

11.63. Պիտանիության ստուգման համար վերցվում է տիպային նմուշ:

11.7 Պահեստային նմուշներ

11.70 Պահեստային նմուշները փաթեթավորվում և պահեստավորվում են ԱԴԲ-ների սերիաների որակը հետազայում գնահատելու հնարավորություն ունենալու, այլ ոչ թե հետազայում դրանց կայունությունն ստուգելու համար:

11.71 ԱԴԲ-ի սերիայի պահեստային նմուշները պետք է համարակալվեն և պահվեն մեկ տարի՝ սերիայի պահպանման ժամկետի ավարտից հետո, կամ երեք տարի՝ սերիայի իրացումից հետո, կախված այն բանից, թե որ ժամկետն է ավելի երկար: Պիտանիության ստուգման ժամկետներ ունեցող ԱԴԲ-ների վերաբերյալ գրառումները պետք է պահվեն արխիվում առնվազն երեք տարի՝ թողարկված սերիան ամբողջությամբ առաքելուց հետո:

11.72 Պահեստային նմուշը պետք է պահվի նույն կարգի կամ ավելի բարձր կարգի

փաթեթավորման կամ տարողության մեջ, ինչ առաքվող արտադրանքը: Պահեստային նմուշը պետք է պարունակի բավական քանակությամբ նյութ՝ նորմատիվներին համապատասխանող առնվազն երկու լիարժեք անալիզներ անելու համար: Եթե չկա նման նորմատիվներ սահմանող դեղագրքային մոնոգրաֆ, ապա նմուշում պարունակվող նյութի քանակությունը պետք է բավարարի՝ տեխնիկական սպեցիֆիկացիաների համապատասխանությունն ստուգելու համար:

12 Վալիդացում

12.1. Վալիդացման քաղաքականությունը

12.10 Պրոցեսների, այդ թվում՝ արտադրական, մաքրման, անալիտիկ, վերահսկման եւ ավտոմատացված կառավարման, վալիդացման վերաբերյալ ընկերության ընդհանուր քաղաքականությունը, նպատակները, կիրառվող մոտեցումները, ինչպես նաև վալիդացման փուլերի նախագծման, վերանայման, վալիդացման եւ արձանագրման համար պատասխանատու անձանց ներկայացվող պահանջները պետք է գրավոր սահմանված լինեն:

12.11 Կրիտիկական պարամետրերը (հատկությունները) պետք է հստակեցվեն նախագծման փուլում կամ վերցվեն նախկին ժամանակահատվածների տվյալներից, իսկ կրկնվող պրոցեսների համար պահանջվող միջակայքները պետք է նախապես սահմանվեն: Սա ենթադրում է.

ԱԴԲ-ի առանցքային բնութագրերի սահմանումը,

տեխնոլոգիական պրոցեսի այն պարամետրերի սահմանումը, որոնցից կախված են ԱԴԲ-ի առանցքային բնութագրերը,

կանոնավոր արտադրության եւ արտադրական պրոցեսի հսկողության ընթացքում օգտագործվող կրիտիկական պարամետրերից յուրաքանչյուրի աշխատանքային միջակայքի սահմանումը:

12.12. Վալիդացման պահանջը պետք է տարածվի այն գործառույթների վրա, որոնք առանցքային նշանակություն ունեն արտադրվող ԱԴԲ-ի որակի եւ մաքրության համար:

12.2. Վալիդացման փաստաթղթերը

12.20 Պետք է մշակվի վալիդացման գրավոր կարգ, որը կսահմանի, թե ինչպես պետք է իրականացվի յուրաքանչյուր պրոցեսի վալիդացման գործընթացը: Այդ կարգը պետք է քննարկվի եւ հաստատվի որակի հսկողության միավորի (միավորների) ու պատասխանատու այլ ստորաբաժանումների կողմից:

12.21 Վալիդացման կարգը պետք է սահմանի տեխնոլոգիական պրոցեսի կրիտիկական փուլերը, դրանց վալիդացման չափանիշները, ինչպես նաեւ վալիդացման համար կիրառվող մեթոդները (օր.՝ որոշակի գործողությունից հետո (ռետրոսպեկտիվ), առաջ (վաղօրոք) եւ ընթացքում (գուզընթաց) կատարվող վալիդացում) եւ դրանց կիրառման պարբերականությունը:

12.22 Վալիդացման գործընթացի արդյունքներն ամփոփելու, հայտնաբերված շեղումները մեկնաբանելու, համապատասխան հետեւություններ անելու եւ թերությունները վերացնելու վերաբերյալ առաջարկություններ ներկայացնելու նպատակով, վալիդացման կարգի համաձայն, պատրաստվում է վալիդացման հաշվետվություն:

12.23 Վալիդացման կարգից շեղման յուրաքանչյուր դեպք պետք է գրի առնվի՝ համապատասխան հիմնավորումներով:

12.3. Վիճակի գնահատում

12.30. Նախքան որեւէ պրոցեսի վալիդացման աշխատանքներն սկսելը՝ պետք է իրականացնել հիմնական սարքավորման եւ օժանդակ համակարգերի վիճակի գնահատում: Վիճակի գնահատումը, որպես կանոն, ներառում է հետեւյալ աշխատանքները (առանձին-առանձին կամ միասին).

Նախագծի գնահատում (ՆԳ). Փաստաթղթերով հիմնավորված ապացույց առ այն, որ տեխնոլոգիական կառուցվածքների, համակարգերի կամ սարքավորումների առաջարկված նախագիծը համապատասխանում է նախատեսված նպատակին:

Տեղակայման գնահատում (ՏԳ). Փաստաթղթերով հիմնավորված ապացույց առ այն, որ համակարգերի կամ սարքավորումների տեղակայումը կամ դրանց ձեւափոխումը կատարվել է հաստատված նախագծին, արտադրողի առաջարկներին եւ (կամ) օգտագործողի ցանկություններին համապատասխան:

Շահագործման գնահատում (ՇԳ). Փաստաթղթերով հիմնավորված ապացույց առ այն, որ տեղակայված կամ ձեռափոխված համակարգերը եւ սարքավորումները գործում են, ինչպես եւ նախատեսված է՝ շահագործման պայմաններով սահմանված բոլոր միջակայքներում:

Արտադրողականության գնահատում (ԱԳ). Փաստաթղթերով հիմնավորված ապացույց առ այն, որ սարքավորումները եւ օժանդակ համակարգերը, որպես միասնական տեխնոլոգիական համալիր, կարող են բազմակի օգտագործման պայմաններում ապահովել արդյունավետության եւ արտադրողականության ցուցանիշները՝ հաստատված արտադրական մեթոդաբանության եւ սպեցիֆիկացիաների համաձայն:

12.4. Պրոցեսների վալիդացման մեթոդները

12.40 Պրոցեսի վալիդացումը (ՊՎ) իրենից ներկայացնում է փաստաթղթերով հիմնավորված ապացույց առ այն, որ տեխնոլոգիական պրոցեսի պարամետրերը համապատասխանում են սահմանված նորմերին եւ որ պրոցեսը կարող է կրկնվել սահմանված պարբերականությամբ եւ բավարար արդյունավետությամբ՝ ապահովելով սահմանված սպեցիֆիկացիաներին եւ որակի չափանիշներին համապատասխանող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի արտադրությունը:

12.41 Գոյություն ունի վալիդացման երեք հիմնական մեթոդ: Ցանկալի է օգտագործել վաղօրոք վալիդացման մեթոդը, սակայն բացառիկ դեպքերում կարող են օգտագործվել նաեւ մյուս մեթոդները: Այդ մեթոդները եւ դրանց կիրառման եղանակները ներկայացված են ստորեւ:

12.42 Որպես կանոն՝ 12.12 պարբերությամբ սահմանված բոլոր ԱԴԲ պրոցեսների համար պետք է իրականացվի վաղօրոք վալիդացում: ԱԴԲ պրոցեսի վաղօրոք վալիդացումը պետք է ավարտվի՝ նախքան արտադրված ԱԴԲ-ից պատրաստված վերջնական դեղերի առաքումը իրացման նպատակով:

12.43 Զուգընթաց վալիդացում կարող է իրականացվել այն դեպքերում, երբ սերիական արտադրության տվյալները բացակայում են, քանի որ արտադրվում են ԱԴԲ-ի միայն սահմանափակ թվով սերիաներ, սերիաներն արտադրվում են հազվադեպ կամ սերիաների արտադրության համար օգտագործված տեխնոլոգիական պրոցեսը վալիդացվելուց հետո ենթարկվել է փոփոխությունների: Նախքան «զուգընթաց վալիդացման» աշխատանքների

ավարտը, ԱԴԲ սերիաները, համապարփակ փորձարկումների եւ ստուգումների արդյունքների հիման վրա, կարող են թողարկվել ու օգտագործվել՝ իրացման ենթակա վերջնական դեղեր պատրաստելու համար:

12.44 Ռետրոսպեկտիվ վալիդացումը կարող է իրականացվել բացառության կարգով այն դեպքերում, երբ տեխնոլոգիական պրոցեսը լավ հայտնի է եւ արտադրվող ԱԴԲ-ի որակի առումով աչքի է ընկնում իր կայունությամբ այնպիսի փոփոխությունների նկատմամբ, որոնք կապված են հումքի, սարքավորման, համակարգերի եւ տեխնոլոգիական կառուցվածքների ու արտադրության կազմակերպման հետ: Վալիդացման այս մեթոդը կարող է օգտագործվել այն դեպքում, երբ.

որոշվել են պրոցեսի կրիտիկական պարամետրերը եւ որակի հիմնական հատկանիշները,

սահմանվել են պրոցեսի ընթացքի հսկողության մեթոդները եւ թույլատրելի չափանիշները,

արտադրության ընթացքում չեն եղել տեխնոլոգիական պրոցեսի խափանման կամ արտադրանքի խոտանման դեպքեր, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ դրանց պատճառը մարդկային սխալը կամ սարքավորման այնպիսի խափանումն է եղել, որը սարքավորման կայունության հետ կապված չի եղել,

գոյություն ունեցող ԱԴԲ-ի համար սահմանվել են խառնուրդների առավելագույն չափաքանակներ:

12.45 Ռետրոսպեկտիվ վալիդացման համար ընտրված սերիաները պետք է լինեն տիպային՝ դիտարկման ժամանակահատվածում արտադրված բոլոր սերիաների, այդ թվում՝ սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող սերիաների համար: Բացի դրանից՝ ընտրված սերիաների թիվը պետք է բավարար լինի՝ պրոցեսի կայունությունը ցուցադրելու համար: Պրոցեսի ռետրոսպեկտիվ վալիդացման համար կարող են օգտագործվել պահեստային նմուշների անալիզի արդյունքում ստացված տվյալները:

12.5. Պրոցեսների վալիդացման ծրագիրը

12.50 Վալիդացման գործընթացը որեւէ պրոցեսի համար կրկնելու ցիկլերի թիվը կախված է այդ պրոցեսի բարդությունից կամ դրանում կատարված փոփոխությունների մասշտաբներից: Վաղօրոք եւ զուգընթաց վալիդացման դեպքում, որպես ուղեցույց, օգտագործվում են իրար

հաջորդող երեք հերթական սերիաներ, սակայն կարող են այնպիսի իրավիճակներ լինել, երբ պրոցեսի կայունությունը ցույց տալու համար պահանջվեն վալիդացման գործընթացի լրացուցիչ ցիկլեր (օր.՝ ԱԴԲ արտադրության բարդ կամ երկարատև պրոցեսների դեպքում): Ռետրոսպեկտիվ վալիդացման դեպքում, պրոցեսի կայունությունը գնահատելու համար, որպես կանոն, պետք է ուսումնասիրվեն տասից երեսուն իրար հաջորդող սերիաներից ստացված տվյալները: Այնուհանձերձ, համապատասխան հիմնավորումների առկայության դեպքում կարելի է ուսումնասիրել ավելի քիչ թվով սերիաներ:

12.51 Տեխնոլոգիական պրոցեսի կրիտիկական պարամետրերը պետք է վերահսկվեն ու կարգավորվեն վալիդացման գործընթացի շրջանակներում իրականացվող ուսումնասիրությունների ժամանակ: Պրոցեսի այն պարամետրերը, որոնք առնչություն չունեն որակի հետ, ինչպես օրինակ՝ էներգիայի սպառումը կամ սարքավորման շահագործման արդյունավետությունը վերահսկելու եւ կարգավորելու համար օգտագործվող փոփոխականները, կարող են չընդգրկվել վալիդացման գործընթացի մեջ:

12.52 Պրոցեսի վալիդացման գործընթացի շրջանակներում յուրաքանչյուր ԱԴԲ-ի համար պետք է ստուգել խառնուրդների առավելագույն չափաքանակների համապատասխանությունը գոյություն ունեցող սահմանաչափերին: Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները պետք է լինեն նույն կարգի կամ ավելի ցածր, քան նախկինում գրանցված տվյալները կամ, եթե դա հնարավոր է, պրոցեսի մշակման ընթացքում առանցքային կլինիկական եւ տոքսիկոլոգիական ուսումնասիրությունների նպատակով օգտագործվող սերիաների համար հաշվարկված չափաքանակները:

12.6 Վալիդացված համակարգերի պարբերական ստուգումը

12.60 Համակարգերը եւ տեխնոլոգիական պրոցեսները պետք է պարբերաբար գնահատվեն՝ հաստատելու համար, որ դրանք աշխատում են սահմանված պահանջներին համապատասխան: Եթե համակարգի ու տեխնոլոգիական պրոցեսի մեջ էական փոփոխություններ չեն կատարվել, եւ որակի հսկողությունը ցույց է տալիս, որ համակարգի կամ տեխնոլոգիական պրոցեսի

միջոցով արտադրվող նյութերը համապատասխանում են սպեցիֆիկացիաներին, որպես կանոն, կարիք չի լինում անցկացնելու կրկնակի վալիդացում:

12.7 Մաքրման գործընթացի վալիդացում

12.70 Մաքրման գործընթացները որպես կանոն պետք է վալիդացվեն: Ընդհանուր առմամբ, մաքրման գործընթացի վալիդացումը կատարվում է այն իրավիճակներում կամ տեխնոլոգիական պրոցեսի այն փուլերում, որոնց ժամանակ, աղտոտման կամ նյութերի խառնվելու պատճառով, ԱԴԲ-ի որակի վատթարացման վտանգն առավել մեծ է: Օրինակ՝ արտադրական պրոցեսի վաղ փուլերում, երբ մնացորդները հեռացվում են մաքրման գործողությունների պարզ հերթագայությամբ, հնարավոր է, որ սարքավորումների մաքրման գործընթացների վալիդացման անհրաժեշտություն չառաջանա:

12.71 Մաքրման գործընթացների վալիդացումը պետք է արտացոլի սարքավորման փաստացի օգտագործման առանձնահատկությունները: Եթե նույն սարքավորման մեջ արտադրվում են տարբեր տեսակի ԱԴԲ-ներ ու միջանկյալ նյութեր, իսկ օգտագործվող մաքրման մեթոդը նույնն է, մաքրման գործընթացի վալիդացման համար կարող է վերցվել այն ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը, որը տիպային է արտադրանքի ամբողջ շարքի համար: Այդ ընտրության հիմքում պետք է ընկած լինեն մաքրման հետ կապված այնպիսի տվյալներ, ինչպես սարքավորումների մեջ մնացած մնացորդների լուծելիությունը եւ դրանք հեռացնելու բարդությունը, ինչպես նաեւ մնացորդների չափաքանակներին, դրանց ակտիվությանը, տոքսիկությանը եւ կայունությանը վերաբերող հաշվարկները:

12.72 Մաքրման գործընթացի վալիդացման կարգում պետք է ներկայացված լինեն մաքրվող սարքավորման նկարագրությունը, մաքրման մեթոդները եւ նյութերը, պահանջվող մաքրության աստիճանը, ստուգման ու կարգավորման ենթակա պարամետրերը, ինչպես նաեւ կիրառվող անալիտիկ մեթոդները: Վալիդացման կարգով պետք է սահմանվեն նաեւ նմուշների տեսակները, ինչպես նաեւ դրանք հավաքելու եւ պիտակավորելու մեթոդները:

12.73 Նմուշառումը կարող է կատարվել բամբակե գլանակով քսուք վերցնելու, հեղուկով ներքին մակերեսայինները ողողելու կամ հանգամանքներով թելադրված այլ մեթոդներով՝ լուծելի եւ անլուծելի մնացորդները սարքավորման մեջ հայտնաբերելու համար: Օգտագործվող նմուշառման մեթոդները պետք է հնարավորություն տան չափելու սարքավորման ներքին

մակերեւոյթների վրա մաքրումից հետո մնացած մնացորդների հարաբերական քանակությունները: Բամբակե գլանակով նմուշառման մեթոդը կարող է գործնականում կիրառելի չլինել, երբ ստուգման ենթակա մակերեւոյթներն անհասանելի են սարքավորման կառուցվածքային առանձնահատկությունների եւ (կամ) տեխնոլոգիական պրոցեսի հետ կապված սահմանափակումների պատճառով (օր.՝ ճկուն եւ ոչ ճկուն խողովակների ներքին մակերեւոյթները, փոքր դիտանցք ունեցող կամ թունավոր նյութերի մշակման համար օգտագործվող ռեակտորների ներքին պատերը, ինչպես նաեւ միկրոսկոպիկ եւ խճճված անցուղիներ ունեցող սարքերը, ինչպես օրինակ՝ կոլոիդալ աղացներն ու մազանոթային բաղադրիչներ պարունակող սարքերը):

12.74 Անհրաժեշտ է օգտագործել վալիդացված անալիտիկ մեթոդներ, որոնք բավականաչափ զգայուն են՝ մնացորդներ կամ աղտոտիչներ հայտնաբերելու համար: Կիրառվող անալիտիկ մեթոդի զգայունության շեմը պետք է բավականաչափ ցածր լինի՝ մնացորդների կամ աղտոտիչների թույլատրելի մակարդակները հայտնաբերելու համար: Յուրաքանչյուր մեթոդի համար պետք է որոշվի սարքավորման սկզբնական մաքրությունը վերականգնելու կարողությունը: Մնացորդների առավելագույն թույլատրելի սահմանաչափերը այս կամ այն մեթոդի համար սահմանելիս պետք է հաշվի առնել, որ դրանք գործնականում լինեն հասանելի, չափելի եւ հաշվարկված լինեն ամենից դժվար մաքրվող մնացորդների համար: Սահմանաչափերը կարող են սահմանվել արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ դրա ամենադժվար մաքրվող բաղադրիչի ֆարմակոլոգիական, տոքսիկոլոգիական կամ ֆիզիոլոգիական հայտնի ազդեցությունների հիման վրա:

12.75 Այն դեպքերում, երբ պրոցեսով պահանջվում է նվազեցնել ԱԴԲ-ում միկրոօրգանիզմների ընդհանուր թիվը կամ էնդոտոքսինների կոնցենտրացիան, կամ երբ նման աղտոտումը լուրջ խնդիր է ներկայացնում պրոցեսի համար (օր.՝ ստերիլ դեղորայք պատրաստելու նպատակով ոչ ստերիլ ԱԴԲ-ների արտադրումը), սարքավորման մաքրության (ախտահանման) աստիճանի ուսումնասիրությունները պետք է անդրադառնան միկրոօրգանիզմներով եւ էնդոտոքսիններով աղտոտման վտանգի գնահատմանը:

12.76 Մաքրման գործընթացները վալիդացումից հետո պետք է ենթարկվեն ստուգման որոշակի պարբերականությամբ՝ պարզելու համար, թե որքանով արդյունավետ են այդ գործընթացները կանոնավոր արտադրության ժամանակ: Մաքրավորման մաքրության աստիճանը կարող է ստուգվել գնման միջոցով եւ անալիտիկ մեթոդների կիրառմամբ՝ ըստ

նպատակահարմարության: Ձևնումը երբեմն հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել խոշոր մնացորդների կուտակումները սարքավորման փոքր մասերում, որտեղ դրանց հայտնաբերումը նմուշառման եւ (կամ) անալիզի միջոցով կարող էր անհնար լինել:

12.8. Անալիտիկ մեթոդների վալիդացում

12.80 Անալիտիկ մեթոդները պետք է վալիդացվեն, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ մեթոդն ընդգրկված է համապատասխան դեղագրքի կամ ստանդարտների այլ ճանաչված ժողովածուի մեջ: Օգտագործվող բոլոր անալիտիկ մեթոդների նպատակահարմարությունը պետք է ստուգել իրական պայմաններում եւ արձանագրել:

12.81 Անալիտիկ մեթոդների վալիդացումը պետք է ցույց տա՝ ունե՞ն արդյոք այդ մեթոդներն այն հատկանիշները, որոնք ընդգրկված են անալիտիկ մեթոդների վալիդացման մասին «ICH» ուղեցույցի մեջ: Իրականացված անալիտիկ վալիդացման աստիճանը պետք է արտացոլի վերլուծության նպատակը եւ ԱԴԲ արտադրության փուլը:

12.82 Նախքան անալիտիկ մեթոդների վալիդացումն սկսելը՝ պետք է իրականացնել անալիտիկ սարքավորման վիճակի համապատասխան գնահատում:

12.83 Վալիդացված անալիտիկ մեթոդում կատարվող բոլոր փոփոխությունները պետք է ամբողջությամբ արձանագրվեն: Այդ արձանագրությունները պետք է ներառեն կատարված փոփոխությունների հիմնավորումները եւ դրանք հաստատող տվյալները, որոնք ցույց են տալիս, որ փոփոխված կարգով իրականացված վերլուծություններն իրենց ճշգրտությամբ չեն զիջում գոյություն ունեցող մեթոդին:

13. Փոփոխություններ կատարելու գործընթացի կանոնակարգումը

13.10 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի արտադրության ու որակի հսկողության վրա ազդեցություն գործելու պոտենցիալ ունեցող բոլոր փոփոխությունները վերլուծելու եւ գնահատելու համար պետք է ստեղծվի փոփոխություններ կատարելու գործընթացը կանոնակարգելու պաշտոնական համակարգ:

13.11 Հումքի, սպեցիֆիկացիաների, անալիտիկ մեթոդների, տեխնոլոգիական կառուցվածքների,

օժանդակ համակարգերի, սարքավորումների (այդ թվում՝ համակարգչային), տեխնոլոգիական պրոցեսի փուլերի, պիտակավորման եւ փաթեթավորման նյութերի ու համակարգչային ծրագրերի մեջ փոփոխություններ անելու կարգը (ինչը ենթադրում է այդ փոփոխությունների հիմնավորումը, գրավոր ձեւակերպումը, քննարկումը եւ հաստատումը) սահմանվում է գրավոր:

13.12 ՊԱԳ-ով թելադրված բոլոր փոփոխությունները պետք է մշակվեն նախագծի տեսքով, քննարկվեն ու հաստատվեն համապատասխան ստորաբաժանումների կողմից, որից հետո՝ քննարկվեն ու հաստատվեն որակի հսկողության միավորի (միավորների) կողմից:

13.13 Առաջարկված փոփոխության պոտենցիալ ազդեցությունը ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի որակի վրա պետք է գնահատվի: Վալիդացված պրոցեսում կատարվող փոփոխությունների հիմնավորման համար պահանջվող փաստաթղթերը, ինչպես նաեւ փորձարկումների եւ վալիդացման տեսակները որոշելու գործում կարող է օգտակար լինել դասակարգման ընթացակարգի կիրառումը: Փոփոխությունները կարող են դասակարգվել (օր.՝ երկրորդականի եւ կարելորի)՝ կախված դրանց բնույթից եւ մասշտաբներից, ինչպես նաեւ այն ազդեցությունից, որ դրանք կարող են թողնել տեխնոլոգիական պրոցեսի վրա: Վալիդացված պրոցեսում առաջարկված փոփոխության հիմնավորման համար պահանջվող լրացուցիչ փորձարկման եւ ուսումնասիրության տեսակները պետք է որոշվեն գիտական մեթոդներով:

13.14 Հաստատված փոփոխությունները կյանքի կոչելիս անհրաժեշտ է միջոցներ ձեռնարկել՝ այդ փոփոխությունների հետ առնչություն ունեցող բոլոր փաստաթղթերի վերանայումն ապահովելու համար:

13.15 Փոփոխությունը կյանքի կոչելուց հետո պետք է իրականացնել փոփոխված պայմաններում արտադրված կամ փորձարկված առաջին սերիաների գնահատում:

13.16 Արդեն հաստատված պահպանման կամ պիտանիության ստուգման ժամկետների վրա ազդեցություն գործելու պոտենցիալ ունեցող կրիտիկական փոփոխությունները պետք է գնահատվեն: Անհրաժեշտության դեպքում փոփոխված տեխնոլոգիայով արտադրված ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի նմուշները կարող են դրվել կայունության ստուգման արագացված ծրագրի տակ եւ (կամ) մտցվել կայունության վերահսկման ծրագրի մեջ:

13.17 Տվյալ պահի դրությամբ դեղաձեւեր արտադրողները պետք է տեղեկացվեն արտադրության եւ պրոցեսի հսկողության հաստատված գործընթացներում կատարված այն փոփոխությունների մասին, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ ԱԴԲ-ի որակի վրա:

14. Նյութերի խոտանումը եւ ուտիլիզացիան

14.1. Խոտանումը

14.10. Գոյություն ունեցող սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը պետք է ստանան համապատասխան որակում եւ պահվեն կարանտինի մեջ: Այդ ԱԴԲ-ները կամ միջանկյալ նյութերը կարող են վերամշակվել կամ լրամշակվել՝ ստորեւ ներկայացված կարգի համաձայն: Խոտանված նյութերի վերջնական տեղաբաշխումը պետք է արձանագրվի:

14.2. Վերամշակում

14.20 Արտադրված, սակայն գոյություն ունեցող ստանդարտներին կամ սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի կրկնակի ներմուծումը արտադրական ցիկլի կամ դրա որևէ փուլի մեջ՝ այն բյուրեղացնելու կամ այլ քիմիական ու ֆիզիկական ազդեցությունների (օր.՝ թորման, գտման, խրոմատոգրաֆիայի, մանրացման) ենթարկելու ճանապարհով վերամշակելու նպատակով, ընդհանուր առմամբ թույլատրելի է համարվում: Այդուհանդերձ, եթե նման վերամշակման կարիք առաջանում է արտադրված սերիաների մեծամասնության համար, վերամշակման գործողությունները պետք է մտցվեն ստանդարտ արտադրական ցիկլի մեջ:

14.21 Տեխնոլոգիական պրոցեսի որևէ փուլի շարունակումն այն բանից հետո, երբ պրոցեսի ընթացքում կատարվող վերահսկման գործընթացը ցույց է տալիս, որ փուլն անավարտ է մնացել, համարվում է նորմալ արտադրական պրոցեսի մաս: Սա վերամշակում չի համարվում:

14.22 Ռեակցիայի մեջ չմտած նյութը տեխնոլոգիական պրոցեսի մեջ վերադարձնելը եւ քիմիական ռեակցիայի կրկնությունը համարվում է վերամշակում, եթե դա նախատեսված չէ կիրառվող տեխնոլոգիայով: Նման վերամշակում սկսելուց առաջ պետք է կատարել համապարփակ գնահատում եւ համոզվել, որ արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի որակը դրա հետեւանքով չի տուժի՝ կապված կողմնակի միացությունների ձեւավորման հետ:

14.3. Լրամշակում

14.30 Նախքան գոյություն ունեցող ստանդարտներին կամ սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող սերիաները լրամշակելու վերաբերյալ որոշում կայացնելը, պետք է ուսումնասիրել նշված անհամապատասխանության պատճառները:

14.31 Լրամշակման ենթարկված սերիաները պետք է ենթարկվեն համապատասխան գնահատման, փորձարկման, ինչպես նաեւ կայունության ստուգման՝ եթե նյութի համար երաշխիք է տրամադրվում: Նշված գործողությունների արդյունքները պետք է արձանագրվեն՝ ցույց տալու համար, որ լրամշակված արտադրանքը որակով չի զիջում ստանդարտ եղանակով արտադրված ապրանքին: Լրամշակման գործընթացի պարագայում ամենից հաճախ կիրառվում

է գուզընթաց վալիդացման մեթոդը՝ որպէս առավել նպատակահարմար: Մա թույլ է տալիս վալիդացման արձանագրության մեջ ընդգրկել լրամշակման գործընթացի նկարագրությունը, այսինքն՝ իրականացման ընթացքը եւ սպասվող արդյունքները: Այն դեպքում, երբ լրամշակվում է միայն մեկ սերիա, այն կարող է թողարկվել լրամշակման գործընթացի մասին հաշվետվության հաստատումից հետո:

14.32 Ըստ կիրառվող լրամշակման մեթոդաբանության՝ լրամշակված յուրաքանչյուր սերիայում հայտնաբերված խառնուրդների առավելագույն չափաքանակները պետք է համեմատվեն ստանդարտ տեխնոլոգիայով արտադրված սերիաների համարժեք ցուցանիշների հետ: Այն դեպքերում, երբ կանոնավոր արտադրության ժամանակ կիրառվող անալիտիկ մեթոդները բավարար չեն լինում՝ լրամշակված սերիան բնութագրելու համար, կարող են կիրառվել լրացուցիչ անալիտիկ մեթոդներ:

14.4. Նյութերի եւ լուծիչների վերականգնումը

14.40 Վերականգնման ճանապարհով (օր.՝ գերհագեցած լուծույթներից կամ ֆիլտրատներից) ռեագենտների, միջանկյալ նյութերի կամ ԱԴԲ-ների ստացումը համարվում է թույլատրելի, եթե գոյություն ունի վերականգնման հաստատված տեխնոլոգիա, եւ եթե վերականգնված նյութերը համապատասխանում են վերջնական արտադրանքի համար սահմանված սպեցիֆիկացիաներին:

14.41 Լուծիչները կարող են վերականգնվել եւ կրկին օգտագործվել նույն կամ այլ պրոցեսի մեջ, եթե վերականգնման պրոցեսն անցնում է այնպիսի հսկողության տակ, որը թույլ է տալիս ապահովել, որ արդյունքում ստացված լուծիչները համապատասխանում են գոյություն ունեցող ստանդարտներին՝ նախքան դրանք կրկին օգտագործելը կամ հաստատված այլ նյութերի հետ խառնելը:

14.42 Թարմ եւ վերականգնված լուծիչներն ու ռեագենտները կարող են խառնվել իրար հետ, եթե անցկացված անալիզները ցույց են տալիս, որ ստացված խառնուրդը պիտանի կլինի՝ տեխնոլոգիական պրոցեսում օգտագործելու համար:

14.43 Վերականգնված լուծիչների, գերհագեցած լուծույթների եւ այլ վերականգնված նյութերի օգտագործումը պետք է սահմանված կարգով արձանագրվի:

14.5. Վերադարձված նյութեր

14.50 Վերադարձված ԱԴԲ-ները եւ միջանկյալ նյութերը պետք է ստանան համապատասխան որակում եւ պահվեն կարանտինի մեջ:

14.51 Եթե վերադարձված ԱԴԲ-ները կամ միջանկյալ նյութերը՝ նախքան վերադարձվելը, փոխադրվել կամ պահեստավորվել են անբարենպաստ պայմաններում կամ դրանց կոնտեյներներն այնպիսի վիճակում են, որ կասկածի տակ է դրվում դրանց որակը, վերադարձված ԱԴԲ-ները կամ միջանկյալ նյութերը պետք է վերամշակվեն, լրամշակվեն կամ ոչնչացվեն՝ կախված հանգամանքներից:

14.52 Վերադարձված ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի վերաբերյալ տվյալները պետք է գրառվեն առանձին մատյանում: Նյութերի վերադարձի յուրաքանչյուր դեպքի համար պետք է գրի առնվեն.

բեռն ստացող կազմակերպության անվանումը եւ հասցեն,

նյութի անվանումը, սերիայի համարը եւ վերադարձված քանակությունը,

վերադարձնելու պատճառը,

վերադարձված նյութի հետագա օգտագործման կամ ոչնչացման եղանակը:

15. Բողոքներ եւ առաքված ապրանքների հետկանչ

15.10 Որակին վերաբերող բոլոր բողոքները, ինչպես գրավոր, այնպես էլ բանավոր, պետք է գրանցվեն մատյանում եւ ուսումնասիրվեն՝ նախապես հաստատված գրավոր կարգի համաձայն:

15.11 Բողոքների մատյանում պետք է գրի առնվեն.

բողոքող կազմակերպության անվանումը եւ հասցեն,

բողոքը ներկայացրած անձի անունը (եթե պետք է՝ պաշտոնը) եւ հեռախոսի համարը,

բողոքի բնույթը (այդ թվում՝ ԱԴԲ-ի անվանումը եւ սերիայի համարը),

բողոքն ստանալու ամսաթիվը,

ձեռնարկված նախնական միջոցները (այդ թվում՝ ամսաթիվը եւ պատասխանատու անձի տվյալները),

ձեռնարկված հետագա միջոցները,

բողոքողին ուղարկված պատասխանը (նշելով ամսաթիվը),

բողոքի կապակցությամբ ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի սերիայի վերաբերյալ ընդունված վերջնական որոշումը:

15.12 Բողոքների մատյանը պետք է վարել միտումները, ապրանքների հետ կապված միջադեպերի լրջությունը եւ կրկնման հաճախականությունը գնահատելու, ինչպես նաեւ իրավիճակի բարելավմանն ուղղված գործողությունները, այդ թվում՝ անհետաձգելի քայլերը, ծրագրավորելու համար:

15.13 Պետք է լինի նախապես հաստատված գրավոր կարգ, որով կսահմանվեն այն հանգամանքները, որոնց դեպքում պետք է քննարկվի առաքված ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի հետկանչի հնարավորությունը:

15.14 Այդ կարգով պետք է սահմանվի, թե ով պետք է ներգրավվի՝ տեղեկությունները գնահատելու համար, ինչպես պետք է իրականացվի հետկանչը, ում պետք է տեղեկացվի հետկանչի մասին եւ ինչպես պետք է վարվել հետ կանչված նյութերի հետ:

15.15 Մարդկանց կյանքի համար վտանգ ներկայացնող կամ այլ լուրջ իրավիճակներում դեպքում արտադրողը պետք է դրա մասին տեղեկացնի տեղական, պետական եւ (կամ) միջազգային մարմիններին եւ խորհրդակցի վերջիններիս հետ:

16. Պայմանագրային հիմունքներով դեղագործական նյութեր արտադրող կազմակերպությունները (այդ թվում՝ լաբորատորիաները)

16.10 Պայմանագրային հիմունքներով դեղագործական նյութեր արտադրող կազմակերպությունները (այդ թվում՝ լաբորատորիաները) պետք է բավարարեն սույն ուղեցույցով սահմանված՝ ՊԱԳ-ի պահանջները: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձվի փոխադրոտման դեպքերը կանխելուն եւ հետագծելիությունն ապահովելուն:

16.11 Պայմանագրային հիմունքներով դեղագործական նյութեր արտադրող կազմակերպությունները (այդ թվում՝ լաբորատորիաները) պետք է գնահատվեն պատվիրատուի կողմից՝ պատվերի իրականացման համար կիրառվող առանձին տեխնոլոգիաների համապատասխանությունը ՊԱԳ ստանդարտներին ապահովելու համար:

16.12 Պատվիրատուի եւ կատարողի միջեւ պետք է կնքվի գրավոր պայմանագիր, որով պետք է մանրամասնորեն սահմանվեն կողմերի պարտականությունները, այդ թվում՝ ՊԱԳ ստանդարտների համաձայն որակի ապահովման հետ կապված պարտականությունները:

16.13 Պայմանագիրը պետք է հնարավորություն տա պատվիրատուին աուդիտ իրականացնել կատարողի արտադրական կառուցվածքներում, դրանց համապատասխանությունը ՊԱԳ ստանդարտներին ստուգելու համար:

16.14 Այն դեպքերում, երբ ենթապայմանագրի կնքումը չի արգելվում հիմնական պայմանագրով, կատարողը կարող է պայմանագրով իրեն վստահված աշխատանքի ցանկացած մաս փոխանցել երրորդ անձի, սակայն միայն այն բանից հետո, երբ պատվիրատուն կգնահատի եւ իր համաձայնությունը կտա այդ գործարքին:

16.15 Արտադրական եւ լաբորատոր աշխատանքներին վերաբերող գրառումները պետք է պահվեն աշխատանքների իրականացման վայրում եւ տրամադրվեն առաջին իսկ պահանջով:

16.16 Տեխնոլոգիական պրոցեսի, սարքավորման, ստուգման մեթոդների, սպեցիֆիկացիաների, ինչպես նաեւ պայմանագրի պահանջների հետ կապված փոփոխությունները կարող են կատարվել միայն պատվիրատուի համաձայնությամբ:

17. Գործակալներ, միջնորդներ, առևտրականներ, առաքողներ, վերափաթեթավորողներ եւ վերապիտակավորողներ

17.1. Կիրառելիությունը

17.10 Այս մասը վերաբերում է արտադրող կազմակերպությունից զատ բոլոր այն սուբյեկտներին որոնք կարող են զբաղվել ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի առևտրով, պահպանմամբ, վերափաթեթավորմամբ, վերապիտակավորմամբ, իրացմամբ, առաքմամբ կամ պահեստավորմամբ:

17.11 Բոլոր գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է բավարարեն սույն ուղեցույցով սահմանված ՊԱԳ սկզբունքները:

17.2. Առաքված ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի հետազննելիությունը

17.20 Գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է վարեն առաքված ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի շարժի ու տեղաբաշխման մատյան: Այդ մատյանում պետք է ընդգրկվեն հետևյալ տեղեկությունները եւ փաստաթղթերը.

արտադրող կազմակերպության անվանումը,

արտադրող կազմակերպության հասցեն,

գնման պատվերները,

ապրանքագրերը (փոխադրման փաստաթղթերը),

ընդունման/հանձնման ակտերը,

ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի անվանումը կամ նշանակությունը,

արտադրողի կողմից դրված սերիայի համարը,

փոխադրման եւ առաքման գրառումները,

բոլոր, այդ թվում նաև՝ արտադրողի կողմից տրված անալիզի արժանահավատ վկայագրերը,

պիտանիության ստուգման կամ պահպանման ժամկետը:

17.3. Որակի ապահովումը

17.30 Գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է մշակեն, գրավոր ձևակերպեն ու կիրառեն որակի ապահովման արդյունավետ համակարգ, ինչպես նախատեսված է սույն ուղեցույցի 2-րդ մասով:

17.4. ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի վերափաթեթավորում, վերապիտակավորում եւ պահպանում

17.40 ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի վերափաթեթավորումը, վերապիտակավորումը եւ պահպանումը պետք է իրականացվի սույն ուղեցույցով սահմանված ՊԱԳ սկզբունքների համաձայն՝ ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի մաքրությունը պահպանելու եւ դրանք իրար հետ խառնվելուց ու տարբերիչ նշանները կորցնելուց պաշտպանելու համար:

17.41 Վերափաթեթավորումը պետք է իրականացվի համապատասխան միջավայրում՝ նյութերի աղտոտումը եւ միմյանց հետ խառնվելը բացառելու համար:

17.5. Կայունություն

17.50 Այն դեպքերում, երբ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը վերափաթեթավորվում է, փոխադրվելով այլ տեսակի կոնտեյների մեջ, պետք է իրականացվի կայունության ուսումնասիրություն՝ ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի համար նախատեսված պահպանման ու պիտանիության ստուգման ժամկետները հաստատելու նպատակով:

17.6. Տեղեկատվության փոխանցումը

17.60 Գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է փոխանցեն ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի արտադրողից ստացված եւ այդ նյութերի որակին կամ դրանց նկատմամբ կիրառվող նորմերին վերաբերող ամբողջ տեղեկատվությունը սպառողին, եւ հակառակը՝ սպառողից ստացված տեղեկատվությունը փոխանցեն արտադրողին:

17.61 Սպառողին ԱԴԲ կամ միջանկյալ նյութ մատակարարող գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է տրամադրեն ԱԴԲ կամ միջանկյալ նյութ արտադրող կազմակերպության անվանումը եւ սերիայի համարը:

17.62 Գործակալը պետք է կարգավորող մարմինների պահանջով տեղեկություններ տրամադրի ԱԴԲ կամ միջանկյալ նյութ արտադրող կազմակերպության մասին: Արտադրող կազմակերպությունը կարող է պատասխանել կարգավորող մարմնի հարցմանն ուղղակիորեն կամ իր լիազոր գործակալի միջոցով՝ կախված նրա եւ իր գործակալի միջև առկա իրավահարաբերություններից: (Այս համատեքստում «լիազոր» նշանակում է արտադրող կազմակերպության կողմից լիազորված:)

17.63 Սույն ուղեցույցի 11.4 մասում ներկայացված պահանջները, կապված անալիզի վկայագրի հետ, պետք է բավարարվեն:

17.7. Բողոքների եւ առաքված ապրանքների հետկանչի հետ կապված գործողությունները

17.70 Գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները պետք է, սույն ուղեցույցի 15-րդ մասի համաձայն, վարեն իրենց «տեսադաշտում հայտնված» բողոքների եւ հետկանչի դեպքերի գրանցման մատյան:

17.71 Եթե դա մտնում է իրենց իրավասությունների մեջ, գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողները եւ վերապիտակավորողները քննարկում են ստացված բողոքները ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութն արտադրող կազմակերպության հետ, որպեսզի պարզեն՝ կա՞րողյոք բողոքին արձագանքելու կարիք՝

ներգրավելով տվյալ ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութն ստացած մյուս սպառողներին կամ (եւ) կարգավորող մարմիններին: Բողոքի կամ հետկանչի պատճառները պետք է բացահայտվեն եւ արձանագրվեն իրավասու սուբյեկտի կողմից:

17.72 Այն դեպքերում, երբ բողոքն ուղղված է ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութն արտադրողին, դրա վերաբերյալ գրառումներին կից գործակալների, միջնորդների, առևտրականների, առաքողների, վերափաթեթավորողների եւ վերապիտակավորողների կողմից վարվող բողոքների մատյանում պետք է ներկայացվեն արտադրող կազմակերպությունից ստացված պատասխանները (նշելով ամսաթվերն ու հակիրճ բովանդակությունը):

17.8. Հետկանչի հետ կապված գործողությունները

17.80 Հետկանչի հետ կապված գործողությունները պետք է իրականացվեն սույն ուղեցույցի 14.52 պարբերության համաձայն: Գործակալները, միջնորդները, առևտրականները, առաքողները, վերափաթեթավորողներն ու վերապիտակավորողները պետք է վարեն հետ կանչված ԱԴԲ-ների եւ միջանկյալ նյութերի վերաբերյալ տվյալների ու փաստաթղթերի գրանցման մատյան:

18. Բջջային կուլտուրաների մշակման կամ ֆերմենտացման միջոցով ԱԴԲ-ների արտադրության հետ կապված հատուկ ցուցումներ

18.1. Ընդհանուր պայմաններ

18.10 Այս մասը նախատեսված է բջջային կուլտուրաների մշակման կամ բնական ու ռեկոմբինացված օրգանիզմների օգտագործմամբ իրականացվող ֆերմենտացման միջոցով՝ ԱԴԲ-ների արտադրության հետ կապված այն հարցերին անդրադառնալու համար, որոնք բավարար չափով չեն պարզաբանվել նախորդ մասերում: Այն նախատեսված չէ որպես առանձին, ինքնաբավ մաս: Ընդհանուր առմամբ, սույն ուղեցույցի այլ մասերում արձարծված ՊԱԳ սկզբունքները կիրառելի են նաեւ այստեղ: Նկատենք, որ փոքր մոլեկուլների արտադրության հետ կապված «դասական» պրոցեսների ու ռեկոմբինացված ու բնական օրգանիզմների օգտագործմամբ սպիտակուցների եւ (կամ) պոլիպեպտիդների արտադրության հետ կապված պրոցեսների համար նախատեսված ֆերմենտացման սկզբունքները նույնն են,

չնայած այն բանին, որ հսկողության մակարդակը տարբեր է: Հնարավորության սահմաններում, այս մասում մենք կանդրադառնանք այդ տարբերություններին: Ընդհանուր առմամբ, սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների արտադրության համար օգտագործվող կենսատեխնոլոգիական պրոցեսներում հսկողության մակարդակն ավելի բարձր է, քան դասական ֆերմենտացման պրոցեսներում:

18.11 «Կենսատեխնոլոգիական պրոցես» տերմինը վերաբերում է ԱԴԲ-ների արտադրության նպատակով բջիջների կամ այլ օրգանիզմների օգտագործմանը: Վերջիններս կարող են բազմացվել գոյություն ունեցող կուլտուրաներից կամ ձեւափոխվել ռեկոմբինացված ԴՆԹ-ի, հիբրիդոմայի կամ այլ տեխնոլոգիաների կիրառմամբ: Կենսատեխնոլոգիական պրոցեսի արդյունքում արտադրված ԱԴԲ-ները սովորաբար պարունակում են ավելի բարձր մոլեկուլային զանգված ունեցող նյութեր, ինչպես օրինակ՝ սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդները, որոնց համար այս մասում առանձին ցուցումներ են ներկայացված: Ցածր մոլեկուլային զանգված ունեցող առանձին ԱԴԲ-ներ, ինչպես օրինակ՝ հակաբիոտիկները, ամինաթթուները, վիտամինները եւ ածխաջրերը, նույնպես կարող են պատրաստվել ռեկոմբինացված ԴՆԹ տեխնոլոգիայով: Այս տիպի ԱԴԲ-ների համար հսկողության մակարդակը նման է դասական ֆերմենտացման ճանապարհով արտադրված նյութերի հսկողության աստիճանին:

18.12 «Դասական ֆերմենտացում» տերմինը վերաբերում է այն պրոցեսներին, որոնցում ԱԴԲ-ներ արտադրելու համար օգտագործվում են բնական եւ (կամ) սովորական մեթոդներով (օր.՝ ճառագայթման կամ քիմիական մուտագենեզի միջոցով) փոփոխված միկրոօրգանիզմներ: «Դասական ֆերմենտացման» միջոցով արտադրված ԱԴԲ-ները, որպես կանոն, ունենում են փոքր մոլեկուլային զանգված, ինչպես հակաբիոտիկները, ամինաթթուները, վիտամինները եւ ածխաջրերը:

18.13 Բջջային կուլտուրաներից կամ ֆերմենտացման միջոցով ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի արտադրությունը ներառում է այնպիսի կենսաբանական պրոցեսներ, ինչպես բջիջների կուլտիվացումը կամ կենդանի օրգանիզմներից նյութերի լուծահանումը (էքստրակցիան) եւ գտումը: Նշենք, որ արտադրական պրոցեսը կարող է ունենալ նաեւ այլ փուլեր, ինչպես օրինակ՝ ֆիզիկաքիմիական փոփոխումը: Օգտագործվող հումքը (միջավայրը, բուֆերային բաղադրիչները) կարող է իր բնույթով նպաստել միկրոկենսաբանական աղտոտիչների բազմացմանը:

Կախված ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի սկզբնաղբյուրից, պատրաստման մեթոդից եւ

օգտագործման նպատակից՝ տեխնոլոգիական պրոցեսի առանձին փուլերում կարող է առաջանալ կենսաբեռնվածությունը, վիրուսային աղտոտումը եւ (կամ) էնդոտոքսինների կոնցենտրացիան վերահսկելու ու կարգավորելու անհրաժեշտություն:

18.14 Արտադրության բոլոր փուլերում պետք է սահմանվեն հսկողության բավարար միջոցներ՝ արտադրվող ԱԴԲ-ի եւ (կամ) միջանկյալ նյութի որակն ապահովելու համար: Չնայած սույն ուղեցույցն անդրադառնում է գործընթացին միայն սկսած բջիջների կուլտիվացման/ֆերմենտացման փուլից, պրոցեսի վերահսկողության պահանջները տարածվում են նաեւ ավելի վաղ փուլերի (օր.՝ բջիջների բանկի ձեւավորման) վրա: Սույն ուղեցույցն անդրադառնում է բջիջների կուլտիվացման/ֆերմենտացման փուլին՝ սկսած այն պահից, երբ կենսաբանական հումքով սրվակը վերցվում է բջիջների բանկից՝ արտադրության մեջ օգտագործվելու համար:

18.15 Շրջակա միջավայրի ախտահարումը կանխելու համար պետք է օգտագործվեն համապատասխան սարքավորումներ եւ շրջակա միջավայրի պաշտպանության միջոցներ: Շրջակա միջավայրի պաշտպանության նպատակով թույլատրելի չափանիշները եւ ստուգումների պարբերականությունը սահմանելիս պետք է հաշվի առնել տեխնոլոգիական պրոցեսի փուլն ու արտադրության պայմանները (բաց, փակ կամ մեկուսացված):

18.16 Ընդհանուր առմամբ, պրոցեսի վերահսկողության համակարգը պետք է հաշվի առնի.

բջիջների աշխատանքային բանկի շահագործման պայմանները (ըստ նպատակահարմարության),

կուլտուրայի ներարկման եւ զարգացման պրոցեսը,

ֆերմենտացման/բջիջների կուլտիվացման պրոցեսի կրիտիկական պարամետրերի հսկողության եւ կարգավորման անհրաժեշտությունը,

բջիջների աճի, կենսունակության (բջիջների կուլտիվացման պրոցեսների մեծամասնության համար) եւ վերարտադրողականության ցուցանիշների հսկողության անհրաժեշտությունը,

բջջահավաքի եւ գոման գործողությունները, որոնց արդյունքում ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը առանձնացվում են բջիջներից, մահացած բջիջների մնացորդներից եւ միջավայրի մնացորդներից: Այս գործողությունների ժամանակ պետք է հաշվի առնել գտված

նյութերն աղտոտումից, մասնավորապես՝ միկրոկենսաբանական բնույթի աղտոտումից, եւ որակի կորստից պաշտպանելու անհրաժեշտությունը:

արտադրության համապատասխան փուլերում կենսաբեռնվածության եւ, եթե անհրաժեշտ է, էնդոտոքսինների մակարդակի ստուգումը,

վիրուսային անվտանգության հետ կապված միջոցները, ինչպես դա ներկայացված է ICH Q5A ուղեցույցի մեջ (*«Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը», «Մարդու կամ կենդանիների բջիջներից ստացված կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի վիրուսային անվտանգության գնահատումը»*):

18.17 Եթե անհրաժեշտ է, միջավայրի բաղադրիչների, ընդունող բջիջների սպիտակուցների, պրոցեսի հետ կապված այլ մնացորդների, արտադրանքի հետ կապված մնացորդների եւ աղտոտիչների հեռացումը պետք է հաստատվի փաստերով:

18.2. Բջիջների բանկի պահպանումը եւ հաշվառումը

18.20 Միայն համապատասխան լիազորություններ ունեցող անձինք կարող են մուտք գործել բջիջների բանկ:

18.21 Բջիջների բանկը պետք է պահվի այնպիսի պայմաններում, որ հնարավոր լինի ապահովել բջիջների կենսունակությունը եւ բացառել աղտոտումը:

18.22 Բջիջների բանկից վերցվող սրվակները պետք է հաշվառվեն, իսկ պահպանման պայմանները՝ արձանագրվեն:

18.23 Անհրաժեշտության դեպքում, բջիջների բանկերը պետք է պարբերաբար ստուգվեն՝ դրանցում պահվող կուլտուրաների պիտանիությունը գնահատելու համար:

18.24 Բջիջների բանկերի հետ կապված հարցերի ավելի լիարժեք պարզաբանման համար տե՛ս ICH Q5D ուղեցույցը՝ *«Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը», «Մարդու կամ կենդանիների բջիջներից ստացված կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի վիրուսային անվտանգության գնահատումը»*:

18.3. Բջջային կուլտուրաների մշակում (ֆերմենտացում)

18.30 Այն դեպքերում, երբ պահանջվում է առանցքային բջիջների, սնուցող միջավայրի, բուֆերների եւ գազերի ներարկումն իրականացնել ասեպտիկ պայմաններում, կենսատեխնոլոգիական պրոցեսն իրականացվում է փակ կամ մեկուսացված համակարգերում: Այն դեպքերում, երբ բջիջների առաջին սրվակի կամ դրան հաջորդող սրվակների կամ հավելումների (սնուցող միջավայրի, բուֆերների) ներարկումն իրականացվում է բաց տարողություններում, պետք է միջոցներ ձեռնարկել՝ պրոցեսի ընթացքը հսկելու եւ աղտոտման վտանգն առավելագույնս նվազեցնելու համար:

18.31 Այն դեպքերում, երբ արտադրվող ԱԴԲ-ի որակն զգայուն է մանրէային աղտոտման նկատմամբ, բաց սրվակների կամ անոթների օգտագործմամբ գործողությունները պետք է իրականացվեն կենսամեկուսացված կաբինետում կամ այլ ապահով միջավայրում:

18.32 Բջջային կուլտուրաների հետ գործ ունեցող աշխատակիցները պետք է կրեն համապատասխան արտահագուստ եւ ձեռնարկեն նախազգուշական հատուկ միջոցներ:

18.33 Կենսատեխնոլոգիական պրոցեսի կրիտիկական պարամետրերը (ինչպես օրինակ՝ ջերմաստիճանը, pH-ը, խառնելու պարբերականությունը, գազերի ներարկումը, ճնշումը) պետք է վերահսկվեն՝ սահմանված չափանիշների հետ համապատասխանությունն ապահովելու համար: Բջիջների աճը, կենսունակությունը (բջջային կուլտուրաների մշակման պրոցեսների մեծամասնության համար) եւ, եթե անհրաժեշտ է՝ արտադրողականությունը պետք է նույնպես վերահսկվեն: Կրիտիկական պարամետրերը պրոցեսից պրոցես փոխվում են, եւ դասական ֆերմենտացման պարագայում առանձին պարամետրեր (օր.՝ կենսունակությունը) կարող են չվերահսկվել:

18.34 Բջջային կուլտուրաների մշակման համար օգտագործվող սարքավորումները պետք է օգտագործվելուց հետո մաքրվեն եւ ստերիլիզացվեն: Ելնելով նպատակահարմարությունից՝ ֆերմենտացման համար օգտագործվող սարքավորումները նույնպես պետք է մաքրվեն եւ ախտահանվեն կամ ստերիլիզացվեն:

18.35 Անհրաժեշտության դեպքում, ԱԴԲ-ի որակն ապահովելու համար սնուցող միջավայրը պետք է ստերիլիզացվի՝ նախքան օգտագործումը:

18.36 Կիրառվող մեթոդները պետք է թույլ տան հայտնաբերելու աղտոտումը եւ որոշելու

ձեռնարկվելիք միջոցները: Սա ենթադրում է, որ պետք է մեթոդներ լինեն՝ աղտոտման հետևանքները արտադրանքի վրա գնահատելու եւ սարքավորումն աղտոտիչներից մաքրելու եւ հետագա օգտագործման նախապատրաստելու համար: Եթե ֆերմենտացման ժամանակ հայտնաբերվում են օտար օրգանիզմներ, պետք է որոշել դրանց ինչ լինելը, ինչպես նաև գնահատել դրանց հնարավոր ազդեցությունը արտադրանքի որակի վրա (եթե կա դրա անհրաժեշտությունը): Այդ գնահատման արդյունքները պետք է հաշվի առնվեն՝ արտադրված նյութի օգտագործումը որոշելիս:

18.37 Անհրաժեշտ է վարել աղտոտման դեպքերի գրանցման մատյան:

18.38 Ունիվերսալ (տարբեր նյութեր արտադրելու համար օգտագործվող) սարքավորման համար կարող է պահանջվել լրացուցիչ ստուգում յուրաքանչյուր մաքրումից հետո՝ փոխադրոտումը բացառելու համար:

18.4. Բջջահավաք, մեկուսացում եւ գտում

18.40 Բջջահավաքի փուլը, որի ընթացքում հավաքվում են աճեցված բջիջները, բջջանյութը կամ բջիջների պայթյունից հետո մնացած ցիտոպլազման, պետք է իրականացվի այնպիսի սարքավորման միջոցով եւ այնպիսի արտադրամասերում, որոնց կառուցվածքը թույլ է տալիս նվազագույնի հասցնել աղտոտման վտանգը:

18.41 Բջջահավաքը եւ դրան հաջորդող գտումը, որի ընթացքում առանձնացվում կամ ապակտիվացվում են ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը արտադրած միկրոօրգանիզմները եւ դրանց մնացորդները (միելնոյն ժամանակ նվազագույնին հասցնելով քայքայումը, աղտոտումը եւ որակի կորուստը), պետք է նախագծվեն եւ իրականացվեն այնպես, որ արտադրանքը բավարար որակ ունենա:

18.42 Բոլոր սարքավորումները պետք է լավ մաքրվեն եւ, եթե անհրաժեշտ է՝ ախտահանվեն: Իրար հաջորդող մի քանի սերիաներ կարող են արտադրվել առանց սարքավորումները մաքրելու համար ընդմիջում տալու, եթե դրանից չի տուժում արտադրվող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի որակը:

18.43 Բաց համակարգերի օգտագործման դեպքում գտման փուլը պետք է իրականացվի շրջապատող միջավայրի այնպիսի պայմաններում, որոնք բարենպաստ են՝ արտադրանքի

որակը պահպանելու համար:

18.44 Տարբեր նյութեր արտադրող սարքավորման պարագայում կարող է նպատակահարմար լինել ստուգման լրացուցիչ միջոցների, ինչպես օրինակ՝ խրոմատոգրաֆիայի կամ լրացուցիչ անալիզների, կիրառումը:

18.5. Վիրուսների ոչնչացման (ապասկտիվացման փուլերը)

18.50 Այս թեմայի հետ կապված հարցերի ավելի լիարժեք պարզաբանման համար տե՛ս ICH Q5A ուղեցույցը՝ *«Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը», «Մարդու կամ կենդանիների բջիջներից ստացված կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի վիրուսային անվտանգության գնահատումը»:*

18.51 Վիրուսների ոչնչացման եւ վիրուսների ապասկտիվացման փուլերը չափազանց կարեւոր են մի շարք պրոցեսների համար եւ պետք է իրականացվեն վալիդացված պարամետրերի միջակայքում:

18.52 Պոտենցիալ վիրուսային աղտոտումից խուսափելու համար պետք է ձեռնարկվեն համապատասխան միջոցներ, որոնք ենթադրում են վիրուսների ոչնչացումը կամ ապասկտիվացումը՝ ինչպես պրոցեսի նախապատրաստական փուլում, այնպես էլ՝ պրոցեսի ընթացքում: Հետեւաբար, բաց եղանակով արտադրությունը պետք է իրականացվի այնպիսի արտադրամասերում, որոնք առանձնացված են այլ արտադրամասերից եւ ունեն մեկուսացված օդափոխության համակարգեր:

18.53 Որպես կանոն՝ նույն սարքավորումը չի օգտագործվում զտման տարբեր փուլերի իրականացման համար: Այդուհանդերձ, եթե նույն սարքավորման օգտագործումը տարբեր փուլերում անխուսափելի է, սարքավորումը հերթական օգտագործումից առաջ պետք է լավ մաքրվի եւ ախտահանվի : Նախորդ փուլերից, սարքավորումից կամ շրջապատից վիրուսների փոխանցման վտանգը կանխելու համար պետք է ձեռնարկվեն համապատասխան միջոցներ:

19. Կլինիկական փորձերում օգտագործվող ԱԴԲ-ները

19.1. Ընդհանուր պայմանները

19.10 Սույն ուղեցույցի նախորդ մասերում ներկայացված վերահսկման միջոցներից ոչ բոլորն են, որ կարող են օգտագործվել կլինիկական փորձերի համար նախատեսված նոր ԱԴԲ-ների արտադրության մեջ: Այս մասում ներկայացված են հատուկ ցուցումներ՝ այդ եզակի իրավիճակների համար:

19.11 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների արտադրության մեջ օգտագործվող վերահսկման միջոցները պետք է համատեղելի լինեն տվյալ ԱԴԲ-ի հիմքի վրա պատրաստվող դեղերի մշակման փուլի հետ: Պատրաստման եւ փորձարկման մեթոդները պետք է բավականաչափ ճկուն լինեն, որպեսզի հնարավոր լինի դրանք փոփոխել նորանոր տվյալների ստացմանը եւ դեղորայքի մշակմանը զուգընթաց՝ սկսած լաբորատոր փուլերից, վերջացրած կլինիկական փորձարկման փուլերով: Այն բանից հետո, երբ ԱԴԲ-ի մշակման գործընթացը հասնում է մի մակարդակի, երբ ԱԴԲ-ն արդեն օգտագործվում է կլինիկական փորձերի նպատակով պատրաստվող դեղորայքում, ԱԴԲ արտադրողը պետք է ապահովի, որ ԱԴԲ-ն արտադրվի այնպիսի պայմաններում, այնպիսի տեխնոլոգիայով եւ որակի հսկողության այնպիսի մեթոդների կիրառմամբ, որ հնարավոր լինի երաշխավորել դրա որակը:

19.2. Որակը

19.20 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների արտադրության նկատմամբ պետք է կիրառվեն ՊԱԳ համապատասխան սկզբունքները, իսկ արտադրված յուրաքանչյուր սերիա պետք է հաստատվի այդ սկզբունքներից բխող մեթոդաբանության հիման վրա:

19.21 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների յուրաքանչյուր սերիայի վալիդացման կամ խոտանման նպատակով պետք է ստեղծվեն (ստեղծվի) արտադրությունից անկախ որակի հսկողության միավորներ (միավոր):

19.22 Որոշ փորձարկման գործառույթներ, որոնք սովորաբար իրականացվում են որակի հսկողության միավորի(միավորների) կողմից, կարող են իրականացվել կազմակերպական այլ միավորների կողմից:

19.23 Որակի հսկողության համակարգը ներառում է հումքի, փաթեթավորման նյութերի, միջանկյալ նյութերի եւ ԱԴԲ-ների փորձարկման ենթահամակարգերը:

19.24 Արտադրական պրոցեսի եւ որակի հետ կապված խնդիրները պետք է վերլուծվեն եւ գնահատվեն:

19.25 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների պիտակավորման գործընթացը պետք է պատշաճ կերպով վերահսկվի: Պիտակի վրա պետք է պարտադիր նշվի, որ ԱԴԲ-ն նախատեսված է հետազոտական նպատակների համար:

19.3. Սարքավորումները եւ տեխնոլոգիական կառուցվածքները

19.30 Դեղորայքի մշակման ամբողջ ընթացքում, այդ թվում՝ կլինիկական փորձարկումների ժամանակ, երբ ԱԴԲ-ներն արտադրվում են լաբորատոր պայմաններում՝ փոքրամասշտաբ սարքավորումների միջոցով, պետք է գործի հստակ կարգ, ըստ որի բոլոր սարքավորումները պետք է ժամանակին չափաբերվեն, մաքրվեն եւ շահագործվեն պատշաճ վիճակում:

19.31 Տեխնոլոգիական կառուցվածքները պետք է շահագործվեն այնպես, որ նվազագույնի հասցվի նյութերի աղտոտման եւ փոխաղտոտման վտանգը:

19.4. Հումքի ստուգումը

19.40 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների արտադրության համար օգտագործվող հումքը պետք է ստուգվի՝ ենթարկվելով փորձարկման, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ մատակարարողը անալիզի վկայագիր է տրամադրում: : Այս դեպքում կարելի է բավարարվել նյութի ինքնության հաստատմամբ: Եթե հումքը դասվում է վտանգավոր նյութերի շարքին, կարելի է բավարարվել միայն մատակարարողի տրամադրած անալիզի վկայագրով:

19.41 Առանձին դեպքերում, լաբորատոր պայմաններում անալիտիկ մեթոդներով հումքը փորձարկելու փոխարեն, հումքի պիտանիությունը կարելի է որոշել արտադրության մեջ՝ հումքի փոքր քանակությունները փորձարկելով փոքրամասշտաբ ռեակցիաներում (կիրառական փորձարկում):

19.5. Արտադրությունը

19.50 Գլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների պատրաստումը պետք է արձանագրվի լաբորատոր մատյաններում, սերիաներին վերաբերող գրառումներում կամ տվյալների պահպանման այլ միջոցներում: Այդ փաստաթղթերը պետք է ներառեն տվյալներ՝ նյութերի օգտագործման, սարքավորումների շահագործման, տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքի եւ գիտական դիտարկումների մասին:

19.51 Փորձնական արտադրության ժամանակ պրոցեսի արդյունքները կարող են լինել ավելի փոփոխական եւ պակաս կանխատեսելի, քան կանոնավոր արտադրության ժամանակ: Այդ պատճառով կարիք չկա հետաքննելու ակնկալվող արդյունքներից շեղման բոլոր դեպքերը:

19.6. Վալիդացումը

19.60 Գլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների արտադրության պրոցեսի վալիդացումը, որպես կանոն, չի իրականացվում, քանի որ արտադրության տեխնոլոգիայի հաճախակի փոփոխության ու եզակի սերիաների փորձնական արտադրության պայմաններում վալիդացումը նպատակահարմար չէ: Պրոցեսի ընթացքի վերահսկողության, սարքավորման չափաբերման եւ վիճակի գնահատման գործառույթները միասին թույլ են տալիս փորձնական արտադրության փուլում ապահովել ԱԴԲ-ի որակը :

19.61 Առեւտրային հիմունքներով կանոնավոր արտադրության անցնելուց հետո վալիդացումը պետք է իրականացվի սույն ուղեցույցի 12-րդ մասի համաձայն, նույնիսկ այն դեպքերում, երբ պահանջարկի գնահատման նպատակով իրականացվում է փոքրամասշտաբ արտադրություն:

19.7. Փոփոխությունները

19.70 Փորձնական արտադրության փուլում հնարավոր են փոփոխություններ, քանի որ արտադրությանը զուգընթաց կուտակվում են նորանոր տվյալներ՝ նյութի եւ տեխնոլոգիայի բարելավման վերաբերյալ: Արտադրության տեխնոլոգիայում, սպեցիֆիկացիաներում կամ փորձարկման մեթոդներում կատարվող բոլոր փոփոխությունները պետք է արձանագրվեն:

19.8. Լաբորատոր հսկողությունը

19.80 Չնայած այն բանին, որ կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների սերիաների ստուգման համար օգտագործվող անալիտիկ մեթոդները կարող են չվալիդացվել, դրանք պետք է գիտականորեն հիմնավորված լինեն:

19.81 Պետք է կիրառվի բոլոր սերիաներից պահեստային նմուշներ պահելու պրակտիկան: Յուրաքանչյուր սերիայից որպես նմուշ պետք է պահվի բավարար քանակությամբ նյութ, այնպիսի ժամանակահատվածով, որը պահանջվում է փորձարկումների հաստատումից, դադարեցումից կամ ընդհատումից հետո:

19.82 Սույն ուղեցույցի 11.6 մասի դրույթները, որոնք վերաբերում են պահպանման եւ պիտանիության ստուգման ժամկետներին, տարածվում են կլինիկական փորձերի համար նախատեսված, գոյություն ունեցող ԱԴԲ-ների վրա: Նոր մշակված եւ կլինիկական փորձարկումների վաղ փուլում գտնվող ԱԴԲ-ների վրա 11.6 մասի դրույթները չեն տարածվում:

19.9. Փաստաթղթերը

19.90 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների մշակման եւ արտադրության ժամանակ ստացված բոլոր տվյալները պետք է գրի առնվեն ու հետագա օգտագործման համար մատչելի լինեն :

19.91 Կլինիկական փորձերի համար նախատեսված ԱԴԲ-ների ստուգման համար օգտագործվող անալիտիկ մեթոդների մշակման եւ կիրառման ընթացքը պետք է պատշաճորեն արձանագրվի:

19.92 Արտադրության եւ որակի հսկողության հետ կապված գրառումներն ու փաստաթղթերը պետք է արխիվացվեն: Գրառումներն ու փաստաթղթերը արխիվում պետք է պահվեն այնպիսի

Ժամանակահատվածով, որը պահանջվում է փորձարկումների հաստատումից, դադարեցումից կամ ընդհատումից հետո:

20. Օգտագործված հասկացությունները

Թույլատրելի չափանիշներ

Թվային արժեքներով, միջակայքներով եւ այլ միավորներով արտահայտված մեծություններ, որոնց հետ համեմատվում են փորձի արդյունքները:

Ակտիվ դեղագործական բաղադրիչ (ԱԴԲ) (կամ դեղանյութ)

Դեղորայքի արտադրության համար օգտագործվող այն նյութը կամ նյութերի խառնուրդը, որը պատրաստի դեղորայքի ակտիվ բաղադրիչն է: Այդ նյութերը նախատեսված են հիվանդության ախտորոշման, բուժման, մեղմացման կամ կանխարգելման նպատակով ուղղակի դեղաբանական ներգործություն ունենալու կամ օրգանիզմի կառուցվածքի եւ ֆունկցիաների վրա ազդելու համար:

Ակտիվ ելանյութ

«Ակտիվ ելանյութը» իրենից ներկայացնում է որեւէ հումք, միջանկյալ կամ ակտիվ նյութ, որն օգտագործվում է ԱԴԲ-ի արտադրության մեջ եւ որն արտադրվող ԱԴԲ-ի կառուցվածքում հանդես է գալիս որպես առանցքային բաղադրիչ: Ակտիվ ելանյութը կարող է առետրային գործարքի արդյունքում ձեռք բերվել մեկ կամ մի քանի մատակարարողներից, կամ էլ՝ արտադրվել սեփական ուժերով: Ակտիվ ելանյութերը սովորաբար ունենում են նորմատիվ փաստաթղթերով սահմանված քիմիական բաղադրություն եւ կառուցվածք:

Մերիա (կամ լոտ)

Տեխնոլոգիական պրոցեսի ընթացքում արտադրված եւ համասեռության որոշակի սահմաններում գտնվող նյութերի որոշակի քանակություն: Կանոնավոր արտադրության դեպքում սերիա է համարվում արտադրության ելքի նախապես որոշված չափը: Մերիա կարող է կոչվել կա՛մ արտադրված նյութի որոշակի քանակությունը կա՛մ որոշակի

Ժամանակահատվածում տրված արտադրանքը:

Մերիայի համար (կամ լոտի համար)

Թվերի, տառերի եւ (կամ) նշանների եզակի համադրություն, որը բնութագրում է սերիան (կամ սերիան) եւ որի հիման վրա կարելի է վերծանել սերիայի արտադրության եւ տեղաբաշխման պատմությունը:

Կենսաբեռնվածություն

Ակտիվ ելանյութում, ԱԴԲ-ում կամ միջանկյալ նյութում միկրոօրգանիզմների թույլատրելի քանակությունները՝ ըստ միկրոօրգանիզմների տեսակների (օր.՝ անցանկալի կամ ցանկալի): Կենսաբեռնվածությունը չի համարվում աղտոտվածություն, եթե թույլատրելի քանակությունները գերազանցված չեն:

Չափաբերում

Որեւէ գործիքի կամ սարքի՝ սահմանված միջակայքում գործելու հնարավորության հաստատում՝ այդ գործիքի կամ սարքի էլքային տվյալները չափելու եւ դրանք որոշակի ստանդարտների կամ էտալոնների հետ համեմատելու միջոցով:

Ավտոմատ համակարգեր

Որոշակի գործողություն կամ գործողություններ կատարելու համար նախագծված եւ պատրաստված միկրոպրոցեսորային սարքեր ու դրանք աշխատեցնող ծրագրեր:

Ավտոմատացված համակարգեր

Ավտոմատ համակարգի միջոցով կառավարվող տեխնոլոգիական պրոցես կամ արտադրական ֆունկցիա:

Աղտոտում

Արտադրության, նմուշառման, փաթեթավորման, վերափաթեթավորման, պահեստավորման կամ փոխադրման ժամանակ հումքի, միջանկյալ նյութերի կամ ԱԴԲ-ների մեջ քիմիական կամ միկրոկենսաբանական բնույթի անցանկալի խառնուրդների ներթափանցումը:

Պայմանագրային արտադրող

Պայմանագրային հիմունքներով մայր ընկերության անունից դեղագործական նյութեր արտադրող կազմակերպություն:

Կրիտիկական

Այս բառով նկարագրվում է տեխնոլոգիական պրոցեսի կամ փորձի այն փուլը, պայմանը կամ պարամետրը, որը պետք է գտնվի նախապես սահմանված միջակայքում, որպեսզի հնարավոր լինի ապահովել ԱԴԲ-ի համապատասխանությունը սպեցիֆիկացիաներին:

Խաչաձև աղտոտում կամ փոխաղտոտում

Նյութը կամ արտադրանքը մեկ այլ նյութով կամ արտադրանքով աղտոտելը:

Շեղում

Հաստատված կարգից կամ գոյություն ունեցող ստանդարտից շեղում:

Դեղեր

Սպառման համար ապրանքային տեսքով փաթեթավորված դեղաձև: (տե՛ս Q1A)

Դեղանյութ

Տե՛ս «ակտիվ դեղագործական բաղադրիչ»:

Պահպանման ժամկետ (կամ պիտանիության ժամկետ)

ԱՂԲ կոնտեյների կամ պիտակի վրա զետեղված ամսաթիվը, որը ցույց է տալիս, թե մինչև երբ կարող է ԱՂԲ-ն, սահմանված պայմաններում պահեստավորվելու դեպքում, պահպանել իր հատկությունները, եւ թե որ օրվանից հետո ԱՂԲ-ն այլևս չի կարելի օգտագործել:

Խառնուրդ

ԱՂԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի մեջ առկա ցանկացած խառնուրդ, որը նախատեսված չի եղել նյութի բաղադրության մեջ ընդգրկվելու համար :

Խառնուրդների առավելագույն չափաքանակներ

ԱՂԲ-ում առկա հայտնի եւ անհայտ խառնուրդների նկարագրություն:

Պրոցեսի ընթացքի հսկողություն

Արտադրական պրոցեսի ընթացքում կատարվող ստուգումներ, որոնց նպատակը պրոցեսի ընթացքին հետեւելն է եւ, եթե անհրաժեշտ է, պրոցեսը կարգավորելը՝ արտադրվող միջանկյալ նյութի կամ ԱՂԲ-ի համապատասխանությունը սպեցիֆիկացիաներին ապահովելու համար:

Միջանկյալ նյութ

ԱՂԲ-ի արտադրության միջանկյալ փուլերում արտադրված նյութ, որը, նախքան ԱՂԲ դառնալը

պետք է դեռ ենթարկվի մոլեկուլային կառուցվածքի փոփոխության կամ զտման: Միջանկյալ նյութերի մեկուսացումը պարտադիր չէ: (Օսնոթագրություն. Մույն ուղեցույցն անդրադառնում է միայն այն միջանկյալ նյութերին, որոնք արտադրվում են արտադրական պրոցեսի այն պահից հետո, որը արտադրողի կողմից որակվում է որպես ԱԴԲ-ի արտադրության սկիզբ:)

Մերիա

Տե՛ս «սերիայի» սահմանումը:

Մերիայի համար

Տե՛ս «սերիայի համար» սահմանումը:

Արտադրություն

Այս ուղեցույցներում «արտադրությունը» ներառում է բոլոր այն գործողությունները եւ դրանց հետ կապված վերահսկողական գործառույթները, որոնք կապված են հումքի ձեռքբերման, ակտիվ նյութերի արտադրության, փաթեթավորման, պիտակավորման, վերապիտակավորման, որակի հսկողության, թողարկման, պահեստավորման եւ առաքման հետ:

Նյութ

Լայն իմաստ ունեցող բառ, որն իր մեջ ներառում է հումքը (ելանյութերը, ռեագենտները, լուծիչները), աջակցող նյութերը, միջանկյալ նյութերը, ԱԴԲ-ները եւ փաթեթավորման ու պիտակավորման նյութերը:

Հագեցած լուծույթ

Այն լուծույթը, որը մնում է բյուրեղացման կամ մեկուսացման պրոցեսներից հետո: Հագեցած

լուծույթի մեջ կարող են պարունակվել ռեակցիայի մեջ չմտած նյութեր, միջանկյալ նյութեր, ԱԴԲ-ներ եւ (կամ) խառնուրդներ: Այն կարող է օգտագործվել հետագա մշակման համար:

Փաթեթանյութեր

Ցանկացած նյութ, որը նախատեսված է ԱԴԲ-ն կամ միջանկյալ նյութը պահեստավորման կամ փոխադրման ժամանակ պաշտպանելու համար:

Գրավոր կարգ

Գրավոր փաստաթուղթ, որով ներկայացվում է միջանկյալ նյութի կամ ԱԴԲ-ի արտադրության համար ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն իրականացվող աշխատանքների ու ձեռնարկվող նախագրուշական եւ այլ միջոցների նկարագրությունը:

Աջակցող նյութեր

Այն նյութերը, բացառությամբ լուծիչների, որոնք անմիջականորեն չեն մասնակցում քիմիական կամ կենսաբանական ռեակցիային, սակայն նպաստում են դրա ընթացքին (օր.՝ ֆիլտրի լցանյութ, ակտիվացված ածուխ եւ այլն):

Պրոցեսի հսկողություն

Տե՛ս «պրոցեսի ընթացքի հսկողության» սահմանումը:

Արտադրական պրոցես

Բոլոր այն գործողությունները, որոնք կապված են ԱԴԲ-ի արտադրության հետ՝ սկսած հումքի ձեռքբերումից, մինչեւ տեխնոլոգիական պրոցեսի ամփոփումն ու պատրաստի արտադրանքի փաթեթավորումը:

Վիճակի գնահատում

Գործողությունների համալիր, որի արդյունքում տրվում է փաստաթուղթ առ այն, որ սարքավորումները եւ օժանդակ համակարգերը գտնվում են բավարար վիճակում, այն է՝ սարքին են, տեղակայված են եւ շահագործվում են ինչպես որ հարկն է եւ ապահովում են ակնկալվող ելքերը: Վիճակի գնահատումը մտնում է վալիդացման գործընթացի մեջ, սակայն վիճակի գնահատման առանձին գործողություններ չեն կարող որակվել որպես վալիդացում:

Որակի պահպանում (ՈՊ)

ԱԴԲ-ների համապատասխանությունը՝ սահմանված որակի չափանիշներին եւ որակի հսկողության համակարգերի անխափան աշխատանքն ապահովելու համար իրականացվող գործողությունների համալիրը:

Որակի հսկողություն (ՈՀ)

Արտադրանքի ստուգում կամ փորձարկում՝ սպեցիֆիկացիաների հետ դրա համապատասխանությունն ստուգելու համար:

Որակի հսկողության միավոր(միավորներ)

Արտադրությունից անկախ կազմակերպական միավոր, որն իրականացնում է ինչպես որակի պահպանման, այնպես էլ՝ որակի հսկողության գործառույթները: Ելնելով կազմակերպության չափից եւ կառուցվածքից, դրանք կարող են լինել առանձին ՈՀ եւ ՈՊ միավորներ, միասնական ՈՀՊ ստորաբաժանում կամ պարզապես ՈՀ-ի եւ ՈՊ-ի համար պատասխանատու անձ:

Կարանտին

Հատուկ կարգավիճակ, որում գտնվում են նյութերը, երբ դրանք որոշ ժամանակով ֆիզիկապես մեկուսացվում են՝ մինչեւ դրանց վերաբերյալ դրական կամ բացասական որոշում կայացնելը:

Հումք

Լայն իմաստ ունեցող բառ, որն իր մեջ ներառում է ԱԴԲ-ների կամ միջանկյալ նյութերի արտադրության համար օգտագործվող ելանյութերը, ռեագենտները եւ լուծիչները:

Էտալոնային նմուշ

Նյութ, որի մաքրությունը եւ ինքնությունը հաստատվել են բազմաթիվ անալիտիկ փորձերի արդյունքում: Էտալոնային նմուշը կարող է. 1) ձեռք բերվել պաշտոնապես ճանաչված աղբյուրից, (2) պատրաստվել մեկուսացված սինթեզի արդյունքում, (3) ստացվել մաքրության բարձր աստիճան ունեցող ելանյութից կամ (4) պատրաստվել առկա հումքի հետագա զտման արդյունքում:

Էտալոնային նմուշի կրկնօրինակ

Անհրաժեշտ որակ եւ մաքրություն ունեցող նյութ, որն իր հատկություններով մոտ է էտալոնային նմուշին եւ որն օգտագործվում է որպես էտալոնային նմուշ՝ ընթացիկ լաբորատոր անալիզների ժամանակ:

Վերամշակում

Արտադրված, սակայն գոյություն ունեցող ստանդարտներին կամ սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի կրկնակի ներմուծումը արտադրական ցիկլի կամ դրա որեւէ փուլի մեջ՝ այն բյուրեղացնելու կամ այլ քիմիական ու ֆիզիկական ազդեցությունների (օր.՝ թորման, զտման, խրոմատոգրաֆիայի, մանրացման) ենթարկելու ճանապարհով վերամշակելու նպատակով, ընդհանուր առմամբ համարվում է թույլատրելի: Տեխնոլոգիական պրոցեսի որեւէ փուլի շարունակումն այն բանից հետո, երբ պրոցեսի ընթացքում կատարվող վերահսկման գործընթացը ցույց է տալիս, որ փուլն անավարտ է մնացել, համարվում է նորմալ արտադրական պրոցեսի մաս:

Պիտանիության ստուգման ժամկետ

Այն ժամկետը, որից հետո նյութը կրկին ենթարկվում է փորձարկման՝ պիտանիության ստուգման նպատակով:

Լրամշակում

Մտանդարտներին կամ սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող ԱԴԲ-ի կամ միջանկյալ նյութի որակը պահանջվող մակարդակին հասցնելու նպատակով դրա լրացուցիչ մշակումն այնպիսի միջոցներով, որոնք չեն մտնում սովորական տեխնոլոգիական պրոցեսի մեջ (օր.՝ այլ լուծիչի օգտագործմամբ կրկնակի բյուրեղացման ճանապարհով):

Ստորագրված

Տե՛ս «ստորագրություն» հասկացության սահմանումը:

Ստորագրություն

Փաստաթղթի վրա պատկերվող նշան կամ նշանների խումբ, որոնք ցույց են տալիս այն անձի ինքնությունը, որը պատասխանատու էր տվյալ գործողությունը կատարելու համար: «Ստորագրություն» են համարվում՝ տվյալ անձի ձեռքով գրված անվան սկզբնատառերը, լիարժեք ստորագրությունը, անձնական կնիքը, ինչպես նաև հաստատված եւ ապահով էլեկտրոնային ստորագրությունը:

Լուծիչ

Անօրգանական կամ օրգանական ծագում ունեցող հեղուկ, որը ԱԴԲ-ների ու միջանկյալ նյութերի արտադրության մեջ օգտագործվում է որպես «փոխադրամիջոց»՝ լուծույթների եւ կախույթների պատրաստման համար:

Մպեցիֆիկացիաներ

Թվային արժեքներով, միջակայքներով կամ այլ կերպ արտահայտված չափանիշների համակարգ, որոնք ցույց են տալիս համապատասխան անալիտիկ մեթոդներով իրականացվող որոշակի փորձերի արդյունքների ընդունելի կամ ոչ ընդունելի լինելը: Այդ չափանիշների հետ համապատասխանությունը ցույց է տալիս տվյալ նյութի պիտանիությունը՝ նպատակային օգտագործման համար: «Համապատասխանություն սպեցիֆիկացիաներին» արտահայտությունը ցույց է տալիս, որ նյութը, համապատասխան անալիտիկ մեթոդներով փորձարկվելուց հետո, բավարարել է թվարկված չափանիշները:

Վալիդացում

Նախապես հաստատված գրավոր կարգով իրականացվող եւ արձանագրվող գործողությունների համալիր, որը թույլ է տալիս երաշխավորել, որ տվյալ պրոցեսը, մեթոդը կամ համակարգը գործում են անխափան եւ տալիս են ցանկալի արդյունքներ:

Վալիդացման կարգ

Նախապես հաստատված գրավոր պլան, որը նկարագրում է, թե ինչպես պետք է իրականացվի վալիդացման գործընթացը եւ սահմանում է թույլատրելի չափանիշները: Օրինակ՝ արտադրական պրոցեսի վալիդացման կարգով պետք է սահմանվեն՝ արտադրական սարքավորումները, տեխնոլոգիական պրոցեսների կրիտիկական պարամետրերը կամ միջակայքները, արտադրանքի բնութագիրը, նմուշառման կարգը, ստուգման ենթակա տվյալները, վալիդացման ցիկլերի թիվը եւ փորձերի արդյունքները գնահատելու համար օգտագործվող թույլատրելի չափանիշները:

Ակնկալվող արդյունքներ

Փորձնական արտադրության, լաբորատոր փորձերի կամ կանոնավոր արտադրության տվյալների հիման վրա արտադրության որոշակի փուլերում ակնկալվող արդյունքները՝ արտահայտված արտադրված նյութի փաստացի քանակով կամ տեսական ելքերի հետ

տոկոսային հարաբերությամբ:

Տեսական ելքեր

Նյութի այն քանակությունը, որ տեսականորեն կարտադրվեր արտադրական պրոցեսի տվյալ փուլում, եթե չլինեին տեխնոլոգիական կորուստները կամ խափանումները: