

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Принцип

Производство иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств имеет ряд особенностей, которые следует принимать во внимание при внедрении и оценке эффективности системы обеспечения качества.

Из-за большого количества видов животных и сопутствующих патогенных микроорганизмов спектр продукции, производимой на предприятии, может быть очень широким при небольшом объеме производства. В связи с этим производство обычно организуется по принципу отдельных циклов. Более того, ввиду особенностей этого производства (стадии культивирования, отсутствие финишной стерилизации и др.) необходима тщательная защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации. Производственная среда должна быть защищена, особенно при использовании патогенных или экзотических микроорганизмов. При использовании микроорганизмов, патогенных для человека, следует особенно тщательно защищать работающий персонал.

С учетом этих факторов, а также вариабельности свойств иммунобиологических лекарственных препаратов и относительно низкой эффективности проводимых испытаний для получения достаточной информации о продукции (в частности, при контроле качества готовой продукции) система обеспечения качества приобретает особенно важное значение. При производстве иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств особую роль играет постоянный контроль за соблюдением всех требований, указанных в части I Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (далее - Правила) и настоящем документе. Следует проводить непрерывную оценку данных, получаемых в ходе контроля различных аспектов производства (оборудование, помещения, продукция и др.) на соответствие требованиям Правил. Решения и действия, предпринятые на основании этой оценки, должны быть оформлены документально.

Персонал

1. Все сотрудники (включая персонал, занимающийся очисткой и обслуживанием), работающие в зонах производства иммунобиологической продукции, должны пройти обучение по личной гигиене и микробиологии, а также дополнительное обучение в соответствии со спецификой производимой продукции.

2. Лица, ответственные за производство и контроль качества, должны иметь базовую подготовку по следующим предметам (всем или некоторым): бактериология, биология, биометрия, химия, иммунология, медицина, паразитология, фармация, фармакология, вирусология и ветеринария, а также необходимые знания по защите окружающей среды.

3. Персонал должен быть защищен от возможного заражения микроорганизмами, используемыми при производстве. При использовании микроорганизмов, являющихся возбудителями болезней человека, необходимо принимать особые меры по защите персонала, работающего с этими микроорганизмами или экспериментальными животными.

В случае необходимости персонал должен пройти вакцинацию, а также должен проходить медицинское обследование.

4. Необходимо принимать соответствующие меры, направленные на предотвращение переноса микроорганизмов людьми за пределы производственной зоны. В зависимости от вида микроорганизмов к таким мерам относятся полное переодевание и обязательное принятие душа перед выходом из производственной зоны.

5. При производстве иммунобиологической продукции особую опасность представляет риск контаминации и перекрестной контаминации, вызываемой персоналом.

Для предотвращения контаминации, вызываемой персоналом, предусматривается выполнение ряда мер и процедур, включающих в себя использование защитной одежды на различных стадиях технологического процесса.

Для предотвращения перекрестной контаминации персонал должен перемещаться из одной зоны в другую с соблюдением правил, исключающих риск контаминации. Эти правила должны быть изложены в инструкции. В течение рабочего времени персонал не должен переходить из зон, где возможна контаминация живыми микроорганизмами или где содержатся животные, в помещения, где ведется работа с другими продуктами или микроорганизмами. Если этого избежать невозможно, персонал, занятый в таком производстве, должен следовать четко установленным методикам деконтаминации, в том числе выполнять смену одежды, обуви, и, по мере необходимости, принимать душ.

Считается, что персонал не сталкивается с риском контаминации при входе в изолированную зону, где культуры микроорганизмов находятся в герметически закрытых контейнерах, поверхность которых прошла деконтаминацию, если в этой зоне в течение последних 12 часов не велись работы с открытыми микроорганизмами (за исключением работы с экзотическими микроорганизмами).

Помещения

6. При проектировании помещений должна быть предусмотрена защита как продукции, так и производственной среды. Это может быть достигнуто за счет использования изолированных, чистых, чистых изолированных или контролируемых зон.

7. Операции с живыми микроорганизмами должны проводиться в изолированных зонах. Уровень изоляции должен зависеть от патогенности микроорганизмов и оттого, были ли они классифицированы как экзотические.

8. Операции с инактивированными микроорганизмами следует проводить в чистых зонах. Чистые зоны следует также использовать при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов, и в некоторых случаях - при работе со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию.

9. Операции с открытыми продуктами или компонентами первичной упаковки, которые не подлежат дальнейшей стерилизации, следует проводить в боксе (установке) с однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха класса А, находящемся в зоне класса В.

10. Если производство иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств осуществляется в одном здании, то другие операции с живыми микроорганизмами (контроль качества, исследования и диагностика и др.) должны выполняться в отдельных изолированных помещениях. Степень изоляции зависит от патогенности данного вида микроорганизмов и оттого, был ли он классифицирован как экзотический. При выполнении диагностических операций существует риск

внесения высокопатогенных микроорганизмов. Уровень изоляции должен соответствовать всем вышеперечисленным рискам. Изоляция может потребоваться также в случаях, если контроль качества и другие операции проводятся в зданиях, расположенных вблизи производственных зданий.

11. Изолированные помещения должны быть легко дезинфицируемыми и должны выполняться следующие требования:

а) отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу;

б) наличие вентиляции с обеспечением отрицательного перепада давления (разрежения). Воздух должен удаляться через HEPA-фильтры. Рециркуляция воздуха не допускается, за исключением случаев рециркуляции в той же самой зоне при условии дополнительной очистки воздуха HEPA-фильтрами (обычно это условие выполняется при прохождении рециркулирующего воздуха через приточные HEPA-фильтры, которые используются для этой зоны). Поступление воздуха из одной зоны в другую допускается в случае, если вытяжной воздух проходит через два последовательно установленных HEPA-фильтра. При этом должны быть предусмотрены непрерывный контроль целостности первого фильтра и средства безопасного удаления вытяжного воздуха в случае повреждения этого фильтра;

с) воздух, выходящий из производственных зон, в которых проводится работа с экзотическими микроорганизмами, должен проходить через 2 последовательно установленных HEPA-фильтра. При этом рециркуляция воздуха между производственными зонами не допускается;

д) наличие системы сбора и дезинфекции жидких отходов, включая контаминированный конденсат из стерилизаторов, биореакторов и др. Твердые отходы, в том числе трупы животных, следует дезинфицировать, стерилизовать или сжигать. Контаминированные фильтры необходимо удалять безопасным способом;

е) комнаты для переодевания следует проектировать и использовать как воздушные шлюзы и оборудовать, при необходимости, умывальниками и душевыми кабинами. Схема перепада давления воздуха должна предотвращать движение воздуха между рабочей зоной и окружающей средой, а также риск контаминации одежды, используемой вне рабочей зоны;

ф) для перемещения оборудования должна быть предусмотрена система воздушных шлюзов, конструкция которой должна предотвращать движение контаминированного воздуха рабочей зоны во внешнюю среду и риск контаминации оборудования внутри шлюза. Размер шлюза должен позволять проводить эффективную деконтаминацию поверхности перемещаемых материалов. Рекомендуется устанавливать на двери шлюза таймер, позволяющий контролировать время, достаточное для проведения эффективной деконтаминации;

г) во многих случаях для безопасного удаления отходов и подачи стерильных предметов необходимо использовать проходной автоклав с двумя дверями.

12. Передаточные шлюзы и комнаты для переодевания следует оборудовать блокирующими или другими подходящими устройствами, препятствующими одновременному открыванию более чем одной двери. В комнаты для переодевания следует подавать отфильтрованный воздух той же степени очистки, что и для производственных зон. Комнаты для переодевания должны быть оборудованы системами удаления воздуха, обеспечивающими воздухообмен, независимый от производственных зон. Передаточные шлюзы должны, как правило, вентилироваться таким же образом, однако допускается применять невентилируемые шлюзы или шлюзы, оборудованные только приточными системами.

13. Стадии технологического процесса, при которых может произойти контаминация продукции

(хранение клеток, приготовление сред, культивирование вирусов и др.), должны выполняться в отдельных зонах. Особая предосторожность требуется при работе с животными и продуктами животного происхождения.

14. Операции с микроорганизмами, проявляющими высокую устойчивость к дезинфекции (например, спорообразующие бактерии), до их инактивации следует выполнять в изолированных зонах, специально предназначенных для проведения таких операций.

15. В производственной зоне следует одновременно проводить работы с микроорганизмами только одного вида, за исключением процессов смешивания и последующего наполнения.

16. Следует проектировать производственные зоны таким образом, чтобы предусмотреть возможность проведения дезинфекции производственных зон в промежутках между производственными циклами с использованием валидированных методов.

17. Допускается производство микроорганизмов в контролируемых зонах при условии, что оно осуществляется в полностью закрытом и термически стерилизуемом оборудовании, а все соединения после завершения работы и перед разборкой также подвергаются термической стерилизации. Допускается выполнение соединений под локальным ламинарным потоком воздуха при условии, что их количество ограничено, используются соответствующие асептические методы и отсутствует опасность утечки. Параметры процесса стерилизации, используемого перед разборкой соединений, должны пройти валидацию для всех используемых микроорганизмов. В пределах одной зоны разные продукты могут быть загружены в разные биореакторы только при отсутствии риска случайной перекрестной контаминации. Однако работа с микроорганизмами, к которым предъявляются особые требования изоляции, должна выполняться только в зонах, специально выделенных для такой продукции.

18. В помещениях для содержания животных, предназначенных для использования (или используемых) в производстве, следует поддерживать режим изолированной и (или) чистой зоны, также помещения следует отделять от помещений для содержания других животных. Помещения, где содержатся животные, используемые для контроля качества продукции (в том числе с применением патогенных микроорганизмов), должны быть соответствующим образом изолированы.

19. Доступ в производственные зоны может иметь только персонал, имеющий на это разрешение. Необходимо иметь однозначную и лаконичную письменную инструкцию по режиму доступа в производственные зоны, которую рекомендуется разместить на стене.

20. Техническая документация (основной файл) предприятия должна содержать необходимые данные о производственных помещениях.

Должна быть обеспечена соответствующая детализация при описании производственных участков и зданий (путем включения планов помещений и их экспликации), назначения и условий использования всех помещений, а также видов биологических агентов, с которыми проводится работа. Должны быть четко обозначены также потоки движения персонала и продукции. Необходимо указать виды животных, содержащихся в вивариях или других помещениях предприятия, а также виды работ, выполняемых вблизи производственного участка.

Планы изолированных и (или) чистых помещений и зон должны содержать принципиальную схему вентиляции с указанием мест притока и вытяжки воздуха, используемых фильтров и их спецификаций, кратностей воздухообмена и перепадов давления. Следует указать, между какими помещениями предусмотрен мониторинг перепада давления с помощью манометров.

Оборудование

21. Используемое оборудование должно быть сконструировано и смонтировано так, чтобы соответствовать специфическим требованиям для каждого вида продукции.

Перед вводом оборудования в эксплуатацию оно должно пройти квалификацию и валидацию, а затем проходить регулярное техническое обслуживание и повторную валидацию.

22. Оборудование должно обеспечивать удовлетворительную первичную изоляцию биологических агентов. Конструкция и монтаж оборудования должны, при необходимости, обеспечивать его легкую и эффективную деконтаминацию и (или) стерилизацию.

23. Конструкция и монтаж закрытого оборудования, используемого для первичной изоляции биологических агентов, должны предусматривать предотвращение утечек, образования капель и аэрозолей.

Входы и выходы газов должны быть защищены так, чтобы обеспечивать нужную степень изоляции, например, путем использования стерилизующих гидрофобных фильтров.

Для подачи или удаления материалов следует использовать стерилизуемую закрытую систему либо соответствующие условия ламинарного потока воздуха.

24. При необходимости перед использованием оборудование следует стерилизовать предпочтительно сухим паром под давлением. Другие методы применимы в случае, если свойства оборудования не допускают его стерилизацию паром. Важно не пропустить при обработке такие виды оборудования, как центрифуги и водяные бани.

Оборудование, используемое для очистки, разделения или концентрирования, должно как минимум стерилизоваться или дезинфицироваться при переходе от одного вида продукта к другому. Необходимо исследовать влияние методов стерилизации на эффективность и валидационный статус оборудования с целью определения срока его эксплуатации.

Все методы стерилизации должны быть валидированы.

25. Конструкция оборудования должна исключать возможность перепутывания различных организмов или продуктов. Трубопроводы, клапаны и фильтры должны маркироваться в соответствии с их назначением.

Для контейнеров с инфицированными и неинфицированными материалами, а также, как правило, для различных организмов или клеток следует использовать отдельные инкубаторы. Содержание в одном инкубаторе более 1 типа организмов или типа клеток допускается только в случае принятия необходимых мер по герметизации, поверхностной деконтаминации и разделению контейнеров. Сосуды с культурами и др. должны быть промаркированы индивидуально. Очистка и дезинфекция этих сосудов и инкубаторов могут быть затруднены и требовать особого внимания.

Конструкция и порядок эксплуатации оборудования, используемого для хранения биологических агентов или продуктов, должны исключать любое возможное перепутывание.

Все хранящиеся образцы должны иметь четкую и однозначную маркировку и находиться в контейнерах, защищенных от утечки. Запасы посевных культур клеток и организмов должны храниться в специально предназначенном оборудовании.

26. Некоторые виды оборудования (например, оборудование, требующее контроля температуры) должны быть оснащены регистрирующими устройствами и (или) системами сигнализации. Во избежание отказов совместно с анализом тенденций в регистрируемых данных следует организовать

систему профилактического обслуживания.

27. Загрузка лиофильных сушильных установок должна происходить в чистой (изолированной) зоне. Операции по разгрузке лиофильной сушильной установки приводят к загрязнению окружающей среды. В связи с этим при использовании лиофильных сушильных установок, открывающихся с одной стороны, чистое помещение должно пройти деконтаминацию до перемещения в эту зону другой серии продукции, за исключением серий с одинаковыми организмами. Двусторонние лиофильные сушильные установки должны стерилизоваться после каждого цикла производства, если только они не открываются в чистую зону.

Стерилизация лиофильных сушильных установок должна проводиться в соответствии с пунктом 24 настоящих Требований. В случае организации работ по принципу отдельных циклов производства их следует стерилизовать, по крайней мере, после каждого цикла.

Животные и виварии

28. Общие требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину устанавливаются нормативными правовыми актами государств - членов Евразийского экономического Союза.

29. Виварии должны быть изолированы от других производственных помещений. Они должны быть сконструированы с соблюдением необходимых требований.

30. Санитарное состояние животных, используемых в производстве, необходимо оценивать, контролировать и регистрировать. Правила обращения с некоторыми видами животных (например, линии животных, свободных от патогенов) устанавливаются в специальных руководствах или нормативных правовых актах государств - членов Евразийского экономического союза.

31. Животные, биологические агенты и проводимые испытания должны быть четко идентифицированы в соответствии с установленной системой во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей.

Дезинфекция. Удаление отходов

32. Дезинфекция и (или) удаление твердых и жидких отходов могут иметь особенно важное значение при производстве иммунобиологической продукции. В связи с этим необходим тщательный подход к методам и оборудованию, используемым для предотвращения загрязнения окружающей среды, а также к их валидации.

Производство

33. Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств и характера биологических процессов особое внимание следует уделять строгому соблюдению валидированных технологических процессов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению контроля в процессе производства.

Особое внимание следует обратить на исходное сырье, материалы, среды культивирования и использование систем посевных культур.

Исходное сырье и материалы

34. Требования к исходному сырью и материалам должны быть четко определены в документально оформленных спецификациях. Спецификации должны содержать данные о поставщике, методе производства, месте расположения поставщика и видах животных, из которых получено исходное сырье и материалы, а также о способах его контроля. Особенную роль играют микробиологические методы контроля.

35. Результаты испытаний исходного сырья и материалов должны соответствовать спецификациям. Если проведение испытаний занимает длительный период времени (например, свободные от специфических патогенов (SPF) яйца (эмбрионы) птиц), может возникнуть необходимость обработки исходного сырья и материалов до получения результатов аналитических испытаний. В этих случаях получение разрешения на выпуск готовой продукции зависит от положительных результатов испытания исходного сырья и материалов.

36. Особое внимание следует уделять данным о системе обеспечения качества поставщика при оценке соответствия источников сырья и материалов и объеме испытаний, требуемых при проведении входного контроля качества.

37. По возможности следует стерилизовать исходное сырье и материалы термическим методом. Допускается использовать и другие валидированные методы, например, ионизирующее излучение.

Среды

38. Ростковые свойства сред должны заранее подтверждаться соответствующим образом.

39. Предпочтительно, чтобы среды стерилизовались на месте или на производственной линии. Предпочтительным является метод термической стерилизации. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор, должны быть стерильными.

Система посевных культур и банков клеток

40. Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток, тканей или размножением в эмбрионах и животных, должно быть основано на системе посевных культур или банков клеток.

41. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать требованиям регистрационного досье.

42. Посевные культуры и банки клеток следует соответствующим образом различать и контролировать на отсутствие контаминантов. Для новых посевных культур должны быть установлены критерии приемлемости. Посевные культуры и банки клеток должны создаваться, содержаться и использоваться таким образом, чтобы свести к минимуму риск их контаминации или любого изменения. При создании посевных культур или банков клеток не допускается одновременная работа в той же зоне или того же персонала с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами или клеточными линиями).

43. Создание посевной культуры или банка клеток необходимо проводить с соблюдением установленных требований к производственной среде для защиты посевных культур и банка клеток, а также работающего с ними персонала и внешней окружающей среды.

44. Происхождение, форма и условия хранения посевных культур должны быть полностью

описаны в соответствующей документации. Необходимо иметь доказательства стабильности и воспроизводимости посевных культур и клеток. Емкости для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы и храниться при требуемой температуре. Условия хранения необходимо должным образом контролировать. Необходимо вести тщательный учет каждого хранящегося контейнера.

45. К работе с материалом допускаются только специально назначенные сотрудники. Работа должна проводиться под контролем ответственного лица. Различные посевные культуры и банки клеток следует хранить таким образом, чтобы не допускать перепутывания или перекрестной контаминации. Рекомендуется разделять посевные культуры и банки клеток и их разные части хранить отдельно во избежание их полной утраты.

Принципы работы

46. В ходе технологических процессов следует избегать или сводить к минимуму образование капель или пены. Процессы центрифугирования или смешивания, которые могут привести к образованию капель, должны проводиться в изолированных емкостях или в чистых (изолированных) зонах во избежание переноса живых организмов.

47. Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов следует использовать валидированные процедуры деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных с испытанным агентом различий в устойчивости к воздействию деконтаминации.

48. Операции, включающие в себя перемещение таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, должны проводиться в предварительно стерилизованных закрытых системах. Если это невозможно, операции по перемещению материалов должны проводиться в ламинарном потоке воздуха.

49. Добавление сред или культур в биореакторы и другие сосуды должно проводиться в тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих невозможность внесения контаминантов. При добавлении культур необходимо тщательно проверять правильность соединения сосудов.

50. При необходимости (например, когда 2 и более ферментатора расположены в 1 зоне) отверстия для отбора проб и внесения добавок и соединительные элементы должны стерилизоваться паром (после подсоединения, перед подачей продукта и перед отсоединением). В других случаях допускаются химическая дезинфекция входных отверстий и защита соединений под ламинарным потоком воздуха.

51. Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием валидированного метода (в соответствии с требованиями, указанными в пункте 47 настоящего документа). Особую проблему может вызвать ведение документации на серию продукции. Только абсолютный минимум документации, необходимой для соблюдения требований Правил, должен поступать в рабочую зону и покидать ее. При явной контаминации (например, каплями или аэрозолями) или при использовании экзотических микроорганизмов бумажная документация должна дезинфицироваться в шлюзе для перемещения оборудования или передаваться с использованием фотокопии или факса.

52. Жидкие или твердые отходы, такие как скорлупа после отбора материала из яиц, одноразовые

бутыли для культур, нежелательные культуры или биологические агенты целесообразно стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. В некоторых случаях приемлемыми считаются и другие методы (например, использование герметичных контейнеров или трубопроводов).

53. Необходимо осуществлять тщательный контроль за тем, чтобы в производственную зону попадали только те предметы, исходное сырье и материалы, в том числе документация, которые относятся к производимой продукции. Для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении должна действовать система учета.

54. Термостойкие предметы и материалы должны поступать в чистую или чистую изолированную зону через проходные автоклавы или сухожаровые печи. Чувствительные к нагреву предметы и материалы должны поступать через воздушный шлюз с блокируемыми дверями, где эти предметы и материалы подвергаются дезинфекции. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых мер предосторожности.

55. Во избежание контаминации или перепутывания культур клеток или микроорганизмов на протяжении периода инкубации необходимо принимать меры предосторожности. Должна существовать методика очистки и дезинфекции инкубаторов. Контейнеры, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

56. В одном помещении допускается одновременное проведение операций только с 1 живым биологическим агентом, за исключением операций по смешиванию и последующей фасовке или при использовании полностью закрытых систем. В промежутках между операциями с различными живыми биологическими агентами производственные помещения должны проходить эффективную дезинфекцию.

57. Продукты должны инактивироваться путем добавления инактиватора с последующим тщательным перемешиванием. После этого смесь должна переноситься во 2-й стерильный сосуд, за исключением случаев, когда форма и размер сосуда позволяют его легко переворачивать и встряхивать таким образом, чтобы все внутренние поверхности смачивались конечной смесью культур и инактиватора.

58. Сосуды, содержащие инактивированный продукт, не допускается открывать, из этих сосудов также не допускается отбирать пробы в зонах, где содержатся живые биологические агенты. Всю последующую обработку инактивированных продуктов следует проводить в чистых зонах классов А и В или в закрытом оборудовании, специально предназначенном для инактивированных продуктов.

59. Необходимо уделять особое внимание валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления и инактивации вирусов.

60. Наполнение следует проводить в как можно более короткий промежуток времени после завершения производственных операций. До начала операции наполнения емкости с нерасфасованной продукцией должны быть герметично закрыты, соответствующим образом маркированы и храниться при установленных температурных условиях.

61. Должна существовать система, обеспечивающая контроль целостности и герметичности упаковок после их наполнения.

62. Флаконы, содержащие живые биологические агенты, должны быть закрыты крышками таким образом, чтобы обеспечивалась невозможность контаминации другой продукции или проникновение живых агентов в другие зоны или во внешнюю среду.

63. Между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой может пройти определенный промежуток времени. Должны быть разработаны и документально оформлены процедуры, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров, обеспечивающие невозможность их перепутывания и надлежащие условия хранения. Особое внимание следует уделять хранению термолабильной и светочувствительной продукции. Температура хранения должна быть установлена.

64. На каждой технологической стадии следует проводить сопоставление фактического и ожидаемого выхода продукции. Все существенные отклонения должны быть расследованы.

Контроль качества

65. В обеспечении стабильности качества иммунобиологических лекарственных средств особое значение имеет контроль в процессе производства. Виды контроля, которые имеют решающее значение для оценки качества (например, контроль на отсутствие вирусов), но не могут быть проведены на готовой продукции, должны выполняться на одной из предшествующих стадий производства.

66. Для повторения или подтверждения результатов контроля качества серии продукции может возникнуть необходимость хранения достаточного объема образцов промежуточных продуктов при соответствующих условиях.

67. Может возникнуть необходимость непрерывного контроля параметров в ходе процесса производства (например, непрерывного контроля физических параметров в ходе ферментации).

68. Распространенной практикой является непрерывное культивирование биологической продукции. При таком методе производства необходимо принять во внимание особые требования к организации контроля качества продукции.