

Додаток 14

до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів
вимогам належної виробничої практики
(пункт 1.4.2-розділу III)

Перелік типових порушень вимог GMP, які виявляються під час інспектування, та їх класифікація, виходячи із оцінки ризиків для пацієнта

Цей Перелік не охоплює всі можливі порушення, які виявляються під час інспектування, але може бути основою для присвоєння класифікації порушень, виходячи із оцінки ризиків для пацієнтів. Класифікація деяких порушень, які в цьому Переліку зазначені як суттєві, може бути підвищена до критичних при виробництві лікарських засобів високого або середнього рівня ризику. Такі порушення позначені в цьому Переліку знаком (*). Підвищення інспектором класифікації виявленого порушення до критичного має бути обґрунтованим.

Розділ НВП	Критичні	Суттєві	Несуттєві
Персонал	Уповноважена особа на підприємстві з виробництвом лікарських засобів з критичним або високим рівнем ризику не відповідає встановленим законодавством вимогам до відповідної освіти і досвіду роботи.	Уповноважена особа на підприємстві з виробництвом лікарських засобів з низьким рівнем ризику або на підприємстві, яке здійснює виключно пакування/маркування лікарських засобів або виключно контроль якості лікарських засобів, не відповідає встановленим законодавством вимогам до відповідної освіти і досвіду роботи. Передача обов'язків Уповноваженої особи особі, яка не відповідає встановленим законодавством вимогам до відповідної освіти і досвіду роботи. Недостатньо кваліфікований персонал контролю якості та виробництва, що призводить до високої вірогідності помилки. Недостатнє навчання персоналу, залученого до виробництва та контролю якості, що призводить до порушень вимог GMP.	Неналежні протоколи про проведення навчання. Неповна програма навчання в письмовому вигляді.
Приміщення	Відсутня система підготовки (очистки) повітря від аерозольних часток, які можуть утворитися під час виробництва або пакування. Загальна несправність вентиляційної системи з доведеною під	Несправність вентиляційної системи, що може стати причиною можливої обмеженої або поодинокі переохолодженості контамінації. Не проводиться технічне обслуговування/періодична перевірка систем нагрівання, вентиляції та кондиціонування	Персонал користується дверима, які ведуть безпосередньо назовні з виробничих приміщень чи приміщень для пакування. Незахищені/не обладнані вловлювачами трапи в підлозі.

	час інспектування перехресною контамінацією. Неналежне відокремлення виробничих зон або зон для контролю якості від інших виробничих зон, де виготовляється продукція з високим рівнем ризику. Встановлення під час інспектування наявності накопичення залишків/сторонніх речовин, що свідчить про неналежне очищення приміщення.	повітря (HVAC), така, наприклад, як заміна повітряного фільтра, моніторинг перепадів тиску. (*) Допоміжні системи забезпечення процесу виробництва (пара, стиснене повітря, азот, збір пилу тощо) не кваліфіковані. Система нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC) та система підготовки та розподілу води очищеної не кваліфіковані. (*) Не контролюються та не перевіряються температура і вологість у приміщеннях, де це необхідно (наприклад, умови зберігання не відповідають вимогам, зазначеним на маркуванні). Пошкодження (отвори, тріщини або фарба, що лущиться) стін/стель безпосередньо поруч або над виробничими зонами або обладнанням, де знаходиться відкритий продукт. (*) Важкодоступні для чищення поверхні внаслідок розташування трубопроводів, затискачів, отворів, які знаходяться безпосередньо над продукцією або виробничим обладнанням. (*) Покриття поверхонь (підлоги, стін та стелі) матеріалами, що унеможливають проведення ефективної очистки. Негерметична пориста поверхня у виробничих зонах з наявними фактами забруднення (цвіль, порошкоподібні залишки тощо). (*) Обмежений виробничий простір, що може призвести до переплутання продукції. (*) Неуповноважений на це персонал має доступ до зони фізичного та електронного карантину; зона фізичного карантину погано позначена та/або позначень не дотримуються. (*) Відсутня відокремлена зона/недостатні	Неідентифіковані матеріальні лінії для рідин та газів. Пошкоджені поверхні (стіни, стеля, підлога), які безпосередньо не контактують чи не знаходяться над відкритим продуктом. У виробничих зонах здійснюється невиробнича діяльність. Приміщення для відпочинку, гардеробні, санвузли та засоби для миття в неналежному стані. Неповна письмова процедура санітарної обробки приміщень чи неповне її впровадження.
--	---	---	---

		засоби для попередження контамінації або перехресної контамінації під час відбору проб сировини. Відсутня письмова програма санітарної обробки, але приміщення знаходяться в прийнятному стані чистоти. Відсутні СОП для мікробіологічного контролю/контролю навколишнього середовища; немає встановлених меж, що вимагають вживання заходів для виробничих зон, в яких виготовляють нестерильні лікарські засоби. Неналежні письмові вимоги щодо стану здоров'я та/або програми забезпечення особистої гігієни. Не дотримуються взагалі або не в повній мірі дотримуються вимоги щодо стану здоров'я та/або програми забезпечення особистої гігієни. Неналежна класифікація приміщень для операцій обробки/наповнення. (*) Асептичні виробничі блоки приміщень з від'ємним тиском у порівнянні з чистими зонами C-D класів. Чисті зони C-D класів під від'ємним тиском у порівнянні з некласифікованими зонами. (*) Неналежні процедури доступу у чисті та асептичні зони.	
Обладнання	Обладнання, яке використовується для складних виробничих операцій при виробництві лікарських засобів, не кваліфіковано; наявна несправність або відсутність належного контролю. Встановлення під час інспектування наявності поширеного накопичення залишків/сторонніх речовин, що свідчить про неналежне очищення обладнання.	Обладнання експлуатується не в межах своїх специфікацій. (*) Обладнання, яке використовується під час критичних етапів виробництва, пакування/маркування і випробування, в тому числі й комп'ютеризовані системи, не кваліфіковане. (*) Процедури очищення виробничого обладнання не валідовані (включаючи супутні аналітичні методи). (*) Ємності для виробництва рідких засобів та	Недостатня відстань між обладнанням та стінами, що заважає проводити належне очищення. Основа нерухомого обладнання недостатньо ущільнена в місцях контакту. Використання тимчасових засобів чи пристроїв для ремонту. Несправне обладнання або таке, яким не користуються, не переміщено з виробничих зон або неналежним

		мазей обладнані арматурою (вентилі, клапана, насоси, тощо), що не дозволяє проводити її ефективне очищення Обладнання під час зберігання не захищене від забруднення. (*) Неналежне виробниче обладнання: поверхні пористі та не піддаються очищенню / матеріал поверхонь обладнання виділяє частинки речовин. (*) Встановлення під час інспектування контамінації продукції сторонніми матеріалами, наприклад, мастилом, іржею та частинками від обладнання. (*) Ємності, лотки і подібне виробниче обладнання не мають кришок. Не вживається достатньо запобіжних заходів, коли в обладнанні, такому як сушарка або автоклав, знаходиться більше ніж один продукт (існує можливість перехресної контамінації або переплутування). (*) Місце розташування обладнання не запобігає перехресній контамінації або можливому переплутуванню внаслідок робіт, що виконуються в спільній зоні. (*) Не проводиться технічне обслуговування системи води очищеної, система не експлуатується так, щоб забезпечувати виробництво водою відповідної якості. (*) Протікання ущільнень з потенційним впливом на якість продукту. (*) Відсутні програми калібрування для автоматичного, механічного, електронного або вимірювального обладнання/не ведуться відповідні записи. Відсутні програми профілактичного обслуговування основного обладнання/ не ведуться відповідні записи. Відсутні журнали використання обладнання.	чином марковане. Допоміжне обладнання, що використовується для виготовлення некритичної продукції, не кваліфіковане. Неповна письмова процедура санітизації. Неповне впровадження письмової процедури санітизації.
--	--	--	--

		Відсутня письмова програма санітарної обробки, але обладнання знаходяться в прийнятному стані чистоти. Відсутні СОП для мікробіологічного контролю обладнання; немає встановлених меж, що вимагають вживання заходів. Процедури очищення виробничого обладнання не валідовані (включаючи супутні аналітичні методи). (*) Неналежне технічне обслуговування систем води очищеної та води для ін'єкцій. Незадовільна повторна валідація систем води очищеної та води для ін'єкцій після ремонту, модернізації, трендів до виходу за межі специфікацій. Вода очищена не використовується як живильна основа для системи води для ін'єкцій та генератора чистої пари.	
Документація	Факт фальсифікації або викривлення даних в протоколі.	Відсутня або неповна основна виробнича документація. Документація від постачальників не отримується вчасно. Відсутні або неповні звіти з дистрибуції. Відсутнє або недостатнє протоколювання скарг щодо якості лікарських засобів. СОП для операцій, які можуть вплинути на якість продукції, наприклад, транспортування, зберігання тощо, не погоджені підрозділом з контролю якості / не запроваджені. Відсутня СОП для умов транспортування та зберігання. Затвердження брокерів та оптових продавців без належної документації. В наявності скорочений план випробувань без належної перевірки постачальників. Затвердження постачальників проводиться	Неповні плани та специфікації для виробничих споруд. Невідповідний строк зберігання документальних матеріалів та протоколів. Відсутні організаційні діаграми. Неповні протоколи стосовно програм санітарної обробки.

		без належного документування. Основна виробнича документація не відповідає матеріалам реєстраційного досьє. (*) Відсутня або незадовільна програма подальшого вивчення стабільності.	
Виробництво	Відсутня виробнича рецептура або технологічна інструкція. Виробнича рецептура або документація (протоколи серії, інструкція з пакування тощо) на виробництво серії показує серйозні відхилення чи суттєві похибки в розрахунках. Встановлення під час інспектування фальсифікації або викривлення послідовності стадій виробництва та пакування у порівнянні із затвердженими.	Виробнича рецептура підготовлена/перевірена некваліфікованими працівниками. Відсутність або незавершеність валідаційних випробувань/звітів для критичних виробничих процесів (немає оцінювання/затвердження). (*) Не затверджені/не задокументовані основні зміни у порівнянні з основною виробничою документацією. (*) Відхилення від інструкцій під час виробництва не задокументоване та не схвалене службою якості. Не досліджена розбіжність у виході продукції та не здійснено співставлення кількості продукції після виробництва. Очищення виробничої лінії між виробництвом різних лікарських засобів не описується в СОП та не задокументоване. Відсутні регулярні перевірки вимірювальних пристроїв, відсутні відповідні записи. Відсутня належна ідентифікація виробничих приміщень та продукції у виробничому процесі, що призводить до високої вірогідності переплутування. Неналежне маркування/зберігання відбракованих матеріалів та продуктів, що може призвести до переплутування. Після отримання нерозфасовані лікарські засоби та лікарські засоби в процесі	Неповні стандартні операційні процедури щодо поводження з матеріалами та продукцією. Доступ до виробничих зон дозволений не тільки для персоналу, який має на це відповідні повноваження. Неповні письмові інструкції з пакування. Неналежна процедура відкликання. Неповний/неточний щорічний огляд якості продукції.

		виробництва, сировина і пакувальні матеріали не зберігаються в карантині до отримання дозволу підрозділу з контролю якості до їх використання. Неналежним чином контролюється маркування. (*) Виробничий персонал працює з нерозфасованими лікарськими засобами та лікарськими засобами в процесі виробництва, сировиною та упаковкою, попередньо не схваленими службою контролю якості. (*) Неналежне/неточне маркування нерозфасованих лікарських засобів / лікарських засобів в процесі виробництва, сировини та пакувальних матеріалів. Розподіл вихідної сировини не проводиться відповідними особами згідно із СОП. Основна рецептура помилкова або призводить до похибок в процесі виробництва Зміни об'єму серії не складені/не дозволені кваліфікованим персоналом. Неточна/неповна інформація у документах виробництва/пакування серії. Об'єднання серій хоч і документується, але здійснено без схвалення служби контролю якості/не описано в СОП. Відсутні письмові інструкції з пакування. Відхилення під час процесу пакування не досліджуються кваліфікованим персоналом. Недостатній контроль кодованого та некованого пакувального матеріалу (включаючи зберігання, розподіл, друк, утилізацію). Недостатній контроль вихідних матеріалів та сировини. Неправильне поводження із застарілим/зайвим пакувальним матеріалом. Відсутня або неналежна програма самоінспекцій/програма не охоплює усі	
--	--	--	--

		застосовні розділи Належної виробничої практики / протоколи самоінспекцій неповні або не ведуться. Відсутня процедура відкликання продукції пов'язана з практикою дистрибуції, що унеможливорює проведення належного відкликання (відсутні або не ведуться протоколи дистрибуції продукції). Неправильні процедури карантину та утилізації, що дозволяють повернення відкликаної/відбракованої продукції в продаж. Не валідовані проміжки часу між очисткою, стерилізацією та використанням компонентів, ємностей та обладнання. Перед стерилізацією не враховується біологічне навантаження. Не валідовані проміжки часу між початком виробництва та стерилізацією або фільтрацією. Неналежна програма виконання тесту наповнення поживними середовищами. Невідповідне навколишнє середовище / неналежні контролю обтиснення ковпачків після асептичного наповнення. Неналежний контроль часток та дефектів. (*) Гази, які використовуються для продувки розчинів чи захисного шару, не проходять через стерилізуючий фільтр. (*) Неналежна перевірка цілісності стерилізаційних та дихальних фільтрів. (*)	
Контроль якості	На виробничій дільниці відсутня Уповноважена особа. Підрозділ з контролю якості не є відокремленим та незалежним підрозділом, який наділений правом приймати рішення, встановлені факти	Неналежні виробничі приміщення для контролю якості, невідповідні персонал та випробувальне обладнання. Відсутність права доступу до зон контролю якості. (*) Відсутні затверджені та доступні стандартні	Між контрактною лабораторією та підприємством, що виробляє лікарські засоби, відсутня угода про проведення випробувань. У встановлені строки не проводяться розслідування випадків

	того, що рішення служби контролю якості часто ігноруються виробничим відділом або адміністрацією. Факт фальсифікації або викривлення результатів аналітичних випробувань. Відсутній сертифікат аналізу постачальника/виробника активних фармацевтичних інгредієнтів (далі - АФІ) та не проведений контроль цієї вихідної АФІ виробником готового лікарського засобу. Відсутні докази того, що продукція випробовувалась виробником. Факт фальсифікації або викривлення результатів випробувань / подробиці сертифіката аналізу. Відсутні дані для визначення терміну придатності продукції. Факт фальсифікації або викривлення даних про стабільність / подробиці сертифіката аналізу. Відсутня або неналежна валідація критичних циклів стерилізації. Система отримання, зберігання та розподілу води для ін'єкцій не валідована, встановлені факти наявності проблем, таких як мікробне число / число ендотоксинів, що не відповідає специфікаціям. Не проводиться тест наповнення поживними середовищами, щоб довести валідацію процесів асептичного наповнення. Відсутній контроль умов навколишнього середовища/не проводиться мікробіологічний	операційні процедури щодо відбору проб, контролю та випробування матеріалів. Продукція відпускається для продажу без схвалення службою контролю якості. (*) Служба контролю якості допускає до продажу продукцію без належної перевірки виробничої документації та документації з пакування. Основна виробнича документація не відповідає матеріалам реєстраційного досьє. (*) Результати випробувань поза межами специфікацій; відхилення та гранична відповідність належним чином не досліджені та не задокументовані відповідно до СОП. (*) Сировина/пакувальний матеріал використовується у виробництві без попереднього дозволу підрозділу з контролю якості. Повторна обробка або переробка продукції проводилась без попереднього дозволу служби контролю якості. (*) Відсутня або неналежна система роботи зі скаргами та рекламаціями. Повернені лікарські засоби знову надходять у продаж без оцінювання та/або дозволу служби контролю якості. Неналежні докази того, що умови зберігання та транспортування є відповідними. Відсутня або незадовільна система контролю управління змінами. У випробувальних лабораторіях (власні лабораторії чи лабораторії за контрактом) наявні системи та засоби контролю для відповідної кваліфікації, експлуатації, калібрування та технічного обслуговування обладнання, а також стандартні зразки, розчини та протоколи випробувань, що зберігаються, не гарантують, що отримані результати й висновки є точними,	невідповідності. Серії сировини, що знаходяться в процесі підтверджуючих випробувань, використовуються у виробництві без схвалення їх службою контролю якості. Неповна валідація методів аналізу. Неналежні процедури транспортування та зберігання. Неналежні умови та/або запобіжні заходи для того, щоб запобігти контамінації пакувального матеріалу під час відбору проб. Неналежний трансфер до лабораторії методик випробування. Звіт про валідацію методів не конкретизує версію аналітичного методу, що використовується під час валідації. Відсутні зразки вихідних матеріалів. Недостатня кількість зразків готових лікарських засобів або АФІ, незадовільні умови їх зберігання. Перевірка стабільності не проводиться в строки, вказані в письмовій програмі. Перевірка даних про стабільність не проводиться вчасно. Пара для стерилізації не перевіряється для забезпечення прийнятної якості. Недостатній контроль максимальної кількості персоналу, який присутній в чистих та асептичних зонах.
--	---	--	--

	контроль чистих зон під час наповнення для продукції з асептичним наповненням. Продовжується асептичне наповнення навіть після отримання незадовільних результатів випробувань, що моделюють процес наповнення поживними середовищами. Серії, результати первинного тестування стерильності яких були незадовільні, допущені до реалізації на основі другого тестування без належного розслідування. Незадовільні умови навколишнього середовища для проведення асептичних операцій. Не проводиться перевірка герметичності ампул.	правильними і надійними. (*) Продукція випробовується на закордонній ділянці або ділянці за контрактом, яка не має ліцензії на відповідну діяльність. (*) Випробування на стерильність не проводяться в умовах класу А в оточенні класу В чи в ізоляторі класу А в приміщенні з обмеженим доступом для не залученого персоналу. В наявності скорочений обсяг контролю вихідної сировини без належної перевірки постачальників. Вода, яка застосовується в рецептурі, неналежної якості. Недостатнє випробування вихідної сировини. Неповні специфікації; специфікації не затверджені службою контролю якості. Методи аналізу не валідовані. Використання сировини після спливу терміну повторного тестування без проведеного належного повторного тестування. Використання сировини після закінчення терміну придатності. Декілька серій тієї самої сировини на складі від одного постачання не вважаються такими, що підлягають окремому відбору проб, випробуванню та дозволу на використання. Випробування пакувального матеріалу не проводились взагалі або проводились неналежним чином. (*) Виробник, що здійснює пакування/маркування, не проводить тест на ідентичність після отримання матеріалів на підприємство. Встановлення факту, що у продаж надійшла продукція, яка не відповідає встановленим вимогам. (*)	
--	---	---	--

		Неповне випробування. (*) Валідація методів аналізу не проводилася взагалі або проводилася неналежним чином. (*) Не зберігаються архівні зразки готових лікарських засобів. Ненадання архівних зразків за умови забезпечення альтернативними зразками. Неналежна кількість серій для визначення терміну придатності. Неналежні дані для визначення терміну придатності. Не вживаються заходи, коли дані свідчать про те, що продукція не відповідає своїй специфікації до закінчення терміну придатності. (*) Не проводяться дослідження стабільності, пов'язані зі змінами на виробництві (в рецептурі) або змінами пакувального матеріалу. Не беруться до уваги «найгірші випадки» (наприклад, повторно оброблені/перероблені серії). Незадовільні умови зберігання зразків для вивчення стабільності. Відібрано недостатню кількість зразків для моніторингу умов навколишнього середовища / неналежні методи відбору проб. (*) Неналежний контроль навколишнього середовища / неналежний моніторинг життєздатних мікроорганізмів під час операції наповнення продукції в асептичних умовах. (*) Не демонструється здатність поживних середовищ забезпечувати ріст широкого спектру мікроорганізмів. Неправильне тлумачення результатів тесту наповнення поживними середовищами. Недостатня кількість зразків для перевірки на стерильність, або вони не є	
--	--	--	--

		репрезентативними відносно усієї серії продукції. Кожне завантаження стерилізатора не вважається окремою серією для перевірки на стерильність. Неналежний план випробування води для ін'єкцій. (*) Вода для ін'єкцій, що використовується для фінального промивання ємностей та компонентів, які використовуються для парентеральних лікарських засобів, не перевіряється на ендотоксини, коли ці ємності та компоненти не проходять процес депірогенізації в подальшому.	
--	--	---	--