

II. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов

1. Введение

Держатели регистрационных удостоверений и производители лекарственных препаратов должны использовать в качестве исходных материалов только те активные фармацевтические субстанции (далее - АФС), которые произведены с соблюдением настоящих Правил. Эти принципы производства активных фармацевтических субстанций детально изложены в настоящей части Правил.

1.1. Цель

Настоящая часть Правил представляет собой руководящие указания, касающиеся надлежащего производства активных фармацевтических субстанций с соответствующей системой управления качеством. Она также предназначена для помощи в обеспечении качества и чистоты активных фармацевтических субстанций в соответствии с предъявляемыми к ним требованиями.

В настоящей части Правил понятие "производство" включает в себя все виды операций с активными фармацевтическими субстанциями: приемку материалов, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выдачу разрешения на выпуск, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. Понятия "должен", "следует", применяемые в настоящих Правилах, указывают на рекомендации, выполнение которых предполагается, за исключением случаев, когда их выполнить невозможно, или если в соответствующих приложениях не указаны иные требования, или они могут быть заменены альтернативными действиями с эквивалентным уровнем обеспечения качества продукции.

Настоящие Правила в целом не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, а также не затрагивают вопросы защиты окружающей среды. Контроль, осуществляемый в этом случае, является непосредственной обязанностью производителя и регламентируется законодательством государств-членов.

Настоящие Правила не устанавливают требования, предъявляемые при включении активных фармацевтических субстанций в государственный реестр, и не заменяют фармакопейных требований. Они не затрагивают функции уполномоченных органов государств-членов устанавливать особые требования к включению в государственный реестр лекарственных средств (к получению разрешения (лицензии) на производство) активных фармацевтических субстанций.

1.2. Область применения

Настоящая часть Правил устанавливает требования к производству активных фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. К производству стерильных активных фармацевтических субстанций она применима только до стадии стерилизации и не распространяется на процессы стерилизации и производства стерильных активных фармацевтических субстанций в асептических условиях. Эти процессы следует проводить в соответствии с принципами, предусмотренными настоящими Правилами, и требованиями, предусмотренными приложением № 1 к настоящим Правилам, актами, входящими в право Союза, и законодательством государств-членов.

В случае производства ветеринарных лекарственных средств против эктопаразитов для обеспечения качества могут использоваться другие нормативные документы.

Настоящая часть Правил не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по забору и испытанию крови регулируются соответствующими нормативными правовыми актами государств-членов, однако распространяется на активные фармацевтические субстанции, получаемые с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Настоящая часть Правил не распространяется на нерасфасованные лекарственные средства и применяется ко всем другим активным исходным материалам с учетом любых отступлений, предусмотренных приложениями к настоящим Правилам, в частности приложениями № 2 - 7, где указаны дополнительные требования к активным фармацевтическим субстанциям.

Раздел 17 настоящей части Правил содержит указания для организаций, которые (помимо прочей фармацевтической деятельности) осуществляют дистрибьюцию либо хранение активной фармацевтической субстанции или промежуточной продукции, в том числе указания в отношении принципов надлежащей дистрибьюторской практики для активных фармацевтических субстанций, используемых в лекарственной продукции для медицинского применения.
(абзац введен решением Совета Евразийской экономической комиссии от 14.07.2021 № 65)

Раздел 19 настоящей части Правил содержит требования, распространяющиеся только на производство активных фармацевтических субстанций, используемых для получения лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

Под исходными материалами для производства активных фармацевтических субстанций понимаются сырье, промежуточные продукты или другие активные фармацевтические субстанции, которые используются в производстве активных фармацевтических субстанций и которые как важный структурный фрагмент вводятся в структуру активной фармацевтической субстанции. Исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций могут быть закуплены по соглашению у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. Исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций, как правило, имеют установленные химические свойства и структуру.

Производитель должен определить и документально обосновать стадию, с которой должно начинаться производство активной фармацевтической субстанции. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс исходных материалов для производства активных фармацевтических субстанций. Для других процессов (ферментации, экстракции, очистки и пр.) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице "Применение положений части II настоящих Правил к производству АФС" приведены руководящие указания относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходные материалы для производства активных фармацевтических субстанций. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства активных фармацевтических субстанций действуют требования настоящей части Правил. Они включают в себя валидацию критических стадий производственного процесса, оказывающих влияние на качество активных фармацевтических субстанций. В то же время выбор производителем стадии технологического процесса для проведения валидации не обязательно означает, что эта стадия является критической. Требования настоящей части Правил распространяются, как правило, на стадии, выделенные в указанной таблице серым цветом. Это не означает, что в процессе производства должны выполняться все стадии, указанные в данной таблице. Строгость следования требованиям настоящей части Правил должна возрастать от ранних стадий производства активных фармацевтических субстанций к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Такую обработку физическими методами активных фармацевтических субстанций, как гранулирование, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), следует проводить в соответствии с требованиями настоящих Правил. Настоящая часть Правил не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как исходные материалы для производства активных

фармацевтических субстанций.

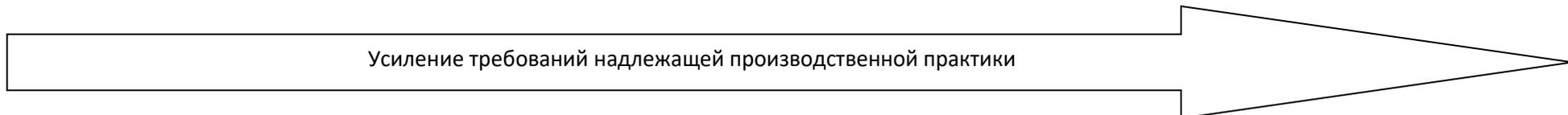
В части II Правил используется понятие "активная фармацевтическая субстанция", которое следует рассматривать как синоним понятия "активный фармацевтический ингредиент" (АФИ). Понятия, употребляемые в настоящей части Правил, и их определения (которые приведены в разделе 20 "Термины и определения") следует применять только в части II настоящих Правил. Для аналогичных понятий, употребляемых в части I настоящих Правил, приведены определения в общем разделе "Термины и определения" настоящих Правил, следовательно, их следует применять только в контексте части I настоящих Правил.

Таблица 1

**Применение положений части II настоящих Правил
к производству АФС**

Тип производства	Наименование стадии производства АФС, на которые распространяется действие положений части II настоящих Правил (выделены серым цветом)				
Химическое производство	производство исходного сырья для АФС	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	производство промежуточного продукта	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья животного происхождения	сбор органов, жидкостей или тканей	измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья растительного происхождения	сбор растений	измельчение и первичная экстракция	введение в процесс исходного сырья для производства АФС	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве АФС	сбор растений	измельчение и первичная экстракция	-	дальнейшая экстракция	обработка физическими методами и упаковка
АФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	сбор растений и (или) культивирование и сбор	измельчение (растирание, дробление)	-	-	обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация (культивирование клеток)	создание главного и рабочего банков клеток	поддержание рабочего банка клеток	культивирование клеток и (или) ферментация	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка
"Классическая" ферментация для производства АФС	создание банка клеток	поддержание банка клеток	ввод клеток в процесс ферментации	выделение и очистка	обработка физическими методами и упаковка

Усиление требований надлежащей производственной практики



2. Управление качеством

2.1. Принципы

2.10. Ответственность за качество должен нести весь персонал, занятый в производстве.

2.11. Каждый производитель должен разработать, документально оформить и внедрить эффективную систему управления качеством при активном участии руководящего и соответствующего производственного персонала.

2.12. Система управления качеством должна охватывать организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения гарантии соответствия АФС всем требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты. Следует определить и оформить документально все виды деятельности, имеющие отношение к качеству.

2.13. Необходимо иметь независимый от производственного отдела отдел (отделы) качества, который выполняет функции обеспечения качества и контроля качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от размеров и структуры организации.

2.14. Необходимо точно определить лиц, уполномоченных выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и АФС.

2.15. Все действия, имеющие отношение к качеству, следует оформлять документально непосредственно при их выполнении.

2.16. Любое отклонение от установленных процедур следует оформлять документально и обосновывать. Необходимо проводить расследование критических отклонений, а также оформлять документально это расследование и сделанные выводы.

2.17. Материалы не могут быть разрешены к выпуску или использованы до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной отделом (отделами) качества, если на предприятии не существует соответствующих систем, разрешающих такое использование (например, выпуск в статусе карантина, как описано в пункте 10.20 настоящей части Правил, либо использование сырья или промежуточной продукции, оценка качества которых еще не завершена).

2.18. Следует разработать процедуры своевременного оповещения ответственных руководящих лиц о результатах инспекций уполномоченных органов, серьезных недостатках в отношении соблюдения требований настоящих Правил, дефектах продукции и о принятии соответствующих мер (например, о претензиях в отношении качества, отзывах, действиях уполномоченных органов и др.).

2.19. Для достижения цели управления качеством должна быть внедрена всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая в себя надлежащую производственную практику, контроль качества и управление рисками для качества.

2.2. Управление рисками для качества

2.20. Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества АФС. Этот процесс можно осуществлять как перспективно, так и ретроспективно.

2.21. Система управления рисками для качества должна гарантировать, что:

оценка рисков базируется на научных знаниях, опыте производства и в конечном счете связана с защитой пациента путем обмена информацией с потребителем АФС;

уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соизмерим с уровнем рисков.

Примеры процессов и применения управления рисками для качества приведены в части III настоящих Правил.

2.3. Обязанности отдела (отделов) качества

2.30. Отдел качества должен быть вовлечен в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

2.31. Отдел качества должен рассматривать и согласовывать все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

2.32. Основные обязанности независимого отдела качества не подлежат передаче другим службам. Эти обязанности должны быть представлены в письменном виде и включать следующее (но не обязательно ограничиваться этим):

выдача разрешения на выпуск или отклонение всех АФС. Выдача разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля предприятия-производителя;

создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, материалов для упаковки и маркировки;

проверка заполненных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск АФС для реализации;

обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение;

согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;

согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или АФС;

обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций);

одобрение производителей промежуточной продукции и АФС, работающих по контракту;

утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФС;

рассмотрение и утверждение протоколов и отчетов по валидации;

обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;

подтверждение того, что системы, использующиеся для технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования, являются эффективными;

обеспечение испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;

обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения АФС и (или) промежуточной продукции в тех случаях, когда это целесообразно;

проведение обзоров качества продукции (согласно указаниям, приведенным в пункте 2.6 настоящей части Правил).

2.4. Обязанности по производственной деятельности

Обязанности по производственной деятельности должны быть представлены в письменном виде и включать следующее (но не обязательно ограничиваться этим):

разработка, пересмотр, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или АФС в соответствии с утвержденной процедурой;

производство АФС и, при необходимости, промежуточной продукции в соответствии с заранее утвержденными инструкциями;

рассмотрение всех записей по производству серии продукции и подтверждение их заполнения и подписания;

обеспечение обязательного документирования всех отклонений от процесса производства и проведения их оценки, а также расследования всех критических отклонений и документального оформления полученных выводов;

обеспечение чистоты производственных помещений и, при необходимости, их дезинфекции;

обеспечение выполнения необходимых калибровок, а также ведения и хранения записей;

обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведения и хранения записей;

обеспечение проверки и согласования протоколов валидации и отчетов;

оценка предлагаемых изменений в отношении продукции, процесса или оборудования;

обеспечение квалификации новых и, при необходимости, модернизированных помещений и оборудования.

2.5. Внутренние аудиты (самоинспекция)

2.50. Для подтверждения соответствия производства АФС требованиям настоящих Правил следует регулярно проводить внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

2.51. Результаты внутреннего аудита и последующие корректирующие действия следует оформлять документально и доводить до сведения ответственных руководителей предприятия. Согласованные корректирующие действия следует выполнять своевременно и эффективно.

2.6. Обзор качества продукции

2.60. Для подтверждения постоянства процесса следует регулярно проводить обзор качества АФС. Такие обзоры качества следует проводить, как правило, ежегодно с последующим документальным оформлением. Они должны включать в себя, по крайней мере, следующее:

обзор результатов контроля в процессе производства по критическим точкам и испытаний АФС по

критическим показателям;

обзор всех серий, не соответствующих утвержденным спецификациям;

обзор всех критических отклонений или несоответствий и связанных с ними расследований;

обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

обзор результатов программы изучения стабильности;

обзор всех возвратов, претензий и отзывов, связанных с качеством;

обзор адекватности корректирующих действий.

2.61. Необходимо анализировать результаты этого обзора и оценивать, следует ли предпринимать корректирующее действие или проводить повторную валидацию. Обоснование необходимости такого корректирующего действия должно быть оформлено документально. Согласованные корректирующие действия следует осуществлять своевременно и эффективно.

3. Персонал

3.1. Квалификация персонала

3.10. Должно быть достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, подготовку и (или) практический опыт для осуществления производства промежуточной продукции и АФС, а также надзора за их производством.

3.11. Обязанности всего персонала, занятого в производстве промежуточной продукции и АФС, должны быть точно определены и изложены в письменной форме.

3.12. Необходимо регулярно проводить обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов, как минимум, по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями настоящих Правил, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Следует вести записи обучения, а само обучение следует периодически оценивать.

3.2. Гигиена персонала

3.20. Персонал должен соблюдать правила гигиены.

3.21. Персонал должен носить чистую, соответствующую его производственной деятельности одежду, которую при необходимости следует менять. Чтобы защитить промежуточную продукцию и АФС от контаминации, при необходимости следует использовать дополнительную защитную одежду, закрывающую голову, лицо, руки и кисти рук.

3.22. Персонал должен избегать непосредственного контакта с промежуточной продукцией или АФС.

3.23. Курение, жевание, прием пищи, питье и хранение пищевых продуктов допускаются только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон.

3.24. При наличии у сотрудников инфекционных заболеваний или открытых повреждений на незащищенных участках поверхности тела их следует отстранить от участия в работе, поскольку при

этом качество АФС подвергается риску. Любого сотрудника с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями кожи (по результатам медицинского обследования или наблюдения) следует отстранить от работ, при выполнении которых состояние его здоровья может оказать неблагоприятное воздействие на качество АФС, до выздоровления или получения медицинского заключения о том, что сотрудник допущен к работе.

3.3. Консультанты

3.30. Консультанты по вопросам производства и контроля промежуточной продукции или АФС должны иметь соответствующее образование, подготовку, практический опыт или любое их сочетание для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых их пригласили.

3.31. Следует вести их учет с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.

4. Здания и помещения

4.1. Проектирование и строительство

4.10. Здания и помещения, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, следует располагать, проектировать и конструировать таким образом, чтобы обеспечить возможность их очистки, обслуживания и функционирования в соответствии с типом и стадией производства. Помещения следует проектировать таким образом, чтобы свести к минимуму возможную контаминацию. Если установлены спецификации в отношении микробиологических показателей промежуточной продукции или АФС, помещения следует проектировать таким образом, чтобы по возможности ограничить риск нежелательной микробной контаминации.

4.11. Здания и помещения должны быть достаточно просторными для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.

4.12. Если оборудование (например, закрытые или изолированные системы) обеспечивает надежную защиту материалов, оно может быть расположено вне помещения.

4.13. Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должно быть предусмотрено таким образом, чтобы предотвратить перепутывание или контаминацию.

4.14. Следует определить конкретные зоны или другие системы контроля для следующих операций:

приемка, идентификация, отбор проб и карантин поступающих материалов до выдачи разрешения на использование или до отклонения;

хранение промежуточной продукции и АФС в карантине до выдачи разрешения на выпуск или до отклонения;

отбор проб промежуточной продукции и АФС;

хранение отклоненных материалов до избавления от них (например, возврат, повторная обработка или уничтожение);

хранение материалов, которые разрешены к использованию;

- технологические операции;
- операции по упаковке и маркировке;
- проведение лабораторных анализов.

4.15. Следует предусмотреть наличие необходимых помещений для подготовки персонала (мытьё рук и др.) в и туалетных комнат в достаточном количестве и поддерживать в них чистоту. К ним должна быть подведена горячая и холодная вода, должно быть в наличии мыло или иное моющее средство, воздушные сушилки или одноразовые полотенца. Умывальники и туалетные комнаты должны быть отделены от производственных зон, но легкодоступны. Следует обеспечить наличие помещений для переодевания и при необходимости для принятия душа.

4.16. Лабораторные зоны (работы) следует, как правило, отделять от производственных зон. Некоторые лабораторные зоны, в частности, зоны, используемые для контроля в процессе производства, можно размещать в производственных зонах при условии, что операции технологического процесса не оказывают неблагоприятного влияния на точность лабораторных измерений, а лабораторные работы не оказывают неблагоприятного воздействия на технологический процесс, промежуточную продукцию или АФС.

4.2. Инженерные системы

4.20. Все инженерные системы, которые могут повлиять на качество продукции (например, пар, газы, сжатый воздух, а также системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха), должны пройти квалификацию. Их следует соответствующим образом контролировать и предпринимать меры, если превышены допустимые пределы. Должны иметься в наличии чертежи этих инженерных систем.

4.21. При необходимости следует предусматривать соответствующие системы вентиляции и фильтрации воздуха, а также вытяжные устройства. Эти системы должны быть спроектированы и сконструированы таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации. Они также должны быть снабжены оборудованием для контроля давления воздуха, наличия микроорганизмов (если это необходимо), запыленности, влажности и температуры, если это требуется для данной стадии производства. Особое внимание следует уделять зонам, в которых АФС подвергаются воздействию производственной среды.

4.22. В производственных помещениях с рециркуляцией воздуха следует предусмотреть меры по предотвращению риска контаминации и перекрестной контаминации.

4.23. Стационарные трубопроводы следует должным образом идентифицировать. Это можно сделать с помощью маркировки отдельных трубопроводов, соответствующей документации, систем компьютерного контроля или иными способами. Трубопроводы следует располагать таким образом, чтобы избежать риск контаминации промежуточной продукции или АФС.

4.24. Стоки должны иметь соответствующие размеры и обеспечивать разрыв струи или, если это необходимо, иметь устройство для предотвращения обратного потока.

4.3. Вода

4.30. Должно быть подтверждено, что вода, используемая в производстве АФС, соответствует предполагаемому назначению.

4.31. Если нет других указаний, качество воды, используемой в производственном процессе,

должно как минимум соответствовать требованиям нормативных документов государств-членов к питьевой воде.

4.32. Если для обеспечения качества АФС характеристик питьевой воды недостаточно и необходимы более жесткие требования к химическим и (или) микробиологическим характеристикам воды, должны быть разработаны соответствующие спецификации на воду по физическим (химическим) свойствам, общему числу микроорганизмов, недопустимым микроорганизмам и (или) содержанию эндотоксинов в воде.

4.33. Если производитель подвергает воду, используемую в производстве, специальной обработке для достижения определенного качества, то процесс обработки должен пройти валидацию и его следует контролировать с учетом установленных пределов.

4.34. Если производитель нестерильной АФС намеревается использовать свою продукцию для последующего производства стерильного лекарственного препарата или утверждает, что его продукция пригодна для получения стерильного лекарственного препарата, то воду, используемую на последних стадиях выделения и очистки, следует подвергать мониторингу и контролировать в отношении общего количества микроорганизмов, недопустимых микроорганизмов и эндотоксинов.

4.4. Разделение зон

4.40. Производство продукции с высокой сенсibiliзирующей активностью, такой как пенициллины или цефалоспорины, следует осуществлять в специально выделенных производственных зонах, которые могут включать помещения, оборудование для обработки воздуха и технологическое оборудование.

4.41. Специально выделенные производственные зоны должны быть предусмотрены также для веществ с инфицирующими свойствами, с высокой фармакологической активностью или токсичностью (например, некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства), за исключением тех случаев, когда установлены и осуществляются валидированные процедуры инактивации и (или) очистки.

4.42. Следует разработать и ввести в действие соответствующие меры для предотвращения перекрестной контаминации со стороны персонала, материалов и иных объектов, перемещающихся из одной выделенной зоны в другую.

4.43. Любые технологические операции (включая взвешивание, размол или упаковку) с высокотоксичными нефармацевтическими веществами, такими как гербициды и пестициды, не допускается проводить в тех же зданиях и (или) на том же оборудовании, которые используются для производства АФС. Работу с такими высокотоксичными нефармацевтическими веществами и их хранение следует осуществлять отдельно от АФС.

4.5. Освещение

4.50. Во всех зонах должно быть обеспечено соответствующее освещение для того, чтобы проводить очистку, техническое обслуживание и надлежащее выполнение операций.

4.6. Стоки и отходы

4.60. Стоки, отходы и другие отработанные материалы (например, твердые, жидкие и газообразные побочные продукты производства) внутри и снаружи зданий, а также на непосредственно прилегающей территории следует удалять своевременно, обеспечивая безопасность и соблюдая

санитарно-гигиенические нормы. Контейнеры для мусора и (или) сточные трубы должны быть четко промаркированы.

4.7. Санитарная обработка и техническое обслуживание

4.70. Здания, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, следует надлежащим образом обслуживать, ремонтировать и содержать в чистоте.

4.71. Следует разработать письменные процедуры, в которых определена ответственность за проведение санитарной обработки, приведены графики проведения очистки, перечислены методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений.

4.72. При необходимости следует также разработать письменные процедуры по использованию соответствующих средств против грызунов, инсектицидов, фунгицидов, фумигантов и средств очистки и дезинфекции, чтобы избежать контаминации оборудования, исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточной продукции и АФС.

5. Технологическое оборудование

5.1. Проектирование и монтаж

5.10. Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и АФС, должно иметь соответствующую конструкцию, соответствующие размеры и располагаться в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, дезинфекцию (при необходимости) и техническое обслуживание.

5.11. Поверхности оборудования, контактирующие с сырьем, промежуточными продуктами или АФС, не должны влиять на качество промежуточных продуктов и АФС и приводить к выходу показателей их качества за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях.

5.12. Технологическое оборудование следует использовать только в пределах рабочих диапазонов, установленных при квалификации.

5.13. Основное оборудование (например, реакторы, емкости для хранения) и стационарные технологические линии, используемые в производстве промежуточной продукции или АФС, следует соответствующим образом идентифицировать.

5.14. Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не должны контактировать с промежуточной продукцией или АФС, чтобы не изменять качество промежуточной продукцией или АФС за пределы допустимых значений, установленных в спецификациях. Следует провести оценку любых отклонений от этого требования, чтобы убедиться, что отсутствует неблагоприятное воздействие этих материалов, влияющее на их пригодность для использования. При возможности следует использовать смазки и масла, предназначенные для пищевой промышленности.

5.15. Во всех случаях, когда это применимо, следует использовать закрытое или герметично закрывающееся оборудование. При использовании открытого оборудования или его открытии необходимо принять меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

5.16. Должен иметься в наличии актуальный комплект чертежей используемого оборудования, а также критических систем обвязки (например, контрольно-измерительных приборов, вспомогательных

систем).

5.2. Техническое обслуживание и очистка оборудования

5.20. Профилактическое техническое обслуживание оборудования следует проводить в соответствии с утвержденными графиками и процедурами, в которых должна быть определена ответственность за их проведение.

5.21. Необходимо разработать письменные инструкции по очистке оборудования и последующего получения разрешения на его использование при производстве промежуточной продукции и АФС. Процедуры очистки должны быть описаны достаточно подробно, чтобы операторы могли проводить очистку оборудования любого типа воспроизводимым и эффективным способом. Эти процедуры должны включать в себя:

установление ответственности за очистку оборудования;

графики очистки, включая (при необходимости) графики санитарной обработки;

полное описание методов и материалов, включая приготовление моющих средств, используемых для очистки оборудования;

инструкции по разборке и сборке каждой (при необходимости) единицы оборудования для обеспечения надлежащей очистки;

инструкции по удалению маркировки предыдущей серии;

инструкции по защите чистого оборудования от контаминации перед его использованием;

порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием, если это практически осуществимо;

установление (когда применимо) максимального промежутка времени между окончанием процесса и очисткой оборудования.

5.22. Оборудование и принадлежности следует очищать, хранить и при необходимости подвергать дезинфекции или стерилизовать для предотвращения контаминации или переноса материала, которые могут приводить к выходу показателей качества промежуточной продукции и АФС за пределы, установленные в спецификациях.

5.23. В отношении оборудования, предназначенного для непрерывного технологического процесса или для производства кампаниями последовательных серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же АФС, следует проводить очистку через определенные промежутки времени во избежание накопления и переноса контаминантов (например, продуктов разложения или недопустимого количества микроорганизмов).

5.24. Оборудование, используемое для производства разных материалов, следует очищать в промежутках между их сменой во избежание перекрестной контаминации.

5.25. Следует установить критерии приемлемости в отношении остатков, а также обосновать эти критерии и выбор процедур очистки и моющих средств.

5.26. Оборудование должно быть соответствующим образом промаркировано в отношении его содержимого и состояния чистоты.

5.3. Калибровка

5.30. Калибровку контрольно-измерительного и аналитического оборудования (в том числе весов, приборов для мониторинга), имеющего критическое значение для обеспечения качества промежуточной продукции или АФС, следует проводить в соответствии с письменными инструкциями и установленным графиком.

5.31. Калибровку следует проводить с использованием стандартных образцов, прослеживаемых до соответствующих сертифицированных стандартных образцов (если таковые существуют).

5.32. Записи проведения калибровок должны сохраняться.

5.33. Текущий статус калибровки критического оборудования должен быть известен и доступен для его проверки.

5.34. Не следует использовать приборы, не соответствующие критериям калибровки.

5.35. Отклонения от утвержденных стандартов калибровки для критических приборов необходимо расследовать, чтобы определить, повлияло ли это на качество промежуточной продукции и АФС, произведенных с использованием данного оборудования после его последней успешной калибровки.

5.4. Компьютеризированные системы

5.40. Компьютеризированные системы, относящиеся к надлежащей производственной практике, подлежат валидации. Глубина и масштаб валидации зависят от многообразия, сложности и критичности применения компьютеризированных систем.

5.41. Надлежащие квалификация монтажа и квалификация функционирования должны продемонстрировать пригодность компьютерного оборудования и программного обеспечения для выполнения поставленных задач.

5.42. Поставляемое на рынок программное обеспечение, которое было квалифицировано, не требует проведения испытаний того же уровня. Если существующая система не прошла валидацию во время установки, при наличии соответствующей документации можно провести ретроспективную валидацию.

5.43. Необходимо, чтобы компьютеризированные системы имели достаточный уровень контроля для предотвращения несанкционированного доступа к данным или изменения данных. Необходимо предусмотреть меры по предотвращению недостаточности данных (например, в связи с отсутствием регистрации данных вследствие отключения системы). Должна регистрироваться информация о любых изменениях данных, о последнем вводе данных, о том, кем и когда они были сделаны.

5.44. Необходимо иметь письменные процедуры по эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем.

5.45. Если критические данные вводятся вручную, следует предусмотреть дополнительную проверку точности их введения. Такую проверку может выполнить второй оператор или сама система.

5.46. Сбои в работе компьютеризированных систем, которые могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФС, на достоверность записей или результатов испытаний, следует оформлять документально и расследовать.

5.47. Изменения в компьютеризированных системах необходимо осуществлять в соответствии с

процедурами внесения изменений, официально их санкционировать, оформлять документально и тестировать. Следует сохранять записи всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти записи должны быть доказательством того, что система поддерживается в валидированном состоянии.

5.48. Если сбой или поломка системы приводят к постоянной потере записей, следует предусмотреть систему резервного копирования информации. Во всех компьютеризированных системах должны быть предусмотрены средства, обеспечивающие защиту данных.

5.49. В дополнение к компьютерной системе допускается запись данных и другим способом.

6. Документация и записи

6.1. Система документации и спецификации

6.10. Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или АФС, следует составлять, проверять, утверждать и распространять в соответствии с письменными процедурами. Документы могут быть оформлены как в письменном виде, так и в электронном виде.

6.11. Выдачу, пересмотр, замену или изъятие всей документации следует контролировать с сохранением сведений об их предыдущих версиях.

6.12. Следует организовать систему хранения всех документов (например, отчетов о разработке, масштабировании, передаче технологий, валидации процесса, записей обучения и производства, документов по контролю и записей реализации). Необходимо указать сроки хранения этих документов.

6.13. Все записи производства, контроля и распределения следует хранить не менее 1 года после истечения срока годности серии. Записи, содержащие данные повторных испытаний АФС, следует сохранять не менее 3 лет после полной реализации серии.

6.14. Записи следует выполнять несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения операций. Лицо, сделавшее запись, должно быть обозначено. Исправления в записях должны быть датированы и подписаны и не должны препятствовать прочтению записи в ее первоначальном виде.

6.15. В течение периода хранения оригиналы записей или их копии должны быть легкодоступны на предприятии, где осуществлялись работы, описанные в этих записях. Если обеспечивается быстрое получение записей с помощью электронных или других средств, допускается использование других мест для их хранения.

6.16. Спецификации, инструкции, процедуры и записи можно хранить либо в оригинале, либо в виде копий (например, фотокопии, микрофильмы, микрофиши или др.). Если использовались методы уменьшения оригинала (например, микрофильмирование, электронные записи), необходимо иметь соответствующее считывающее оборудование, а также средства для изготовления печатных копий.

6.17. Необходимо разработать и оформить документально спецификации на исходное сырье, промежуточную продукцию (при необходимости), АФС и материалы для маркировки и упаковки. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы, такие как вспомогательные материалы, прокладки или другие материалы, используемые в ходе производства промежуточной продукции или АФС, которые могут быть критическими для качества. Следует

установить и оформить документально критерии приемлемости для контроля в процессе производства.

6.18. Если используются электронные подписи на документах, они должны быть идентифицированы и защищены.

6.2. Записи об очистке и использовании оборудования

6.20. В записях об использовании, очистке, санитарной обработке и (или) стерилизации, а также о техническом обслуживании основного оборудования должны быть указаны: дата, время (при необходимости), наименование продукции, номер каждой серии произведенной на этом оборудовании продукции, а также наименование лица, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

6.21. Не требуется составление отдельных записей об очистке и использовании оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного наименования промежуточного продукта или АФС, и серии этого промежуточного продукта или АФС производятся в прослеживаемой последовательности. В случае использования специально предназначенного оборудования записи о его очистке, техническом обслуживании и эксплуатации могут быть частью досье на серию или отдельным документом.

6.3. Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС

6.30. Необходимо вести записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС, содержащие следующие данные:

наименование производителя, идентификация и количество каждой поставки каждой серии исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки или упаковки АФС;

наименование поставщика, контрольный номер (номера) поставщика (при наличии) или другой идентификационный номер, номер, присвоенный при приемке, и дата приемки;

результаты всех проведенных испытаний или проверок и сделанные на их основании выводы;

записи, в которых прослеживается использование исходного сырья и материалов;

документация по оценке и проверке материалов для маркировки и упаковки АФС, подтверждающая соответствие установленным спецификациям;

окончательное решение относительно отклоненного исходного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки и упаковки АФС.

6.31. Следует хранить утвержденные образцы этикеток для сравнения с ними выпускаемых этикеток.

6.4. Основные технологические инструкции

6.40. Для обеспечения однородности продукта от серии к серии необходимо, разработать основные технологические инструкции для каждого вида промежуточной продукции и АФС, подписанные и датированные одним лицом, а также независимо проверенные подписанные и датированные лицом из отдела качества.

6.41. Основные технологические инструкции должны включать в себя:

наименование выпускаемой промежуточной продукции или АФС и стадии технологического процесса, а также, если применимо, соответствующий код документа;

полный перечень исходного сырья и промежуточной продукции с указанием наименований или кодов, достаточно специфичных для того, чтобы можно было провести идентификацию и определить любые специальные показатели качества;

точное указание количества или соотношение каждого наименования используемого сырья или промежуточной продукции с указанием единиц измерения. Если такое количество не является фиксированным, то необходимо привести расчет для каждого размера серии или режима технологического процесса. Следует привести отклонения от указанных количеств, если они обоснованы;

место осуществления технологического процесса и основное технологическое оборудование, которое при этом используется;

подробные технологические действия, в том числе последовательность, которую необходимо соблюдать, и используемые диапазоны параметров процесса;

указания по отбору проб и контролю в процессе производства с указанием критериев приемлемости (при необходимости);

предельные сроки завершения отдельных стадий технологического процесса и (или) процесса в целом (при необходимости);

ожидаемые диапазоны выхода продукции на соответствующих стадиях процесса или в определенное время;

особые указания и меры предосторожности, которые следует соблюдать, или соответствующие перекрестные ссылки на них (при необходимости);

указания по хранению промежуточной продукции или АФС для обеспечения их пригодности к использованию, включая материалы для маркировки и упаковки, а также особые условия хранения с указанием сроков (при необходимости).

6.5. Записи по производству и контролю качества серии (досье на серию)

6.50. Для каждого промежуточного продукта и АФС должны быть подготовлены записи по производству и контролю качества, которые могут быть собраны в досье на серию, включающее в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. Внесение записей по производству серии осуществляется по форме, которая должна соответствовать технологической инструкции и являться актуальной версией. Если указанная форма составлена на основании отдельной части технологической инструкции, такой документ должен содержать ссылку на используемую действующую технологическую инструкцию.

6.51. Формы для записей должны быть пронумерованы с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, датированы и подписаны при выдаче. При непрерывном производстве код продукции, а также дата и время выпуска могут служить однозначными идентификаторами до присвоения окончательного номера серии.

6.52. В записях по производству и контролю качества (досье на серию) продукции после завершения каждой важной технологической стадии следует указывать следующие сведения:

дата и время (при необходимости);

основное используемое оборудование (например, реакторы, сушилки, мельницы и др.);

специфическая идентификация каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;

зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;

данные о любых проведенных отборах проб;

подписи лиц, выполнявших каждую критическую стадию при работе, а также осуществлявших непосредственный надзор или проверку;

результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;

фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;

описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или АФС;

образец этикетки для АФС или промежуточной продукции, если они произведены для продажи;

любое замеченное отклонение, его оценка, информация о проведенном расследовании (при необходимости) или ссылка на такое расследование, если соответствующие документы хранятся отдельно;

результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.

6.53. Должны быть разработаны письменные процедуры, которые необходимо соблюдать при расследовании критических отклонений или при несоответствии серий промежуточной продукции или АФС их спецификациям. Такое расследование должно распространяться и на другие серии, к которым могли бы иметь отношение данные несоответствия или отклонения.

6.6. Записи лабораторного контроля

6.60. Записи лабораторного контроля должны включать в себя полную информацию, полученную в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и стандартам, включая исследования и количественные определения, в том числе:

описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья или источника, номер серии или другой характерный код, дата отбора пробы, количество образца, представленного для проведения испытаний (при необходимости), и дата его получения;

описание каждого используемого метода испытаний или ссылка на такой метод;

указание массы образца или других единиц измерения для образца, используемого для каждого испытания, в соответствии с описанным методом, данные о приготовлении и испытании стандартных образцов, реактивов и стандартных растворов или соответствующие перекрестные ссылки;

записи всех исходных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;

записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая, например,

единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;

результаты испытаний и их соответствие установленным критериям приемлемости;

подпись лица, проводившего каждое испытание, и дата (даты) его проведения;

дата и подпись второго лица, свидетельствующая, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным стандартам.

6.61. Следует также вести полные записи с указанием:

любых изменений установленных аналитических методик;

периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;

всех исследований АФС на стабильность;

расследования отклонений результатов испытаний от спецификаций.

6.7. Обзор записей по производству и контролю качества серии (досье на серию)

6.70. Для определения соответствия промежуточной продукции или АФС установленным спецификациям перед выдачей разрешения на выпуск серии или перед ее реализацией следует разработать письменные процедуры, которым необходимо следовать при обзоре и утверждении записей по производству и лабораторному контролю серий, включая упаковку и маркировку.

6.71. Записи по производству и лабораторному контролю критических стадий процесса подлежат проверке и подтверждению отделом (отделами) качества перед выдачей разрешения на выпуск или перед реализацией каждой серии АФС. Записи по производству и лабораторному контролю для некритических стадий процесса могут быть проверены квалифицированным персоналом производственного отдела или других подразделений в соответствии с процедурами, утвержденными отделом (отделами) качества.

6.72. Все отклонения, отчеты о расследованиях и отклонениях результатов от спецификаций следует оценивать в процессе обзора записей по производству и контролю серии (досье на серию) перед выдачей разрешения на выпуск этой серии.

6.73. Отдел (отделы) качества может передавать производственному отделу обязанности и полномочия в отношении выдачи разрешения на использование промежуточной продукции, за исключением тех случаев, когда продукция предназначена для поставки за пределы сферы контроля производителя.

7. Работа с материалами

7.1. Общий контроль

7.10. Должны быть приняты в форме письменного документа процедуры, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение материалов.

7.11. Производители промежуточной продукции и (или) АФС должны иметь систему оценки поставщиков материалов, критических для качества.

7.12. Поставка материалов должна осуществляться поставщиками, утвержденными отделом (отделами) качества, в соответствии с согласованными спецификациями.

7.13. Если поставщик критических для качества материалов не является его производителем, то производитель промежуточной продукции и (или) АФС должен знать название и адрес производителя этих материалов.

7.14. Замену поставщика критических для качества материалов следует проводить в соответствии с разделом 13 настоящей части.

7.2. Приемка и карантин

7.20. При получении и перед приемкой каждый контейнер с материалами или группу контейнеров обследуют визуально на правильность маркировки (включая соответствие названия, используемого поставщиком с названием, используемым заказчиком, если они отличаются) и наличие повреждений контейнера, пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Материалы следует содержать в карантине до отбора проб, проверки или проведения испытаний и получения разрешения на их использование.

7.21. До смешивания поступивших материалов с имеющимися запасами (например, растворителями или запасами в накопительных бункерах) их следует обозначить как соответствующие требованиям к этим материалам, прошедшие необходимые испытания (если применимо) и разрешенные для использования. Необходимо разработать процедуры по предотвращению ошибочной выгрузки поступивших материалов в имеющийся запас.

7.22. Следует исключить возможность перекрестной контаминации поставки ангро, если она осуществляется в емкостях, не предназначенных специально для нее. Для подтверждения этого могут использоваться одно или несколько следующих доказательств:

наличие документа, подтверждающего очистку;

наличие документа с результатами испытания на наличие следов примесей;

аудит поставщика.

7.23. Большие емкости для хранения и обслуживающие их трубопроводы, линии наполнения и разгрузки должны иметь соответствующую маркировку.

7.24. Каждый контейнер или группу контейнеров с материалами (серией материалов) следует идентифицировать с помощью характерного кода, номера серии или номера, присвоенного при приемке. Этот номер следует использовать при регистрации местонахождения каждой серии. Должна быть система идентификации статуса каждой серии.

7.3. Отбор проб и проведение испытаний материалов, поступивших для производства

7.30. Для подтверждения подлинности (идентификации) каждой серии материалов (за исключением материалов, указанных в пункте 7.32 настоящей части) следует провести хотя бы одно испытание. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, вместо проведения других испытаний можно использовать сертификат анализа продукции поставщика.

7.31. Процедура утверждения поставщика должна включать в себя оценку способности производителя постоянно поставлять материалы, соответствующие спецификациям (например, данные о качестве предыдущих поставок). Прежде чем сократить объем испытаний при входном контроле, следует провести полный анализ как минимум 3 серий. Тем не менее следует проводить полный анализ через определенные промежутки времени и сравнивать его результаты с данными сертификата анализа поставщика. Достоверность данных сертификатов анализа следует регулярно проверять.

7.32. Не требуется проведение контроля технологических добавок, опасного или высокотоксичного сырья, других специальных материалов или материалов, передаваемых в другое подразделение под контролем заказчика, при предоставлении производителем продукции сертификата анализа, подтверждающего соответствие этих материалов установленным требованиям. Идентификация этих материалов проводится путем визуальной проверки контейнеров, этикеток и регистрации номеров серий. Отсутствие контроля таких материалов на месте производства лекарственного средства должно быть обосновано и оформлено документально.

7.33. Пробы должны быть репрезентативны для серии материалов, из которой они отобраны. В методиках отбора проб должны быть установлены количество контейнеров, из которых необходимо отбирать пробы, часть контейнера, откуда берется проба, а также количество материалов, которое должно быть отобрано из каждого контейнера. Число контейнеров для отбора проб и размер пробы должны быть указаны в плане отбора проб, в котором учитывается критичность материалов, изменчивость свойств материалов, предшествующий опыт работы с поставщиком в отношении качества, а также необходимое для анализа количество материалов.

7.34. Отбор проб необходимо проводить в определенных местах и в соответствии с инструкциями, предназначенными для предотвращения контаминации отобранной пробы и других материалов.

7.35. Контейнеры, из которых отбирают пробы, следует открывать осторожно и после отбора пробы немедленно снова закрывать. Их следует маркировать для указания факта отбора пробы.

7.4. Хранение

7.40. Обращение с материалами и их хранение следует осуществлять таким образом, чтобы предотвратить их разложение, контаминацию и перекрестную контаминацию.

7.41. Материалы, хранящиеся в фибровых барабанах, мешках или ящиках, не следует размещать на полу и располагать таким образом, чтобы дать возможность при необходимости провести очистку и осмотр.

7.42. Материалы следует хранить в течение периода и при условиях, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на их качество. Как правило, необходимо следить, чтобы материалы, поступившие на хранение первыми, были использованы в первую очередь.

7.43. Некоторые материалы в соответствующих контейнерах могут храниться вне помещений при условии, что идентифицирующие этикетки остаются разборчивыми, а контейнеры надлежащим образом очищаются перед вскрытием и использованием.

7.44. Отклоненные материалы должны быть промаркированы и помещены под контроль в карантин, чтобы предотвратить их несанкционированное использование в производстве.

7.5. Повторная оценка

7.50. По мере необходимости материалы следует подвергать повторной оценке для того, чтобы

определить их пригодность для использования (например, после продолжительного хранения или воздействия тепла или влажности).

8. Технологический процесс и контроль в процессе производства

8.1. Технологические операции

8.10. Исходное сырье для производства промежуточной продукции и АФС следует взвешивать или отмеривать в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность для использования. Весы и устройства для измерения объема должны иметь точность, приемлемую для предполагаемого использования.

8.11. Если исходное сырье делят на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, контейнер, в который поступает исходное сырье, должен быть пригодным для этого и его маркировка должна содержать:

название исходного сырья и (или) его код;

номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер;

масса или объем исходного сырья в новом контейнере;

дата проведения повторной оценки или повторных испытаний (при необходимости).

8.12. Следует установить наблюдение за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения и удостоверять выполнение этих операций либо осуществлять их эквивалентный контроль. Перед использованием исходного сырья производственный персонал должен удостовериться в том, что оно действительно является тем сырьем, которое указано в записях по производству серии для данной промежуточной продукции или АФС.

8.13. Следует установить наблюдение или подвергать эквивалентному контролю и другие критические технологические операции.

8.14. На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы следует сопоставлять с ожидаемыми выходами. Ожидаемые выходы и соответствующие пределы следует определять на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных испытаний. Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, должны быть расследованы, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на качество соответствующих серий.

8.15. Любое отклонение должно быть оформлено документально с указанием причин отклонения. Любое критическое отклонение должно быть расследовано.

8.16. Технологический статус основных единиц оборудования следует указывать либо на конкретных единицах оборудования, либо в соответствующей документации, либо фиксировать в системе компьютерного контроля, либо с помощью альтернативных методов.

8.17. Необходимо надлежащим образом контролировать материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, с целью предотвращения их использования без соответствующего разрешения.

8.2. Ограничение времени выполнения операций

8.20. Если в технологической инструкции (пункт 6.41 настоящей части) установлены ограничения времени, их следует соблюдать для обеспечения качества промежуточной продукции и АФС. Отклонения от этих ограничений следует оформлять документально и проводить оценку отклонений. Указанные выше ограничения могут не вводиться при проведении технологического процесса до достижения установленных значений параметров (например, достижение необходимого значения pH, гидрогенизация, сушка до предварительно установленной величины параметра), если завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

8.21. Промежуточную продукцию, предназначенную для дальнейшей обработки, следует хранить при определенных условиях, чтобы обеспечить ее пригодность для дальнейшего использования.

8.3. Отбор проб и контроль в процессе производства

8.30. Следует разработать письменные инструкции по мониторингу процесса и контролю выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции и АФС. Порядок проведения контроля в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости определяют на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании опыта, приобретаемого в процессе производства.

8.31. Критерии приемлемости, тип и объем испытаний могут зависеть от природы выпускаемых промежуточной продукции и АФС, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на непостоянство качества продукции. На начальных стадиях процесса допустимо проведение менее жесткого контроля в процессе производства, тогда как на более поздних стадиях процесса (например, стадии выделения и очистки) следует проводить более жесткий контроль.

8.32. Критические этапы контроля в процессе производства (и мониторинг критических процессов), включая точки и методы контроля, должны быть изложены в письменном виде и утверждены отделом качества.

8.33. Контроль в процессе производства может осуществлять квалифицированный производственный персонал. Корректировать данный процесс производства можно без предварительной санкции отдела качества, если такая корректировка не выходит за рамки заранее установленных пределов, утвержденных отделом качества. Все испытания и их результаты следует оформлять документально как часть записей на серию (досье на серию).

8.34. Методы отбора проб для материалов, используемых в процессе производства, промежуточной продукции и АФС, должны быть зафиксированы в письменных инструкциях. Планы отбора проб и методики должны базироваться на научно обоснованном порядке отбора проб.

8.35. Отбор проб в процессе производства следует осуществлять с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой промежуточной продукции или АФС. Необходимо разработать процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора.

8.36. При проведении испытаний в процессе производства, которые осуществляются с целью мониторинга и (или) корректировки процесса, как правило, не требуется расследовать случаи несоответствия спецификациям.

8.4. Смешивание серий промежуточной продукции или АФС

8.40. В настоящей части понятие "смешивание" означает процесс объединения веществ для получения однородной промежуточной продукции или АФС, на которую выдается одна спецификация. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной серии, полученной при кристаллизации) или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

8.41. Недопустимо смешивание в процессе производства серий веществ или продукции, не отвечающих требованиям спецификаций, с другими сериями таких веществ или продукции с целью обеспечения соответствия спецификациям. Каждая серия, входящая в состав смеси, должна быть произведена по установленной технологии, испытана отдельно от других серий и должна соответствовать установленным спецификациям перед смешиванием.

8.42. Операции смешивания приемлемы в частности для:

смешивания небольших серий для увеличения размера серии;

смешивания остатков (то есть относительно небольших количеств выделенного вещества) серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же АФС для получения единой серии.

8.43. Процессы смешивания следует надлежащим образом контролировать и оформлять документально. Полученную в результате смешивания серию при необходимости следует подвергать испытаниям на соответствие установленным спецификациям.

8.44. Записи, относящиеся к серии (досье на серию) и отражающие смешивание, должны обеспечивать возможность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

8.45. В тех случаях, когда физические характеристики АФС являются критическими (например, АФС, предназначенные для получения твердых лекарственных форм или суспензий для приема внутрь), операции смешивания следует валидировать, чтобы продемонстрировать однородность объединенной серии. Валидация должна включать проведение испытаний продукции по критическим характеристикам, на которые может оказать влияние процесс смешивания (например, распределение частиц по размерам, насыпной плотности и плотности при уплотнении).

8.46. Если смешивание может оказать отрицательное воздействие на стабильность, следует провести испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

8.47. Дату окончания срока годности или дату проведения повторных испытаний серии, полученной в результате смешивания, следует определять на основании даты производства самых старых остатков или самой старой серии в смеси.

8.5. Контроль контаминации

8.50. Остатки веществ можно вносить в последующие серии той же промежуточной продукции или АФС при условии соответствующего контроля. Это могут быть остатки, налипшие на стенку измельчителя, слой влажных кристаллов, оставшихся на стенках бака центрифуги после разгрузки, и остатки, образовавшиеся в результате неполной выгрузки жидкостей или кристаллов из рабочей емкости при переносе вещества на следующую стадию процесса. Такое внесение не должно повлечь за собой переноса продуктов разложения или микробной контаминации, которые могут отрицательно повлиять на установленный профиль примесей АФС.

8.51. Технологические операции следует проводить таким образом, чтобы предотвратить

контаминацию промежуточной продукции или АФС другими веществами.

8.52. С целью предотвращения контаминации следует соблюдать особые меры предосторожности при работе с АФС после ее очистки.

9. Упаковка и идентифицирующая маркировка АФС и промежуточной продукции

9.1. Общие требования

9.10. Должны быть приняты в форме письменного документа процедуры, в которых описаны приемка, идентификация, помещение в карантин, отбор проб, исследование и (или) испытание и выдача разрешения на использование материалов для упаковки и маркировки, а также обращение с ними.

9.11. Материалы для упаковки и маркировки должны соответствовать установленным спецификациям. Материалы для упаковки и маркировки, не соответствующие таким спецификациям, должны быть отклонены для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

9.12. Следует вести записи для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, проверке или испытании, а также об их принятии или отклонении.

9.2. Упаковочные материалы

9.20. Контейнеры (упаковки) должны обеспечивать надлежащую защиту от порчи или контаминации промежуточной продукции или АФС во время транспортирования и хранения промежуточной продукции или АФС в рекомендуемых условиях.

9.21. Контейнеры (упаковки) должны быть чистыми и, если этого требует характер промежуточной продукции или АФС, подвергаться санитарной обработке для обеспечения их пригодности для использования по назначению. Такие контейнеры (упаковки) не должны обладать химической активностью, абсорбирующими свойствами или служить источником посторонних примесей, чтобы не вызывать изменений качества промежуточной продукции или АФС сверх пределов, установленных в спецификации.

9.22. Если контейнеры (упаковки) предназначены для повторного использования, их следует очищать в соответствии с письменными инструкциями, а все предыдущие этикетки должны быть удалены или стерты.

9.3. Выдача этикеток и контроль

9.30. Доступ в зоны хранения этикеток должен быть разрешен только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

9.31. Следует применять процедуры сопоставления количества выданных этикеток, количеству использованных и возвращенных этикеток, чтобы можно было оценить расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Факты расхождения необходимо расследовать, а полученные результаты должны быть утверждены отделом (отделами) качества.

9.32. Все неиспользованные этикетки с номерами серий или другой нанесенной информацией, относящейся к этим сериям, следует уничтожать. Возвращенные этикетки следует содержать и хранить

таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

9.33. Устаревшие этикетки и этикетки с просроченными датами следует уничтожать.

9.34. Оборудование, используемое для изготовления этикеток при операциях упаковки, следует контролировать в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в записях по производству серии.

9.35. Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, следует тщательно проверять на предмет их подлинности и соответствия спецификациям, приведенным в основных записях производства. Результаты такой проверки следует оформлять документально.

9.36. Образец отпечатанной этикетки, соответствующий использованным этикеткам, следует включать в записи по производству серии.

9.4. Операции по упаковке и маркировке

9.40. Должны быть в наличии документально оформленные инструкции, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

9.41. В операциях по маркировке должно быть предусмотрено предотвращение перепутывания. Необходимо физическое или пространственное разделение работ, связанных с разной промежуточной продукцией или АФС.

9.42. Этикетки, используемые для маркировки наружной поверхности контейнеров с промежуточной продукцией или АФС, должны содержать название или идентификационный код, номер серии продукции и условия хранения, если такая информация является критической для обеспечения качества промежуточной продукции или АФС.

9.43. Если промежуточная продукция или АФС предназначены для транспортировки за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке следует указать также наименование производителя и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортирования и специальные требования, установленные законодательством государств-членов или актами органов Союза. Для промежуточной продукции и АФС, которые имеют установленный срок годности, на этикетке и в сертификате анализа следует указывать дату истечения срока годности. Для промежуточной продукции и АФС, для которых установлена дата повторных испытаний, эту дату следует указать на этикетке и (или) в сертификате анализа.

9.44. Помещения и оборудование для упаковки и маркировки следует проверить непосредственно перед их использованием, чтобы убедиться, что удалены все материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка должна быть оформлена документально в записях по производству серии, регистрационных журналах для помещений и эксплуатации оборудования или отражена в другой системе документального оформления.

9.45. Упакованную и маркированную промежуточную продукцию или АФС следует проверить, чтобы убедиться, что первичная и вторичная упаковка для серии имеют правильную маркировку. Эта проверка должна быть частью операции по упаковке. Результаты такой проверки должны быть отражены в записях по производству серии или документах по ее контролю.

9.46. Упаковки с промежуточной продукцией или АФС, подлежащие транспортированию за пределы сферы контроля производителя, следует опломбировать таким образом, чтобы в случае нарушения пломбы или ее отсутствия получатель мог обратить внимание на возможность изменения содержимого.

10. Хранение и реализация

10.1. Хранение на складе

10.10. Для хранения всех материалов при соответствующих условиях (например, контролируемые температура и влажность при необходимости) следует подготовить помещения и технические средства. Следует вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.

10.11. Если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов, то следует выделить отдельные зоны для временного хранения указанных материалов до принятия решения об их использовании.

10.2. Реализация

10.20. Реализация АФС и промежуточных продуктов третьим сторонам допускается только после выдачи отделом (отделами) качества разрешений на их выпуски, подтверждения соответствия серии уполномоченным лицом. АФС и промежуточная продукция, находящиеся в карантине могут быть переданы в другое подразделение, входящее в сферу контроля производителя, если это разрешено отделом (отделами) качества и при наличии необходимого контроля и соответствующей документации.

10.21. Условия транспортирования АФС и промежуточной продукции не должны оказывать отрицательного воздействия на их качество.

10.22. Особые условия транспортирования или хранения АФС или промежуточной продукции должны быть указаны на этикетке.

10.23. Производитель должен убедиться в том, что подрядчик, ответственный за перевозку АФС или промежуточной продукции, осведомлен о соответствующих условиях транспортирования и хранения и соблюдает их.

10.24. Должна быть внедрена система мер, позволяющая быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и (или) АФС и осуществить их отзыв.

11. Лабораторный контроль

11.1. Общий контроль

11.10. Независимый отдел (отделы) качества должен иметь в своем распоряжении соответствующие лабораторные помещения и оборудование.

11.11. Должны быть в наличии письменные инструкции, описывающие отбор проб, проведение испытаний, одобрение или отклонение материалов, а также документальное оформление и хранение лабораторных данных. Ведение лабораторных записей должно соответствовать требованиям пункта 6.6 настоящей части.

11.12. Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний должны быть научно обоснованы и гарантировать то, что исходное сырье, промежуточная продукция, АФС, этикетки и

упаковочные материалы соответствуют установленным стандартам качества и (или) чистоты. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать требованиям регистрационного досье. Могут быть также спецификации, дополняющие спецификации регистрационного досье. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, должны быть составлены соответствующим подразделением, а также проверены и утверждены отделом (отделами) качества.

11.13. Следует разработать надлежащие спецификации для АФС, соответствующие принятым стандартам и согласующиеся с процессом производства. Спецификации должны включать контроль примесей (например, органических и неорганических примесей, остаточных растворителей). Если имеется спецификация для АФС в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов и при указании недопустимых микроорганизмов следует установить пределы, требующие принятия мер, и соблюдать эти требования. Если имеется спецификация для АФС в отношении содержания эндотоксинов, то следует установить соответствующие пределы, требующие принятия мер, и соблюдать эти требования.

11.14. Все процедуры лабораторного контроля должны проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями и оформляться в письменном виде во время их выполнения. Любые отклонения от вышеуказанных процедур следует оформлять документально и объяснять.

11.15. Любые полученные данные о несоответствии показателей качества спецификации следует расследовать и документально оформлять согласно установленной процедуре. В соответствии с этой процедурой следует проанализировать данные, дать оценку того, имеются ли существенные проблемы, определить необходимые корректирующие действия и сделать выводы. Любой повторный отбор проб и (или) проведение повторных испытаний после получения результатов несоответствия спецификации следует выполнять согласно письменной процедуре.

11.16. Реактивы и стандартные растворы следует готовить и маркировать в соответствии с письменными инструкциями. На посуде с аналитическими реактивами или стандартными растворами (при необходимости) следует указывать дату, до которой они могут использоваться ("использовать до...").

11.17. При производстве АФС следует иметь (при необходимости) первичные стандартные образцы. Источник каждого первичного стандартного образца должен быть указан в документации. Необходимо вести записи хранения каждого первичного стандартного образца и его использования в соответствии с рекомендациями поставщика. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанных источников и хранящиеся в соответствии с рекомендациями поставщика, как правило, используют без проведения их испытаний.

11.18. При отсутствии первичного стандартного образца у официально признанного источника следует разработать "внутренний" первичный стандартный образец. Для достоверного установления подлинности и чистоты такого первичного стандартного образца следует провести надлежащие испытания. Необходимо сохранять соответствующую документацию проведения этих испытаний.

11.19. Вторичные стандартные образцы следует готовить, идентифицировать, испытывать, утверждать и хранить надлежащим образом. Перед первым использованием следует определять пригодность (провести первичную квалификацию) каждой серии вторичного стандартного образца путем сравнения с первичным стандартным образцом. Каждую серию вторичного стандартного образца следует периодически подвергать повторной квалификации в соответствии с письменным протоколом.

11.2. Испытания промежуточных продуктов и АФС

11.20. Для каждой серии промежуточной продукции и АФС следует проводить необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.

11.21. Как правило, для каждого АФС следует устанавливать профиль примесей, описывающий идентифицированные и неидентифицированные примеси, присутствующие в типичной серии, полученной в результате определенного контролируемого технологического процесса. Профиль примесей должен включать идентификацию или другую качественную аналитическую характеристику (например, время удерживания), пределы содержания каждой обнаруживаемой примеси и классификацию каждой идентифицированной примеси (например, органическая и неорганическая примеси, растворитель). Профиль примесей, как правило, зависит от особенностей технологического процесса и происхождения АФС. Как правило, нет необходимости определять профиль примесей для АФС растительного или животного происхождения. Вопросы, связанные с биотехнологией, регулируются в соответствии с законодательством государств-членов и актами органов Союза.

11.22. Профиль примесей через определенные промежутки времени следует сравнивать с профилем примесей, приведенным в регистрационных документах, или с ранее полученными данными, чтобы обнаружить изменения в АФС, являющиеся результатом изменений сырья, параметров работы оборудования или технологического процесса.

11.23. Следует проводить соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и АФС, если их микробиологическая чистота нормируется.

11.3. Валидация аналитических методик (см. раздел 12 настоящей части)

11.4. Сертификаты анализа

11.40. Для каждой серии промежуточной продукции или АФС должен выдаваться оригинал сертификата анализа при его запросе.

11.41. Сертификат анализа должен содержать информацию о наименовании промежуточной продукции или АФС, включая при необходимости сорт, номер серии и дату выпуска. Если для промежуточной продукции или АФС установлена дата истечения срока годности, эту дату следует указывать на этикетке и в сертификате анализа. Если для промежуточной продукции или АФС установлена дата повторного испытания, то эту дату следует указывать на этикетке и (или) в сертификате анализа.

11.42. В сертификате должен быть приведен перечень всех испытаний, проведенных в соответствии с фармакопейными требованиями или требованиями потребителя, включая допустимые пределы, а также полученные количественные значения (если результаты испытаний таковыми являются).

11.43. Сертификат должен содержать дату подписания, подпись уполномоченного сотрудника отдела (отделов) качества, наименование, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен предприятием по переупаковке (повторной обработке), в сертификате анализа следует указать наименование, адрес, номер телефона предприятия по переупаковке (повторной обработке) и дать ссылку на наименование первоначального производителя.

11.44. Если новые сертификаты выдаются предприятием по переупаковке (повторной обработке), поставщиками или уполномоченными ими лицами, действующими от своего имени или от имени этого предприятия, то в них следует указывать наименование, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализы.

Такие сертификаты должны также содержать ссылку на наименование и адрес первоначального производителя и первоначальный сертификат серии, копия которого прилагается к новому сертификату.

11.5. Контроль стабильности АФС

11.50. Необходимо принять в форме письменного документа программу продолжающихся испытаний, предназначенную для контроля стабильности характеристик АФС, полученные результаты испытаний необходимо использовать для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности АФС.

11.51. Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, должны пройти валидацию и обеспечивать получение необходимых данных о стабильности.

11.52. Образцы для испытания на стабильность следует хранить в контейнерах (упаковках), аналогичных коммерческим контейнерам (упаковкам). Например, если АФС реализуют в мешках, упакованных в фибровые барабаны, то образцы для испытаний на стабильность могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в барабаны меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу фибровых барабанов, в которых АФС поступает в продажу.

11.53. Как правило, в программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности должны быть включены первые 3 реализуемые производственные серии. Однако если данные предварительного исследования свидетельствуют, что АФС может сохранять стабильность по крайней мере в течение 2 лет, допускается использовать менее 3 серий.

11.54. В программу продолжающихся испытаний стабильности необходимо включать как минимум одну произведенную серию АФС в год (за исключением тех случаев, когда производственные серии в данном году не выпускались) и по крайней мере ежегодно проводить ее испытания для подтверждения стабильности.

11.55. Для АФС с короткими сроками хранения испытания необходимо проводить чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других АФС, сроки хранения которых составляют 1 год или меньше, следует отбирать образцы для испытаний на стабильность и проводить испытания ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а затем каждые 3 месяца. Если имеются данные, подтверждающие сохранение стабильности АФС, допускается исключить некоторые интервалы испытаний (например, 9-месячные испытания).

11.56. Необходимо, чтобы условия хранения при испытаниях на стабильность соответствовали требованиям законодательства государств-членов и актам органов Союза в отношении испытаний стабильности.

11.6. Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний

11.60. Если промежуточная продукция предназначена для передачи за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя и для нее определена дата истечения срока годности или проведения повторных испытаний, то должна быть получена информация, подтверждающая стабильность промежуточной продукции (например, опубликованные данные, результаты испытаний).

11.61. Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС должны основываться на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Общепринятой

практикой является указание для АФС даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности.

11.62. Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФС могут основываться на результатах, полученных для опытных серий, в следующих случаях:

если для опытных серий используются способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства;

если качество АФС соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе.

11.63. Для проведения повторных испытаний следует отбирать репрезентативные образцы.

11.7. Архивные образцы

11.70. Архивные образцы упаковывают и хранят с целью возможной последующей оценки качества серий АФС, но не для проведения испытаний на стабильность.

11.71. Архивные образцы каждой серии АФС, надлежащим образом маркированные, следует хранить в течение 1 года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем, или в течение 3 лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы АФС с установленной датой повторных испытаний следует хранить в течение 3 лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

11.72. При хранении архивного образца следует использовать такую же систему контейнер (упаковка), в которой хранится АФС, или такую, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. Следует хранить архивные образцы в количестве, достаточном для проведения как минимум 2 полных анализов в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или при отсутствии фармакопейной статьи - 2 полных анализов в соответствии со спецификацией (нормативным документом по качеству).

12. Валидация

12.1. Политика валидации

12.10. Производителем должна быть документально оформлена концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

12.11. Критические параметры (показатели) качества, как правило, следует определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы. Следует также определить диапазоны значений этих критических параметров (показателей) качества, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. При этом необходимо:

определить критические показатели качества АФС как продукции;

указать параметры процесса, которые могут влиять на критические показатели качества АФС;

установить диапазон значений каждого критического параметра процесса, который

предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса.

12.12. Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты АФС, подлежат валидации.

12.2. Документация по валидации

12.20. Для каждого процесса, подлежащего валидации, следует разработать протокол валидации. Этот протокол должен быть проверен и утвержден отделом (отделами) качества и другими соответствующими службами.

12.21. В протоколе валидации должны быть определены критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации (например, ретроспективная, перспективная, сопутствующая) и количество производственных циклов.

12.22. Отчет о валидации должен содержать перекрестные ссылки на протокол валидации, обобщать полученные результаты и объяснять с соответствующими выводами любые обнаруженные отклонения, включая рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

12.23. Любые отклонения от протокола валидации должны быть оформлены документально с соответствующим обоснованием.

12.3. Квалификация

12.30. До начала работ по валидации процесса следует завершить надлежащую квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификация обычно проводится по следующим этапам (по каждому этапу отдельно или по всем этапам в совокупности):

квалификация проекта (design qualification, DQ) - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

квалификация монтажа (installation qualification, IQ) - документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями производителя и (или) требованиями пользователя;

квалификация функционирования (operational qualification, OQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы;

квалификация эксплуатации (performance qualification, PQ) - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и воспроизводятся показатели, соответствующие утвержденным требованиям и характеристикам процесса.

12.4. Подходы к валидации процесса

12.40. Валидация процесса - это документально оформленное доказательство того, что процесс, протекающий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или АФС, соответствующих

предварительно заданным спецификациям и показателям качества.

12.41. Существует 3 подхода к валидации. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы. Эти подходы и их применимость описаны ниже.

12.42. Перспективную валидацию обычно следует выполнять для всех процессов, связанных с производством АФС, как указано в пункте 12.12 настоящей части. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством АФС, должна быть завершена до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой АФС.

12.43. Сопутствующая валидация может быть проведена при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий АФС, если серии АФС выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии АФС могут быть выпущены и использованы для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля и мониторинга серий АФС.

12.44. Исключением, позволяющим провести ретроспективную валидацию, являются достаточно организованные процессы, которые обеспечивают производство АФС без существенных изменений его качества вследствие изменений сырья, оборудования, систем, помещений и процесса производства. Такой подход к валидации может быть использован, если:

определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или дефекты продукции по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

были установлены профили примесей для данной АФС.

12.45. Серии, отобранные для ретроспективной валидации, должны представлять собой репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за проверяемый период, в том числе любых серий, не соответствующих спецификациям. При этом количество таких серий должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

12.5. Программа валидации процесса

12.50. Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или значимости изменения процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для 3 последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных АФС или длительные процессы производства АФС). Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, как правило, необходимо исследовать данные для 10 - 30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число может быть уменьшено.

12.51. Во время проведения исследований по валидации процесса следует контролировать и проверять его критические параметры. Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования

оборудования, можно не включать в валидацию процесса.

12.52. Валидация процесса должна подтверждать, что профиль примесей для каждого АФС находится в заданных пределах. Профиль примесей должен быть аналогичен (либо быть лучше) ранее полученному профилю примесей, а также в соответствующих случаях профилю примесей, установленному при разработке процесса, или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

12.6. Периодическая проверка валидированных систем

12.60. Системы и процессы следует подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не были внесены существенные изменения и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивает производство материала, соответствующего спецификациям, повторная валидация, как правило, не проводится.

12.7. Валидация очистки

12.70. Процедуры очистки, как правило, должны пройти валидацию. Обычно валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляет наибольшую опасность для качества АФС. Например, на начальных стадиях технологического процесса может не потребоваться проведение валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества будут удалены на последующих стадиях очистки.

12.71. Валидация процедур очистки должна отражать фактический характер использования оборудования. Если разные АФС или разную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или АФС. Такой выбор должен основываться на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков с учетом их активности, токсичности и стабильности.

12.72. В протоколе валидации очистки должны быть описаны оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе следует также указать виды отбираемых проб, способы их отбора и маркировки.

12.73. Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб должны включать соответствующие методы (например, забор мазков или смывов, прямую экстракцию и др.). Используемые методы отбора проб должны позволять количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Следует учитывать, что использование метода отбора проб посредством забора мазков неосуществимо, если контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования (например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, а также небольшое по размеру сложное оборудование (например, микронизаторы и микрораспылители)) и (или) если существуют ограничения процесса (например, обработка токсичных веществ), в этих случаях необходимо предусмотреть иной метод отбора проб.

12.74. Следует использовать валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел обнаружения каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы установить достижение приемлемого уровня остатков или контаминантов. Для методики следует установить достигаемый

уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков должны быть практичными, достижимыми, проверяемыми и должны основываться на содержании наиболее вредного остатка. Пределы можно устанавливать, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве АФС или наиболее вредного компонента АФС.

12.75. Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в АФС, или для других процессов, где может быть значимым такая контаминация (например, производство нестерильных АФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов), исследование очистки (санитарной обработки) оборудования следует проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

12.76. Процедуры очистки следует контролировать с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования можно контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших участках, если есть основания полагать, что они могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.

12.8. Валидация аналитических методик

12.80. Если используемые аналитические методики не включены в Фармакопею Союза, фармакопеи государств-членов или в базовую фармакопею, определенную в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов, а также другие стандарты, применяемые в рамках Союза, то они должны пройти валидацию. Пригодность всех используемых методик испытаний следует проверять в реальных условиях применения и оформлять документально.

12.81. Валидацию методик следует проводить с учетом обоснования характеристик, приведенных в соответствующих актах органов Союза по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства АФС.

12.82. До начала валидации аналитических методик следует провести соответствующую квалификацию аналитического оборудования.

12.83. Следует вести подробные записи всех изменений валидированной аналитической методики. Такие записи должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, обеспечивающим такую же точность и надежность аналитической методики, как и результаты, полученные с помощью ранее принятой аналитической методики.

13. Контроль изменений

13.10. Следует разработать формализованную систему контроля изменений для оценки всех изменений, которые могут повлиять на производство и контроль промежуточной продукции и АФС.

13.11. Следует предусмотреть письменные процедуры для идентификации, документального оформления, соответствующей проверки и утверждения изменений в отношении исходного сырья, спецификаций, аналитических методик, помещений, вспомогательных систем, оборудования (включая компьютерное оборудование), стадий процесса, материалов для маркировки и упаковки, а также компьютерного программного обеспечения.

13.12. Любые предложения по изменениям, касающимся соблюдения требований настоящих Правил, должны быть составлены, проверены и утверждены соответствующими подразделениями производителя, а затем проверены и утверждены отделом (отделами) качества.

13.13. Следует оценить возможное влияние предложенного изменения на качество промежуточной продукции или АФС. Процедура классификации изменений используется при определении объема испытаний, валидации и документации, требуемых для обоснования изменений, вносимых в ранее валидированный процесс. Изменения могут быть классифицированы (например, как существенные или несущественные) в зависимости от их характера и объема, а также влияния, которое они могут оказать на процесс. С учетом обоснованного заключения следует определить, какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений.

13.14. При внедрении утвержденных изменений следует принять меры по пересмотру всех документов, на содержание которых влияют эти изменения.

13.15. После внедрения изменения в производство следует провести оценку первых серий, произведенных или испытанных после внедрения этого изменения.

13.16. Следует оценить возможность воздействия критических изменений на стабильность и на установленные даты повторных испытаний или даты истечения срока годности. При необходимости образцы промежуточной продукции или АФС, которые были произведены посредством измененного процесса, могут быть введены в программу ускоренного изучения стабильности и (или) включены в программу мониторинга стабильности.

13.17. Следует проинформировать соответствующих производителей лекарственных препаратов (в том числе лекарственных препаратов в форме нерасфасованных продуктов) об изменениях в установленных технологических процессах и процедурах контроля процесса, которые могут повлиять на качество АФС.

14. Отклонение и повторное использование материалов

14.1. Отклонение

14.10. Промежуточную продукцию и АФС, которые не соответствуют установленным спецификациям, следует содержать в условиях карантина, промаркировав так, чтобы обеспечить их явное отличие от продукции и АФС, соответствующих установленным спецификациям. Такую промежуточную продукцию или АФС можно подвергнуть повторной обработке или переработке. Окончательное решение в отношении отклоненных материалов должно быть оформлено документально.

14.2. Повторная обработка

14.20. Повторное использование в процессе производства промежуточной продукции или АФС, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других соответствующих стадий обработки химическими или физическими способами (например, дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение), являющихся частью установленного производственного процесса, обычно считаются приемлемыми. Однако если повторная обработка используется для большинства серий, то ее следует включить в качестве части стандартного технологического процесса.

14.21. Продолжение осуществления стадии технологического процесса, для которой контроль в процессе производства показал, что она не завершена, считается частью обычного технологического процесса, а не повторной обработкой.

14.22. Введение непрореагировавшего вещества в процесс вновь и повторное проведение химической реакции считаются повторной обработкой, если это не является частью установленного процесса. Такой повторной обработке должна предшествовать тщательная оценка, гарантирующая, что это не окажет негативного влияния на качество промежуточной продукции или АФС вследствие возможного образования побочных продуктов и веществ, прореагировавших сверх установленной нормы.

14.3. Переработка

14.30. Перед принятием решения о переработке серий, не соответствующих установленным нормам или спецификациям (нормативным документам по качеству), следует провести расследование причин такого несоответствия.

14.31. Серии, подвергнутые переработке, должны быть объектом соответствующей оценки, испытаний, исследования стабильности, если для этого есть основания, и документального оформления, чтобы показать, что переработанная продукция по качеству эквивалентна продукции, произведенной посредством первоначально установленного производственного процесса. Наиболее целесообразным подходом к валидации процедур переработки является сопутствующая валидация. Это позволяет составить записи процедуры переработки, установить порядок ее проведения и определить ожидаемые результаты. Если переработке подлежит только одна серия, то может быть составлен письменный отчет, а серия разрешена к выпуску сразу после подтверждения ее приемлемости.

14.32. Должны быть приняты в форме письменного документа процедуры для сравнения профиля примесей каждой переработанной серии с профилями примесей серий, произведенных посредством установленного процесса. Если применяемые аналитические методики не позволяют адекватно охарактеризовать переработанную серию, то следует воспользоваться дополнительными методиками.

14.4. Регенерация материалов и растворителей

14.40. Регенерация реактивов, промежуточной продукции или АФС (например, из маточной жидкости или фильтратов) считается допустимой при условии наличия утвержденных процедур регенерации и соответствия регенерированных материалов спецификациям, подходящим для их предполагаемого использования.

14.41. Допускаются регенерация и повторное использование растворителей в тех же или других процессах при условии, что процедуры регенерации контролируются и проверяются для обеспечения соответствия растворителей соответствующим стандартам перед их повторным использованием или смешиванием с другими материалами, допустимыми к использованию.

14.42. Новые и регенерированные растворители и реактивы можно смешивать, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех технологических процессов, в которых они могут использоваться.

14.43. Использование регенерированных растворителей, маточных жидкостей и других регенерированных веществ должно быть оформлено документально.

14.5. Возврат

14.50. Возвращенную промежуточную продукцию или возвращенные АФС следует маркировать соответствующим образом и содержать в условиях карантина.

14.51. Если состояние контейнеров (упаковки) или условия, в которых хранились или транспортировались промежуточная продукция или АФС до или в процессе их возврата, вызывают сомнения относительно качества промежуточной продукции или АФС, то возвращенная промежуточная продукция или возвращенные АФС подлежат повторной обработке, переработке или уничтожению.

14.52. Следует вести записи возврата промежуточной продукции или АФС. Для каждого возврата в документации следует указать:

наименование и адрес грузополучателя;

наименование промежуточной продукции или АФС, номер серии и возвращенное количество промежуточной продукции или АФС;

причину возврата;

указание на использование или уничтожение возвращенной промежуточной продукции или АФС.

15. Претензии и отзывы

15.10. Все претензии к качеству, полученные в устной или письменной форме, должны быть оформлены документально и расследованы согласно письменной инструкции.

15.11. Записи рассмотрения претензий должны содержать:

наименование, адрес и номер телефона лица, предъявившего претензию;

фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, предъявившего претензию, его должность (при наличии);

суть претензии (включая наименование и номер серии АФС);

дату поступления претензии;

первоначально принятые меры с указанием даты их осуществления и лица, принявшего меры;

любые последующие действия, связанные с предъявленной претензией;

ответ, направленный лицу, предъявившему претензию (включая дату направления ответа);

окончательное решение, принятое в отношении серии или партии промежуточной продукции или АФС в связи с предъявленной претензией.

15.12. Записи рассмотрения претензий следует сохранять с целью оценки тенденций, частоты поступления претензий и их значимости для принятия дополнительного и при необходимости немедленного корректирующего действия.

15.13. Необходимо принять в форме письменного документа процедуру для определения обстоятельств, при которых следует рассматривать вопрос об отзыве промежуточной продукции или АФС.

15.14. Процедура отзыва должна определять, кто должен принимать участие в оценке информации, как следует начинать процедуру отзыва, кого следует проинформировать об отзыве промежуточной продукции или АФС и как следует поступать с отозванной промежуточной продукцией или АФС.

15.15. В случае серьезной или потенциально угрожающей жизни ситуации следует проинформировать об этом уполномоченные органы государств-членов, местные и (или) международные уполномоченные органы, а также при необходимости дальнейших совместных действий обратиться к ним за консультацией.

16. Производство по контракту (включая лабораторный контроль качества)

16.10. Работающие по контрактам производители, а также осуществляющие контроль качества лаборатории, должны соблюдать требования настоящих Правил. Следует уделить особое внимание предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости.

16.11. Производитель должен проводить оценку конкретных операций, выполняемых на участках выполняющих по его заказу работы по контракту других производителей, а также осуществляющих контроль качества лабораторий, на соответствие требованиям настоящих Правил.

16.12. У производителя должен храниться оригинал заключенного в письменной форме договора (контракта или официального соглашения) между заказчиком и исполнителем, в котором подробно определены обязанности каждой из сторон по соблюдению требований настоящих Правил, включая мероприятия в отношении качества.

16.13. Контрактом должно быть предусмотрено право заказчика проводить аудит производства исполнителя на соответствие требованиям настоящих Правил.

16.14. Если разрешено выполнение работ по субподрядам, то исполнитель не должен передавать третьей стороне какую-либо часть доверенных ему по контракту работ без предварительной оценки и заключения дополнительных соглашений с производителем, по заказу которого выполняются работы.

16.15. Производственные и лабораторные записи следует хранить на участке, на котором выполнялись работы. Производителем должна быть организована возможность доступа к указанным записям.

16.16. Не допускается внесение изменений в технологический процесс, методики испытаний, спецификации или другие требования контракта, а также замена или модернизация оборудования, относящиеся к предмету контракта, без уведомления заказчика и утверждения им изменений.

17. Поставщики или лица, действующие от их имени (агенты, брокеры и трейдеры), дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке

17.1. Область применения

17.10. Настоящий раздел относится к лицам и организациям, не являющимся первоначальным производителем, которые могут приобретать, переупаковывать, перемаркировывать, поставлять (продавать) и хранить АФС или промежуточную продукцию.

17.11. Все поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны соблюдать требования настоящих Правил.

17.2. Прослеживаемость реализованных АФС и промежуточной продукции

17.20. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны обеспечивать полную прослеживаемость поставляемых ими АФС и промежуточной продукции. Для этого должны быть оформлены и сохранены следующие документы (документально зафиксированные данные):

наименование первоначального производителя;

адрес первоначального производителя;

заказы на поставку;

накладные (транспортные документы);

документация о приемке;

наименование или обозначение АФС или промежуточной продукции;

номер серии, присвоенный производителем;

записи транспортирования и реализации;

оригиналы сертификатов анализа, включая сертификаты, полученные после переупаковки или перемаркировки, а также сертификаты, полученные от первоначального производителя;

дата проведения повторных испытаний или дату истечения срока годности.

17.3. Управление качеством

17.30. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны создать, задокументировать и внедрить эффективную систему управления качеством, как указано в разделе 2 настоящей части, а также вести необходимую документацию.

17.4. Переупаковка, перемаркировка и хранение АФС и промежуточной продукции

17.40. Переупаковку, перемаркировку и хранение АФС и промежуточной продукции следует осуществлять в соответствии с требованиями настоящих Правил, чтобы избежать перепутывания или утраты идентичности либо чистоты АФС или промежуточной продукции.

17.41. Переупаковку следует осуществлять в соответствующих условиях производственной среды для предотвращения контаминации или перекрестной контаминации.

17.5. Стабильность

17.50. Если АФС или промежуточную продукцию переупаковывают в контейнеры (первичную упаковку), тип которых отличается от используемого производителем АФС или промежуточной

продукции, то необходимо исследовать стабильность для обоснования установленной даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний.

17.6. Передача информации

17.60. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны передавать всю информацию от производителя АФС или промежуточной продукции потребителю и от потребителя - производителю АФС или промежуточной продукции в том случае, если она касается качества АФС или промежуточной продукции или решений, принятых уполномоченными органами в отношении данной АФС или промежуточной продукции.

17.61. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке, поставляющие АФС или промежуточную продукцию потребителю, должны указывать наименование первоначального производителя АФС или промежуточной продукции и номер (номера) поставляемой серии.

17.62. Поставщик обязан также по запросу уполномоченных органов государств-членов представить информацию о первоначальном производителе АФС или промежуточной продукции. Первоначальный производитель может дать ответ уполномоченному органу непосредственно или через уполномоченных им посредников при наличии у них соответствующих полномочий).

17.63. Необходимо соблюдать специальные требования в отношении сертификатов анализа, указанные в пункте 11.4 настоящей части.

17.7. Работа с претензиями и отзывами

17.70. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны вести записи рассмотрения претензий и отзывов, как указано в разделе 15 настоящей части, в отношении всех претензий и отзывов, которые относятся к сфере их деятельности.

17.71. При необходимости поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны рассматривать претензию совместно с первоначальным производителем АФС или промежуточной продукции, чтобы определить, следует ли предпринимать дальнейшие действия совместно с другими потребителями, которые могли получить такие же АФС или промежуточную продукцию, либо с уполномоченным органом, либо со всеми заинтересованными сторонами. Расследование причины претензии или отзыва должно проводиться соответствующей стороной, к сфере деятельности которой относятся претензия или отзыв, и оформляться документально.

17.72. Если претензия касается первоначального производителя АФС или промежуточной продукции, то записи рассмотрения претензии, которые ведут поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке, должны содержать все данные, полученные от первоначального производителя АФС или промежуточной продукции (включая дату и представленную информацию).

17.8. Работа с возвратами

17.80. Работу с возвратами продукции проводится в соответствии с требованиями пункта 14.52 настоящей части. Поставщики или лица, действующие от их имени, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны вести документацию по возвращенным АФС и

промежуточной продукции.

18. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток или ферментации

18.1. Общие требования

18.10. В настоящем разделе рассматриваются специальные требования к контролю АФС или промежуточной продукции, которые производят посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных организмов, недостаточно отраженные в других разделах настоящих Правил. Этот раздел настоящих Правил не следует рассматривать отдельно от других разделов настоящих Правил, поскольку, как правило, требования, приведенные в других разделах настоящих Правил, также применимы к такой продукции. Следует отметить, что для "классических" процессов получения низкомолекулярных веществ и для процессов, в которых рекомбинантные и нереккомбинантные организмы используются для производства белков и (или) полипептидов, применяют одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В настоящем разделе указаны эти различия, если они существуют на практике. Как правило, степень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

18.11. Термин "биотехнологический процесс" относится к использованию клеток или организмов, полученных или модифицированных посредством технологии рекомбинантной ДНК, гибридной или другой технологии, с целью производства АФС. АФС, полученные с помощью биотехнологических процессов, обычно состоят из таких высокомолекулярных соединений, как белки и полипептиды, специальное руководство в отношении которых приведено в настоящем разделе. По технологии рекомбинантной ДНК также могут быть получены такие определенные АФС с низкой молекулярной массой, как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля этих видов АФС аналогичен контролю, применяемому для классической ферментации.

18.12. Термин "классическая ферментация" относится к процессам получения АФС, в которых используются природные микроорганизмы и (или) микроорганизмы, модифицированные общепринятыми методами (например, посредством облучения или химического мутагенеза). АФС, полученные посредством классической ферментации, обычно являются такими продуктами с низкой молекулярной массой, как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

18.13. Производство АФС или промежуточной продукции из клеточных культур или методом ферментации включает в себя такие процессы, как культивирование клеток или экстрагирование и очистка материала, полученного от живых организмов. Следует отметить, что эти процессы могут включать такую дополнительную стадию, являющуюся частью производственного процесса, как физико-химическая модификация. Используемое сырье (среды, буферные компоненты) может обеспечивать возможность роста контаминирующих микроорганизмов. В зависимости от источника, способа получения и предполагаемого применения АФС или промежуточной продукции может быть необходим контроль бионагрузки, контаминации вирусами и (или) эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

18.14. Для обеспечения качества промежуточной продукции и (или) АФС на всех стадиях производства следует установить надлежащий контроль. Хотя настоящая часть применяется начиная со стадии культивирования клеток или ферментации, предшествующие стадии (например, создание банка клеток) следует осуществлять при надлежащем производственном контроле. Настоящая часть охватывает культивирование клеток или ферментацию начиная с того момента, когда из банка клеток

извлекают флакон с культурой клеток для использования в производстве.

18.15. Для сведения к минимуму риска контаминации следует использовать надлежащее оборудование и проводить контроль производственной среды. Критерии приемлемости для качества производственной среды и частота контроля зависят от стадии и условий технологического процесса (открытые, закрытые или изолированные системы).

18.16. Внутрипроизводственный контроль необходимо, как правило, распространить на следующее:

поддержание рабочего банка клеток (при наличии);

правильный посев и рост культуры;

контроль критических рабочих параметров во время культивирования клеток или ферментации;

контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности (при необходимости);

процедуры сбора и очистки, при которых происходит удаление клеток, клеточных остатков и компонентов сред с одновременной защитой промежуточной продукции или АФС от контаминации (особенно контаминации микробиологической природы) и ухудшения качества;

контроль бионагрузки и уровней эндотоксинов на соответствующих стадиях технологического процесса (при необходимости);

вопросы вирусной безопасности в соответствии с законодательством государств-членов.

18.17. При необходимости, то следует доказать, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси и контаминанты удалены.

18.2. Поддержание банка клеток и ведение записей

18.20. Доступ к банкам клеток должен быть разрешен только лицам, имеющим на это полномочия.

18.21. Банки клеток должны храниться в условиях, специально предназначенных для обеспечения поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

18.22. Следует вести и сохранять записи использования и условий хранения флаконов из банков клеток.

18.23. При необходимости банки клеток следует периодически проверять с целью определения их пригодности для использования.

18.24. Более подробная информация, касающаяся поддержания банков клеток установлена соответствующими положениями законодательства государств-членов.

18.3. Культивирование клеток или ферментация

18.30. Если клеточные субстраты, среды, буферы и газы необходимо добавлять в асептических условиях, то по возможности следует использовать закрытые или изолированные системы. Если посев в первоначальной емкости или последующие переносы либо добавления сред, буферов выполняются в открытых емкостях, то следует осуществлять контроль и соответствующие процедуры для сведения к минимуму риска контаминации.

18.31. Если микробная контаминация может повлиять на качество АФС, то операции с использованием открытых емкостей следует проводить в боксе, обеспечивающем биологическую безопасность, или в производственной среде, контролируемой таким же образом.

18.32. При работе с культурами клеток персонал должен быть одет в специальную одежду и соблюдать специальные меры предосторожности.

18.33. Для обеспечения постоянства установленного процесса следует контролировать критические рабочие параметры (например, температуру, рН, скорость перемешивания, добавление газов, давление). Также следует контролировать рост, жизнеспособность (для большинства процессов культивирования клеток) и при необходимости продуктивность клеток. Критические параметры будут отличаться в зависимости от процессов и для классической ферментации может не потребоваться контроль определенных параметров (например, жизнеспособности клеток).

18.34. Оборудование, используемое для культивирования клеток, после использования должно быть очищено и стерилизовано. При необходимости оборудование для проведения ферментации также должно быть очищено, дезинфицировано или стерилизовано.

18.35. Питательные среды перед их использованием следует стерилизовать, если это целесообразно для предотвращения неблагоприятного влияния на качество АФС.

18.36. Для выявления контаминации и определения действий, которые необходимо осуществить, должны быть в наличии соответствующие процедуры, к которым относятся процедуры определения влияния контаминации на продукцию и процедуры деконтаминации оборудования и возвращения его к состоянию, позволяющему использовать это оборудование для производства последующих серий. Посторонние организмы, обнаруженные в ходе процессов ферментации, следует при необходимости идентифицировать и оценить их влияние на качество продукции. Результаты таких оценок следует принимать во внимание при решении вопроса о возможности использования полученного материала.

18.37. Следует сохранять записи случаев выявления контаминации.

18.38. После очистки универсального (предназначенного для производства многих видов продукции) оборудования между циклами по производству разной продукции может потребоваться проведение дополнительных испытаний с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.

18.4. Сбор, выделение и очистка

18.40. Стадии сбора как для удаления клеток или клеточных компонентов, так и для сбора клеточных компонентов после разрушения следует осуществлять с помощью оборудования и в зонах, предназначенных для сведения к минимуму риска контаминации.

18.41. Процедуры сбора и очистки, позволяющие удалять или инактивировать микроорганизм-продуцент, клеточные остатки и компоненты сред (при сведении к минимуму разрушения, контаминации и снижения качества), должны обеспечивать получение промежуточной продукции или АФС постоянного качества.

18.42. Все оборудование после использования должно быть очищено и подвергнуто санитарной обработке в установленном порядке. Производство нескольких последовательных серий промежуточной продукции и АФС без очистки оборудования допускается только в том случае, если это не оказывает влияния на их качество.

18.43. При использовании открытых систем очистка должна проводиться в контролируемых

условиях производственной среды, обеспечивающих сохранение качества продукции.

18.44. Если оборудование используется для производства различных видов продукции, могут применяться такие дополнительные виды контроля, как использование специальных хроматографических смол или проведение дополнительных испытаний.

18.5. Стадии удаления или инактивации вирусов

18.50. Для получения более конкретной информации следует воспользоваться соответствующими нормативными правовыми актами государств-членов.

18.51. Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их следует осуществлять в пределах параметров, прошедших валидацию.

18.52. Следует принимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения потенциальной контаминации вирусами продукции, прошедшей стадии удаления или инактивации вирусов, от продукции, которая эти стадии не прошла. Поэтому обработку в открытых системах следует осуществлять в зонах, отделенных от других этапов технологического процесса и имеющих отдельные системы обработки воздуха.

18.53. Одно и то же оборудование, как правило, не используется на различных стадиях очистки. Однако если необходимо использовать одно и то же оборудование, его перед повторным использованием следует надлежащим образом очистить и подвергнуть санитарной обработке. Следует предпринимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения возможного переноса вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или производственную среду).

19. АФС, предназначенные для клинических исследований (испытаний)

19.1. Общие требования

19.10. Не все виды контроля, описанные в настоящей части, применимы при производстве оригинальных АФС, предназначенных для проведения исследований во время их разработки. В настоящем разделе приведены специальные требования к этим АФС.

19.11. Контроль, осуществляемый при производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, должен соответствовать фазе разработки лекарственного препарата, в состав которого входит АФС. Процесс и методики исследований должны быть гибкими для обеспечения возможности внесения изменений по мере накопления знаний о процессе и продвижения исследований лекарственного препарата от доклинических исследований к клиническим исследованиям. Когда разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой АФС получают для применения в лекарственном препарате, предназначенном для клинических исследований, производители должны гарантировать, что АФС произведены с помощью надлежащих технических средств с использованием соответствующих процедур производства и контроля, необходимых для обеспечения качества АФС.

19.2. Качество

19.20. При производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо применять соответствующие требования настоящих Правил и надлежащую процедуру одобрения каждой серии.

19.21. Необходимо организовать независимый от производства отдел (отделы) качества для одобрения или отклонения каждой серии АФС, предназначенной для клинических исследований.

19.22. Некоторые функции по проведению испытаний, выполняемых обычно отделом (отделами) качества, можно осуществлять в других подразделениях.

19.23. Мероприятия в отношении качества должны включать систему испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и АФС.

19.24. Следует анализировать проблемы, связанные с производством и качеством.

19.25. Текст маркировки АФС, предназначенных для клинических исследований, следует надлежащим образом контролировать: в нем должно быть указано, что вещество предназначено для исследовательских целей.

19.3. Помещения и оборудование

19.30. Во время всех фаз клинического исследования, включая использование опытных участков или лабораторий для производства серий АФС, предназначенных для клинических исследований, должны быть предусмотрены процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и соответствует своему назначению.

19.31. Порядок эксплуатации оборудования должен гарантировать проведение работ с исходным сырьем таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

19.4. Контроль исходного сырья

19.40. Исходное сырье, используемое при производстве АФС, предназначенных для клинических исследований, следует оценивать посредством проведения испытаний или получать вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком, и проводить испытание на подлинность. Если вещество считается опасным, то достаточно анализа, проведенного поставщиком.

19.41. В некоторых случаях пригодность исходного сырья можно определять перед использованием на основании его пригодности при проведении реакции небольшого масштаба (то есть испытания функциональной пригодности), что предпочтительнее, чем только одни аналитические испытания.

19.5. Производство

19.50. Процесс производства АФС, предназначенных для клинических исследований, следует фиксировать в лабораторных журналах, в записях на серию или с помощью других подходящих средств. Эти документы должны включать информацию об использовании производственного сырья, оборудовании, технологическом процессе, а также научные наблюдения.

19.51. Ожидаемые выходы продукции могут различаться значительно и быть менее определенными, чем ожидаемые выходы продукции в процессах, выполняемых в промышленном масштабе. Расследование причин отклонений от объема ожидаемого выхода не требуется.

19.6. Валидация

19.60. Если произведена одна серия АФС или изменения процесса во время разработки АФС делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, валидация процесса производства

АФС, предназначенной для клинических исследований, обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество АФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки и при необходимости квалификации оборудования.

19.61. Если серии производят для коммерческого использования, даже при условии, что такие серии производят в опытном или опытно-промышленном масштабе, валидацию процесса следует проводить в соответствии с разделом 12 настоящей части.

19.7. Изменения

19.70. Изменения в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний следует вносить во время разработки по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение следует надлежащим образом регистрировать.

19.8. Лабораторный контроль

19.80. Несмотря на то что аналитические методики, используемые для оценки серии АФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, они должны быть научно обоснованы.

19.81. Должна быть организована система хранения архивных образцов всех серий. Эта система должна обеспечивать сохранность достаточного количества каждого архивного образца в течение определенного периода после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

19.82. Определение даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний, как указано в подразделе 11.6 настоящей части, применимо по отношению к существующим АФС, предназначенным для клинических исследований. Для новых АФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, требования, определенные в указанном подразделе, обычно не применяются.

19.9. Документация

19.90. Система документации должна гарантировать, что информация, полученная в ходе разработки и производства АФС, предназначенных для клинических исследований, будет оформлена должным образом и доступна для использования.

19.91. Разработка и применение аналитических методик, используемых для подтверждения выпуска серии АФС, предназначенной для клинических исследований, должны быть оформлены документально.

19.92. Должна быть разработана и внедрена система хранения записей по производству и контролю и соответствующей документации. Эта система должна обеспечивать хранение записей и документов в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

20. Термины и определения

Для целей настоящей части используются основные понятия, которые означают следующее:

"активная фармацевтическая субстанция" (АФС, active pharmaceutical ingredient, API) - вещество или смесь веществ, используемые в производстве лекарственного препарата, которые в процессе

производства становятся его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием, предназначены для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывают влияние на структуры или физиологические функции организма;

"бионагрузка" (bio burden) - уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства активной фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в активной фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

"валидация" (validation) - документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, методика или система будут постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

"вспомогательные материалы" (process aids) - материалы, за исключением растворителей, являющиеся вспомогательными при производстве промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции и сами по себе не участвующие в химической или биологической реакции (например, фильтрующие материалы, активированный уголь и т.п.);

"выход ожидаемый" (yield, expected) - количество материала или процент от теоретического выхода, ожидаемые на любой соответствующей стадии технологического процесса, основанные на данных, предварительно полученных при производстве этого материала в лабораторных, опытных или промышленных условиях;

"выход теоретический" (yield, theoretical) - количество материала, которое определено на основании количества используемого материала и могло бы быть произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса;

"дата истечения срока годности" (expiry date or expiration date) - дата, указанная на упаковке (этикетках) активной фармацевтической субстанции и обозначающая период времени, в течение которого при хранении в установленных условиях характеристики активной фармацевтической субстанции должны оставаться в пределах спецификаций и по истечении которого активную фармацевтическую субстанцию нельзя использовать;

"дата повторного испытания" (retest date) - дата проведения повторного контроля материала для подтверждения его пригодности для дальнейшего использования;

"исходное сырье" (raw material) - общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

"исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции" (API starting material) - сырье, промежуточная продукция или другие активной фармацевтической субстанции, которые используются для производства активной фармацевтической субстанции и входят в структуру активной фармацевтической субстанции в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции может быть закуплено у одного или нескольких поставщиков, либо может производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства активной фармацевтической субстанции, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру;

"калибровка" (calibration) - демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает

результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца, или с результатами сопоставимого со стандартом образца во всем соответствующем диапазоне измерений;

"карантин" (quarantine) - статус веществ и материалов, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении;

"квалификация" (qualification) - действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Квалификация является частью валидации, но отдельные этапы квалификации сами по себе не являются элементами валидации процесса;

"компьютеризированная система" (computerized system) - процесс или операция, объединенные в одно целое с компьютерной системой;

"компьютерная система" (computer system) - группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спроектированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций;

"контаминация" (contamination) - нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или активную фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования;

"контроль в процессе производства" (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) (in-process control or process control) - проверки, осуществляемые в ходе технологического процесса с целью надзора (мониторинга) и при необходимости регулирования процесса и (или) для подтверждения того, что промежуточная продукция или активная фармацевтическая субстанция соответствуют спецификациям;

"контроль качества" (quality control, QC) - проверка или испытание на соответствие спецификациям;

"критерии приемлемости" (допустимые нормы) (acceptance criteria) - числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний;

"критический" (critical) - термин, относящийся к производственной стадии, условию технологического процесса, требованию испытаний или любому другому существенному параметру или предмету, которые следует поддерживать в рамках предварительно установленных критериев для обеспечения соответствия активной фармацевтической субстанции своей спецификации;

"лекарственный препарат" (drug (medicinal) product) - лекарственное средство в виде лекарственной формы;

"материал" (material) - общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, активную фармацевтическую субстанцию и материалы для упаковки и маркировки;

"маточная жидкость" (mother liquor) - остаточная жидкость после процессов кристаллизации или выделения. Маточная жидкость может содержать непрореагировавшие вещества, промежуточную продукцию, некоторые количества активной фармацевтической субстанции и (или) примесей. Она может быть использована для дальнейшей обработки;

"номер серии, номер партии" (batch number or lot number) - уникальная комбинация цифр, букв и (или) символов, которые идентифицируют серию (партию) и на основании которых можно определить историю ее производства и реализации;

"обеспечение качества" (quality assurance, QA) - совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все активные фармацевтические субстанции имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии;

"отдел (отделы) качества" (quality unit(s)) - подразделение, независимое от производства и выполняющее обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации;

"отклонение" (deviation) - отступление от утвержденной инструкции или утвержденного документа;

"перекрестная контаминация" (cross-contamination) - загрязнение материала или продукции другим материалом или продукцией;

"переработка" (reworking) - проведение одной или нескольких стадий, отличающихся от установленного производственного процесса, с целью обработки такой промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, которая не соответствует стандартам или спецификациям, для получения промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции приемлемого качества (например, перекристаллизация с помощью другого растворителя);

"повторная обработка" (reprocessing) - возвращение в процесс промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и повторное проведение стадии кристаллизации или других соответствующих химических или физических стадий обработки (например, дистилляции, фильтрации, хроматографирования, измельчения), являющихся частью утвержденного производственного процесса. Продолжение осуществления стадии технологического процесса после того, как контроль в процессе производства показал, что стадия не завершена, считается частью обычного процесса, а не повторной обработкой;

"подписано (подпись)" (signed (signature)) - подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Подпись может быть в виде инициалов, полного рукописного варианта имени и фамилии, рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи;

"примесь" (impurity) - любой компонент, присутствующий в промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции, наличие которого нежелательно;

"производитель, работающий по контракту" (contract manufacturer) - производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя;

"производство" (manufacture) - операции и виды контроля, связанные с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой, выпуском, хранением и отгрузкой активной фармацевтической субстанции;

"промежуточная продукция" (intermediate) - материал, который получают в ходе стадий технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке, прежде чем станет активной фармацевтической субстанцией. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса

может подвергаться или не подвергаться выделению;

"протокол валидации" (validation protocol) - документально оформленный план, указывающий, как следует проводить валидацию, и определяющий критерии приемлемости. Например, в протоколе валидации производственного процесса должны быть указаны технологическое оборудование, критические параметры процесса и его рабочие режимы, характеристики продукции, отбор проб, данные испытаний, которые необходимо собрать, количество валидационных циклов и приемлемые результаты испытаний;

"профиль примесей" (impurity profile) - описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в активной фармацевтической субстанции;

"процедура" (procedure) - документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

"растворитель" (solvent) - неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

"серия (партия)" (batch (lot)) - конкретное количество материала, полученного в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

"спецификация" (specification) - перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Соответствие спецификации означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости;

"стандартный образец, вторичный" (reference standard, secondary) - субстанция установленных качества и чистоты, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, используемая в качестве стандартного образца для текущих лабораторных анализов;

"стандартный образец, первичный" (reference standard, primary) - субстанция, являющаяся подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний, и обладающая высокой степенью чистоты. Этот стандарт может быть получен из официально признанного источника или посредством независимого синтеза, или получен из используемого в производстве вещества с высокой степенью чистоты, или приготовлен посредством последующей очистки вещества, используемого в производстве;

"технологический процесс" (production) - все операции по производству активной фармацевтической субстанции, включая приемку материалов, обработку и упаковку активной фармацевтической субстанции;

"упаковочный материал" (packaging material) - любой материал, предназначенный для защиты промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции при хранении и транспортировании.