

ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств

Название документа:	ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств
Номер документа:	52249-2009
Вид документа:	Государственный стандарт России
Принявший орган:	Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии
Статус:	Действующий
Дата принятия:	20 мая 2009
Дата начала действия:	01 января 2010
ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств	

ГОСТ Р 52249-2009

Группа Р26

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Good manufacturing practice for medicinal products (GMP)

ОКС 11.120.10
ОКП 94 5120

Дата введения 2010-01-01

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. N 184-ФЗ "О техническом регулировании", а правила применения национальных стандартов Российской Федерации - ГОСТ Р 1.0-2004 "Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения"

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) на основе собственного аутентичного перевода Правил, указанных в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Производство и контроль качества лекарственных средств"

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 мая 2009 г. N 159-ст

4 Настоящий стандарт идентичен Правилам производства лекарственных средств для человека и животных Европейского Союза (EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use) по состоянию на 31.01.2009 г., за исключением приложения 20.

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, указанные в разделе "Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам"

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р 52249-2004

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе "Национальные стандарты", а текст изменений и поправок - в ежемесячно издаваемых информационных указателях "Национальные стандарты". В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в информационном указателе "Национальные стандарты". Соответствующая информация, уведомления и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования - на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Настоящий стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP EC) "Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" по состоянию на 31 января 2009 г.

Впервые правила GMP EC были приняты в России в 2004 г. в качестве ГОСТ Р 52249-2004 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств", который соответствовал правилам GMP EC 2003 г. За истекшее время в правила GMP EC внесены следующие существенные изменения и дополнения:

- добавлены новые требования в основной текст;
- внесены изменения в:
 - приложение 1 Производство стерильных лекарственных средств;
 - приложение 3 Производство радиофармацевтических препаратов;
 - приложение 7 Производство лекарственных средств из растительного сырья;
 - приложение 13 Производство лекарственных средств для исследований;
- введены два новых приложения:
 - приложение 19 Контрольные и архивные образцы;
 - приложение 20 Анализ рисков для качества;
- внесен ряд других изменений.

Также была изменена структура данного стандарта. В ГОСТ Р 52249-2004 приложение 18 содержало "Руководство по производству активных фармацевтических субстанций (АФС)", что соответствовало Правилам GMP ЕС на 2003 г. В новой редакции правил GMP ЕС требования к производству АФС перенесены из приложения в основную часть, которая содержит теперь две части:

- часть I Основные требования и
- часть II Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов.

Приложение 18 отсутствует, хотя сохранен его номер. Такой порядок структуры стандарта сохранен и в ГОСТ Р 52249-2009.

В последнюю редакцию правил GMP ЕС введено приложение 20 об анализе рисков, являющееся текстом руководства ICH Q9 "Анализ рисков для качества" (Quality Risk Management). Этот текст изложен неконкретно и непригоден к практическому применению. В связи с этим приложение 20 в текст нового стандарта не включено, о чем указано в сносках в тексте стандарта, выделенных курсивом.

По тексту стандарта опущены ссылки на Директивы ЕС, содержащиеся в оригинале правил GMP ЕС.

Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных.

Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций (часть II) и отдельных видов лекарственных средств (приложения 1-19).

Стандарт не устанавливает требований к обеспечению промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве лекарственных средств.

Часть I. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Часть I

1 Организация работы по обеспечению качества

Общие положения

Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы лекарственные средства гарантированно соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и не создавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Ответственность за выполнение этих требований несут руководители и все работники предприятия-производителя, а также поставщики и дистрибьюторы.

Для достижения этой цели на предприятии-производителе на основе настоящего стандарта (правил GMP) должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию работы по GMP, контроль качества и систему анализа рисков.

Должны быть документально оформлены в полном объеме требования к системе обеспечения качества и организован контроль эффективности ее функционирования. Все звенья этой системы следует укомплектовать квалифицированным персоналом, обеспечить необходимыми помещениями, оборудованием и пр. Ответственность за функционирование системы возлагается, в первую очередь, на руководителей и уполномоченных лиц.

Основные принципы обеспечения качества, правил GMP, контроля качества и системы анализа рисков взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.

Обеспечение качества (управление качеством)

1.1 Обеспечение качества (управление качеством) является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение установленных требований к качеству лекарственных средств. Обеспечение качества основывается на выполнении требований настоящего стандарта и других нормативных документов.

Система обеспечения качества (система качества) при производстве лекарственных средств должна гарантировать следующее:

I Лекарственные средства разработаны с учетом требований настоящего стандарта (правил GMP).

II На все производственные и контрольные операции разработана документация, соответствующая требованиям настоящего стандарта.

III Ответственность и обязанности всех работников четко определены.

IV Предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих установленным требованиям.

V Контроль промежуточной продукции и технологического процесса (внутрипроизводственный контроль), аттестация (испытания) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме.

VI Производство и контроль готовой продукции выполняются по утвержденным инструкциям (методикам).

VII Реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации лекарственного средства.

VIII Существующая система мер обеспечивает качество лекарственных средств при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности.

IX Порядок проведения самоинспекции и/или аудита качества позволяет регулярно оценивать эффективность системы обеспечения качества.

Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP)

1.2 Настоящий стандарт направлен на обеспечение качества, т.е. обеспечение гарантии того, что производство и контроль качества продукции постоянно соответствуют требованиям, установленным при государственной регистрации, нормативной документации, стандартам качества, и продукция соответствует своему назначению.

Основные требования GMP:

I Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и должны периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта. Следует контролировать стабильность производства лекарственных средств с заданным качеством в соответствии со спецификациями на них.

II Следует проводить аттестацию (испытания) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс.

III Следует обеспечить все необходимые условия для выполнения требований настоящего стандарта, в т.ч. включая наличие:

- обученного и аттестованного персонала;
- необходимых помещений и площадей;
- соответствующего оборудования и системы обслуживания;
- материалов, средств упаковки и маркировки, удовлетворяющих установленным требованиям;
- утвержденных инструкций и методик;
- требуемых условий хранения и транспортирования.

IV Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно в письменной форме.

V Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций.

VI В процессе производства следует составлять протоколы (заполняемые рукописным способом и/или с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества в количестве, соответствующем установленным нормам. Все отклонения необходимо расследовать и протоколировать в полном объеме.

VII Протоколы на серию продукции, в т.ч. на документацию по реализации продукции, должны давать возможность прослеживать изготовление каждой серии и храниться в полном объеме в доступной форме.

VIII Порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества.

IX Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.

X Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

Контроль качества

1.3 Контроль качества является частью настоящего стандарта (правил GMP) и включает в себя отбор проб, проведение испытаний (анализов) и оформление соответствующей документации. Инструкции по организации, документированию и выдаче разрешения на выпуск продукции должны включать в себя проведение всех необходимых испытаний и запрещать использование исходного сырья и материалов и реализацию готовой продукции до подтверждения соответствия качества установленным требованиям.

Основные требования к контролю качества:

I Наличие необходимых помещений и оборудования, обученного персонала, утвержденных методик по отбору проб, проверке и проведению испытаний исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, контролю окружающей среды в соответствии с требованиями настоящего стандарта (правил GMP).

II Проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными отделом контроля качества.

III Проведение испытаний аттестованными методами.

IV Составление протоколов (заполняемых рукописным способом и/или с применением технических средств), подтверждающих фактическое проведение всех необходимых отборов проб, проверок и испытаний, а также регистрацию любых отклонений и расследований в полном объеме.

V Подтверждение того, что готовая продукция содержит активные фармацевтические субстанции (ингредиенты), по качественному и количественному составу соответствующие требованиям, установленным при государственной регистрации, имеет требуемую чистоту, правильно упакована и маркирована.

VI Оформление протоколов проверки исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, их анализ и сравнение со спецификациями. Оценка продукции включает в себя изучение всей необходимой производственной документации и анализ отклонений от установленных требований.

VII Получение разрешения на продажу или поставку любой серии продукции только после подтверждения уполномоченным лицом ее соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации.

VIII Сохранение достаточного количества образцов исходных материалов и продукции для возможной проверки в случае необходимости. Образцы продукции следует хранить в их окончательной упаковке, за исключением крупных упаковок.

Анализ качества продукции

1.4 Следует регулярно проводить анализ качества продукции и оформлять его документально в виде аналитического обзора для всех лицензированных лекарственных средств, включая предназначенные только для экспорта, с целью проверки неизменности действующих процессов, соответствия спецификациям исходных материалов и готовой продукции для обнаружения любых изменений и тенденций и подтверждения совершенствования продукции и процессов. Как правило, такой анализ следует проводить один раз в год, принимая во внимание результаты проведенных ранее анализов.

Проведение анализа должно включать в себя, как минимум, следующее:

I Анализ исходных и упаковочных материалов, используемых для производства продукции, обращая особое внимание на материалы, полученные от новых поставщиков.

II Анализ внутрипроизводственного контроля (критических факторов) и контроля готовой продукции.

III Анализ всех серий, для которых отмечены отклонения от спецификаций, и результатов расследования этих отклонений.

IV Анализ всех существенных отклонений или несоответствий, результатов их расследования и оценка эффективности предпринимаемых корректирующих или предупреждающих мер.

V Анализ всех изменений, вносимых в процессы и/или аналитические методы.

VI Анализ изменений в регистрационной документации (представленных, принятых или отклоненных), включая изменения, относящиеся к продукции, предназначенной только для экспорта.

VII Анализ результатов контроля стабильности и любых отрицательных тенденций.

VIII Анализ возвратов продукции, связанных с качеством, рекламаций и отзывов продукции и результатов проведенных ранее расследований.

IX Анализ эффективности любых ранее внесенных изменений в процессы или оборудование с целью их совершенствования.

X Анализ замечаний на вновь зарегистрированные лекарственные средства или после внесения изменений в документы, относящиеся к государственной регистрации.

XI Рассмотрение результатов аттестации (испытаний) оборудования, процессов и технологических сред, например, систем вентиляции и кондиционирования воздуха, подготовки воды, сжатого воздуха и др.

XII Рассмотрение работы по контрактам (раздел 7) с целью подтверждения ее соответствия действующим документам.

Производитель и владелец регистрационного свидетельства (если они являются разными лицами) должны оценить результаты данного анализа, установить несоответствия и дать предложения по принятию корректирующих и предупреждающих действий и необходимости проведения повторной аттестации (испытаний). Обоснования для таких действий должны быть оформлены документально. Предпринимаемые корректирующие и предупреждающие действия должны быть проведены эффективно и в установленный срок. Следует разработать инструкции по контролю выполнения этих действий и оценке их результатов. Эффективность этих инструкций должна быть проверена в процессе самоинспекций.

Если владелец регистрационного свидетельства не является производителем продукции, то в специальном соглашении между этими сторонами должна быть определена ответственность каждой стороны в отношении проведения анализа качества. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, совместно с держателем лицензии должно убедиться, что анализ качества проведен своевременно и надлежащим образом.

Анализ рисков

1.5 Анализ рисков является систематизированным процессом оценки, принятия решений и мер, связанных с рисками, влияющими на качество лекарственного средства. Он может проводиться как в перспективном, так и в ретроспективном (на основе предшествующих данных) плане.

1.6 Система анализа рисков должна обеспечивать*:

** В данном разделе правил GMP ЕС дана ссылка на приложение 20 по методам анализа рисков. В настоящий стандарт приложение 20 не включено ввиду его неконкретности и резкой критики в его адрес со стороны специалистов.*

- оценку риска для качества, основываясь на научном подходе, опыте работы и, в конечном счете, исходя из защиты потребителя;

- соответствие принимаемых мер и степень документального оформления процесса анализа характера риска.

2 Персонал

Организация и функционирование производства и системы обеспечения качества лекарственных средств зависят от персонала. Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены им. Все сотрудники также должны знать требования настоящего стандарта (правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в соответствии с их обязанностями, в т.ч. по правилам личной гигиены.

Общие положения

2.1 Предприятие должно быть укомплектовано достаточным количеством персонала, имеющим необходимую квалификацию и практический опыт работы. Должностные обязанности отдельного сотрудника не должны быть слишком большими и приводить к его чрезмерной загруженности, отрицательно влияющей на качество продукции.

2.2 Предприятие должно иметь четкую организационную структуру. Служебные обязанности руководящих работников должны быть изложены в должностных инструкциях. Руководители должны иметь достаточные полномочия для выполнения своих функций. Их полномочия могут быть переданы официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию. Следует исключить неоправданное дублирование ответственности сотрудников, связанной с выполнением требований настоящего стандарта, и не допускать случаев, когда какие-либо функции ни за кем не закреплены.

Руководящие работники

2.3 Руководители производства, руководитель службы (отдела) контроля качества и уполномоченное лицо (лица) должны быть заняты на предприятии, как правило, полный рабочий день. Руководители производства и службы (отдела) контроля качества должны быть независимыми друг от друга. На больших предприятиях часть функций, перечисленных в 2.5-2.7, допускается, при необходимости, передавать другим сотрудникам.

2.4 Обязанности уполномоченных лиц

а) В отношении лекарственных средств, выпущенных в Российской Федерации, уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия продукции была изготовлена и проверена в соответствии с установленными требованиями.

б) В отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно гарантировать, что импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации.

с) До выдачи разрешения на выпуск лекарственных средств в сферу обращения уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что каждая серия продукции удовлетворяет требованиям, установленным при государственной регистрации.

Квалификация уполномоченного лица должна соответствовать установленным требованиям. Уполномоченное лицо должно входить в штат предприятия - производителя лекарственных средств. Его обязанности могут быть переданы только лицам, имеющим статус уполномоченного лица.

2.5 Основные обязанности руководителя производства

I Организация производства и хранения продукции в соответствии с документацией с целью обеспечения требуемого качества.

II Утверждение инструкций, связанных с производственным процессом, и обеспечение их точного выполнения.

III Контроль рассмотрения и подписания всех производственных протоколов лицами, имеющими необходимые полномочия, до передачи их в службу контроля качества.

IV Контроль работы подведомственного подразделения, содержания помещений, эксплуатации и технического обслуживания оборудования.

V Контроль проведения работ по аттестации (испытаниям).

VI Организация первичного и последующего обучения производственного персонала.

2.6 Основные обязанности руководителя службы контроля качества

I Утверждение или отклонение исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

II Оценка протоколов на серию продукции.

III Проведение необходимых испытаний.

IV Утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других методик по контролю качества.

V Допуск к работе специалистов-аналитиков, работающих по контракту, и контроль их деятельности.

VI Контроль работы подведомственного отдела, обслуживания его помещений и оборудования.

VII Контроль проведения аттестации (испытаний).

VIII Организация первичного и последующего обучения персонала подведомственного отдела с учетом особенностей производства. Другие обязанности сотрудников службы контроля качества приведены в разделе 6.

2.7 Руководители производства и службы контроля качества имеют ряд совместных обязанностей, относящихся к обеспечению качества продукции. Эти обязанности с учетом действующих норм и правил могут включать в себя следующее:

- утверждение письменных инструкций, методик и других документов, в т.ч. внесение изменений в них;
- контроль производственной среды;
- контроль соблюдения правил производственной гигиены;
- аттестацию (испытания) процессов;
- обучение персонала;
- утверждение и контроль поставщиков исходных материалов;
- утверждение и контроль производителей, работающих по контракту;
- определение условий хранения материалов, продукции и контроль их соблюдения;
- хранение документов;
- постоянный контроль соответствия требованиям настоящего стандарта;
- проведение инспекций, расследований и отборов проб с целью выявления факторов, способных повлиять на качество продукции.

Обучение

2.8 Предприятие-производитель должно обеспечить обучение всех сотрудников, занятых производством или контролем качества (в т.ч. технический, обслуживающий персонал и персонал, выполняющий уборку), а также других сотрудников, деятельность которых может влиять на качество продукции.

2.9 Помимо базового обучения требованиям настоящего стандарта (по теории и практике GMP) вновь принятые сотрудники должны пройти обучение, соответствующее их должностным обязанностям. Следует организовать периодическое обучение персонала и оценивать эффективность этого обучения на практике. Обучение следует проводить по программам, утвержденным руководителями производства или службы (отдела) контроля качества. На предприятии должна храниться документация о проведении обучения.

2.10 Сотрудники, работающие в зонах, в которых загрязнение представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с сильнодействующими, токсичными,

инфицирующими или сенсibiliзирующими веществами, должны пройти специальное обучение.

2.11 Посетители и/или необученные сотрудники не должны допускаться в зоны, связанные с производством и контролем качества. При необходимости, они должны предварительно пройти инструктаж по правилам личной гигиены, порядку переодевания и ношению специальной одежды. За этими лицами должен быть организован тщательный контроль.

2.12 При обучении следует подробно разъяснять и обсуждать принципы обеспечения качества продукции для их полного усвоения и дальнейшего применения.

Гигиена персонала

2.13 На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции по личной гигиене персонала с учетом особенностей конкретного производства. Инструкции должны устанавливать требования к состоянию здоровья сотрудников, соблюдению ими личной гигиены и правилам ношения одежды. Данные инструкции должны соблюдать все сотрудники, связанные с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.

2.14 Все лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны проходить повторный медицинский осмотр.

2.15 Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.

2.16 Одежда сотрудника, входящего в производственные помещения, должна соответствовать назначению этого помещения.

2.17 В производственных и складских зонах запрещаются курение, прием пищи или питье, жевание резинки, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств. Не допускается любая деятельность, нарушающая установленные правила гигиены в производственных помещениях или других местах, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.

2.18 Непосредственный контакт операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией, не допускается.

2.19 Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

2.20 Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например, стерильных препаратов, приведены в приложениях к настоящему стандарту.

3 Помещения и оборудование

Общие положения

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировочные решения помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

Помещения

Общие положения

3.1 Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.

3.2 При эксплуатации помещений следует соблюдать меры предосторожности. При этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с письменными инструкциями.

3.3 Освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения.

3.4 При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникания в них насекомых или животных.

3.5 В помещения не должны допускаться лица, не имеющие права доступа в них. Производственные, складские помещения и помещения контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Производственная зона

3.6 Для минимизации риска для здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные средства (например, из живых микроорганизмов), следует предусмотреть специальные и изолированные технические

средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.). В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, некоторых гормонов, цитотоксинов, сильнодействующих лекарственных средств и продукции немедицинского назначения. В исключительных случаях производство таких препаратов допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени, с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой аттестации (испытаний). В зданиях, используемых для производства лекарственных средств, не допускается производство ядов технического назначения (пестицидов и гербицидов).

3.7 Планировочные решения помещений, по возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций и обеспечивать выполнение требований к чистоте.

3.8 Планировочные решения рабочих зон и зон хранения внутри производства должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводить к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, перекрестного загрязнения и ошибочного выполнения или пропуска любых операций по производству или контролю.

3.9 Если исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточные или нерасфасованные продукты подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, не иметь открытых соединений и трещин, не выделять частиц и должны обеспечивать возможность беспрепятственной и эффективной уборки, а также, при необходимости, дезинфекции.

3.10 Конструкция и размещение труб, осветительных приборов, оборудования вентиляции и т.п. не должны иметь мест, труднодоступных для очистки. По возможности их обслуживание должно осуществляться с внешней стороны производственных помещений.

3.11 Трубопроводы для стоков (канализация) должны иметь необходимые размеры и быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратный поток. Следует избегать применения открытых желобов. При необходимости они должны быть неглубокими для удобства очистки и дезинфекции.

3.12 В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и требований к окружающей среде, следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности воздуха и его фильтрации.

3.13 Исходные материалы взвешивают, как правило, в специально оборудованных для этого помещениях.

3.14 Если выполнение работы сопровождается выделением пыли (например, при отборе проб, взвешивании, смешении, производственных операциях и упаковке сухих продуктов), то необходимо предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения и

проведению очистки.

3.15 При проектировании (в т.ч. разработке планировочных решений) помещений для упаковки лекарственных средств следует предусматривать специальные меры, предотвращающие перепутывание или перекрестное загрязнение материалов и продукции.

3.16 Производственные помещения должны быть хорошо освещены, особенно в местах проведения визуального контроля.

3.17 Внутрипроизводственный контроль может проводиться в зоне производства, если это не создает помех для технологического процесса.

Зоны складирования

3.18 Зоны складирования должны иметь достаточную вместимость для обеспечения надлежащего хранения различных категорий материалов и продукции (исходного сырья и упаковочных материалов; промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции; продукции, находящейся в карантине; разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной продукции).

3.19 При проектировании и организации зон складирования следует предусматривать надлежащие условия хранения. Зоны складирования должны быть чистыми и сухими, в них должен быть обеспечен требуемый температурный режим. При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (температура, влажность воздуха и т.п.) и их контроль.

3.20 В зонах приемки и выдачи материалов и продукции должна быть обеспечена их защита от неблагоприятного влияния окружающей среды. Проект зоны приемки должен предусматривать очистку упаковок с поступающими материалами перед их складированием.

3.21 Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены. Доступ в них должен быть разрешен только лицам, имеющим на это право. Любая другая система, заменяющая физическое разделение, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

3.22 Отбор проб исходных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. При отборе проб в складской зоне должны быть приняты меры, предотвращающие прямое или перекрестное загрязнение.

3.23 Отклоненные, отозванные или возвращенные материалы и продукцию следует хранить в изолированных зонах.

3.24 Сильнодействующие вещества и препараты должны храниться в безопасных и охраняемых помещениях.

3.25 Должно быть обеспечено надежное и безопасное хранение печатных материалов ввиду их ключевой роли в подтверждении идентичности лекарственных средств.

Зоны контроля качества

3.26 Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных помещений. Это особенно важно для лабораторий контроля биологических, микробиологических препаратов или радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

3.27 Проект контрольных лабораторий должен соответствовать требованиям к выполняемым в них операциям. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестного загрязнения, а также для хранения образцов и документации.

3.28 Для размещения чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности воздуха или других внешних факторов, могут быть предусмотрены отдельные помещения.

3.29 Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы с образцами специфических веществ, например, биологическими или радиоактивными материалами.

Вспомогательные зоны

3.30 Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

3.31 Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается выход из туалетов непосредственно в производственные или складские зоны.

3.32 Ремонтные участки должны быть, по возможности, отделены от производственных помещений. При необходимости хранения запасных частей и инструментов в зоне производства должны быть предусмотрены специальные помещения или шкафы.

3.33 Помещения для содержания животных должны быть изолированы от остальных зон, оборудованы отдельными системами вентиляции и отдельным входом.

Оборудование

3.34 Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать его назначению.

3.35 Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

3.36 Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

3.37 Инвентарь и материалы для мытья и очистки не должны быть источниками загрязнения.

3.38 Оборудование должно быть установлено так, чтобы, по возможности, исключить риск загрязнения или выполнения ошибочных действий.

3.39 Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять собой какую-либо опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции.

3.40 Погрешность весов и другого измерительного оборудования должна соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

3.41 Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и весов должна соответствовать требованиям инструкций и методик на эти приборы. Результаты калибровки (поверки) должны быть задокументированы.

3.42 Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

3.43 Трубопроводы для воды очищенной и воды для инъекций (дистиллированной, деионизованной и других видов воды) следует обрабатывать в соответствии с инструкциями, в которых указаны пределы микробного загрязнения и принимаемые меры в случае их превышения.

3.44 Неисправное оборудование следует удалять из зоны производства и контроля качества или обозначать соответствующим образом.

4 Документация

Правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы на серию продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок. Правильное и точное оформление документации имеет первостепенное значение.

Общие положения

4.1 Виды документов

спецификация (specification): Документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств.

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке (manufacturing formulae, processing and packaging instructions): Документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции.

инструкция, методика, процедура (procedure): Документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования).

протокол на серию (record): Документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в т.ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

4.2 Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Документы должны соответствовать требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.

4.3 Документы должны быть подписаны и утверждены лицами, имеющими право подписи, с указанием даты.

4.4 Документ не должен допускать двусмысленного толкования. Название, вид и назначение документа должны быть четкими и ясными. Документ должен иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту его проверки. Копии документов должны быть ясными и четкими. Способ снятия копий с рабочих документов должен исключать возможность появления ошибок.

4.5 Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать. При пересмотре документа необходимо исключить использование устаревшей версии.

4.6 Не рекомендуется оформлять документы в рукописном виде. При необходимости данные в документ вносят четким, разборчивым почерком так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить. Для внесения данных в документе должно быть предусмотрено достаточно свободного места.

4.7 При внесении изменений в документы следует проставлять дату внесения изменения и подпись лица, внесшего это изменение. При необходимости следует указать причину внесения изменений. Внесенные изменения не должны создавать затруднений для восприятия исходного текста.

4.8 Протоколы следует оформлять одновременно с выполнением соответствующих действий таким образом, чтобы можно было проследить все основные операции при производстве лекарственных средств. Протоколы следует хранить не менее одного года со дня окончания срока годности готовой продукции.

4.9 Запись данных может выполняться с использованием электронной техники, фотографирования или других средств, обеспечивающих надежное хранение информации в соответствии с инструкциями по использованию этих средств. Следует проверять точность записей. При ведении документации в электронном виде право доступа или изменения данных в компьютере могут иметь только лица с соответствующими полномочиями, при этом следует вести протокол изменений и изъятий. Для ограничения доступа к электронной базе данных следует использовать систему паролей или других средств; внесение особо важных данных должно проверяться независимым способом. При хранении протоколов на серии продукции в электронном виде для защиты от потери информации необходимо создавать резервные копии на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иных надежных средствах. В период хранения эти данные должны быть доступными.

Обязательная документация

Спецификации

4.10 Спецификации составляют и утверждают на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости составляют спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

4.11 Спецификации на исходные материалы, первичную упаковку или печатные материалы должны включать в себя следующие данные:

- а) описание материалов, в т.ч.:
- наименование и внутризаводской код;
- ссылку на фармакопейную статью или другую нормативную документацию (при ее наличии);
- наименование утвержденных поставщиков и, по возможности, первичного

производителя материалов;

- образец печатных материалов;

b) методики отбора проб и проведения испытаний или ссылки на соответствующие методики;

c) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;

d) условия хранения и меры предосторожности;

e) максимальный срок хранения до повторного контроля.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

4.12 Спецификации на промежуточную и нерасфасованную готовую продукцию должны быть в наличии при ее приобретении или отгрузке и при использовании данных о промежуточной продукции при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям на исходные материалы или готовую продукцию в зависимости от характера использования промежуточной или нерасфасованной готовой продукции.

Спецификации на готовую продукцию

4.13 Спецификации на готовую продукцию должны включать в себя следующие данные:

a) наименование продукции и код (при необходимости);

b) состав лекарственного средства или ссылку на соответствующий документ;

c) описание лекарственной формы и данные об упаковке;

d) методики отбора проб и проведения испытаний (или ссылки на них);

e) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;

f) условия хранения и особые меры предосторожности при обращении с лекарственным средством (при необходимости);

g) срок годности.

Промышленный регламент и технологические инструкции

Для каждого вида продукции должны быть разработаны и утверждены промышленный регламент и технологические инструкции с указанием размера серии (могут быть объединены в одном документе).

4.14 Данные о продукте включают в себя:

- a) наименование и код в соответствии со спецификацией;
- b) описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии;
- c) перечень всех исходных материалов с точным наименованием, указанием их количества в соответствии с принятой номенклатурой, кодов, а также всех веществ, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса;
- d) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выход промежуточных продуктов (при необходимости).

4.15 Технологические инструкции включают в себя:

- a) данные о месте нахождения производства и основном оборудовании;
- b) инструкции по подготовке основного (критического) оборудования (например, по очистке, сборке, калибровке (поверке), стерилизации) или ссылки на них;
- c) подробное поэтапное описание технологического процесса (например, по контролю материалов, предварительной обработке, последовательности внесения материалов, времени перемешивания, температуре и т.д.);
- d) описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов;
- e) условия хранения нерасфасованной продукции (в т.ч. требования к упаковке, маркировке) и специальные условия хранения (при необходимости);
- f) специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке

4.16 Для каждого вида продукции, размера и вида упаковки должны быть разработаны и утверждены инструкции по упаковке, включающие в себя:

- a) наименование продукции;
- b) описание ее лекарственной формы и дозировки (при необходимости);
- c) количество продукта в окончательной упаковке, выраженное в единицах измерения (штуках, единицах массы или объема);
- d) перечень всех упаковочных материалов, необходимых для серии продукции стандартного размера, в т.ч. количество, размер и тип упаковочного материала с указанием кода или номера в соответствии с их спецификацией;
- e) образец или копию соответствующего печатного упаковочного материала (при необходимости) и образцы с указанием места нанесения номера серии и срока годности продукта;
- f) специальные меры предосторожности, в т.ч. тщательную проверку оборудования и зоны упаковки, гарантирующие чистоту упаковочной линии перед началом работы;
- g) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;
- h) подробное описание проведения внутривыпускного контроля, в т.ч. порядок отбора проб и указание допустимых пределов.

Дополнительно могут быть разработаны другие документы, конкретизирующие положения промышленного регламента.

Протоколы на серию продукции

4.17 На каждую серию продукции должен быть составлен протокол (протокол на серию продукции). Протокол должен храниться в установленном порядке и быть составлен в соответствии с требованиями промышленных регламентов и технологических инструкций. Методика составления протокола должна исключать ошибки при его заполнении. В протоколе должен быть указан номер произведенной серии продукции.

Перед началом любого технологического процесса необходимо выполнить проверку и оформить протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готовы к использованию.

Протокол на серию продукции должен включать в себя следующие данные:

- a) наименование продукта;
- b) дату и время начала и окончания основных промежуточных этапов и полного технологического процесса;
- c) фамилию и инициалы сотрудника, ответственного за выполнение каждой производственной стадии;
- d) фамилию(и) и инициалы оператора(ов), ответственного(ых) за основные стадии производства, а также фамилии и инициалы лиц, проверявших выполнение каждой из этих операций (например, взвешивания);
- e) номер серии и/или номер анализа, а также фактическое количество взвешенных исходных материалов, в т.ч. номер серии и количество добавленных регенерированных или переработанных материалов;
- f) основные технологические операции или действия, а также основное оборудование;
- g) протоколы внутрипроизводственного контроля с указанием исполнителей и полученных результатов;
- h) выход продукции, полученной на основных производственных стадиях;
- i) подробное описание любых отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное ответственным лицом.

Протоколы на серию продукции должны быть оформлены документально одновременно с выполнением соответствующей операции. Протокол на серию продукции должен быть подписан лицом, ответственным за проведенный технологический процесс, с указанием даты.

Протоколы на упаковку серии продукции

4.18 Для каждой серии или части серии продукции должен быть составлен протокол на упаковку, который следует хранить в установленном порядке. Протокол должен соответствовать требованиям действующих инструкций по упаковке продукции. Метод составления протоколов должен исключать ошибки при его заполнении. В протоколах должны быть указаны номер серии и количество нерасфасованной продукции, подлежащей упаковке, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции.

Перед началом любой упаковочной операции необходимо провести проверку и оформить

протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готовы к использованию.

Протокол на упаковку серии продукции должен включать в себя следующие данные:

- a) наименование продукта;
- b) дату(ы) и время операций по упаковке;
- c) фамилии и инициалы лица, ответственного за упаковку;
- d) фамилии и инициалы упаковщиков, ответственных за различные стадии упаковки;
- e) протоколы проверки соответствия упаковки требованиям инструкций по упаковке, в т.ч. результаты внутрипроизводственного контроля;
- f) подробные данные о выполнении операций по упаковке, в т.ч. ссылки на используемое оборудование и упаковочные линии;
- g) образцы печатных материалов, в т.ч. образцы с обозначением номера серии, срока годности и любой дополнительной информации;
- h) подробное описание любых отклонений от промышленного регламента, инструкций по упаковке и подписанное разрешение на отклонение;
- i) количество и наименования выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад печатных материалов и нерасфасованной продукции и количество полученной готовой продукции для составления общего баланса.

Эти данные следует оформлять документально одновременно с выполнением соответствующей операции. Протокол на упаковку серии продукции должен быть подписан лицом, ответственным за упаковку, с указанием даты.

Инструкции и протоколы

Приемка

4.19 Приемку каждой серии каждого вида поставляемых исходных, упаковочных и печатных материалов проводят в соответствии с письменной инструкцией. По результатам приемки должен быть оформлен протокол.

4.20 Протоколы приемки должны включать в себя следующие данные:

- a) наименование материала по накладной и обозначение на упаковке;
- b) внутризаводское наименование или код материала (если они отличаются от указанных в перечислении a));
- c) дату приемки;
- d) наименования поставщика и производителя (по возможности);
- e) номер серии производителя;
- f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковки;
- g) номер, присвоенный после приемки;
- h) замечания (например, о состоянии упаковки).

4.21 Следует разработать и утвердить инструкции по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов.

Отбор проб

4.22 В инструкциях по отбору проб должны быть указаны лица, уполномоченные на проведение этих операций, используемые методики и оборудование, количество отбираемых материалов и меры предосторожности, исключающие загрязнение или ухудшение качества продукции (6.13).

Проведение испытаний

4.23 Следует разработать и утвердить методики испытаний материалов и продукции на различных этапах производства с указанием используемых методов и оборудования. Результаты испытаний оформляются в виде протокола (6.17).

Прочее

4.24 Следует разработать и утвердить инструкции, регламентирующие выдачу уполномоченным лицом разрешений на реализацию и отклонение материалов и продукции, в частности, разрешений на реализацию готовой продукции (2.4).

4.25 Документацию на реализацию каждой серии продукции следует хранить для обеспечения (при необходимости) возможности ее оперативного отзыва в случае необходимости (раздел 8).

4.26 Следует разработать и утвердить методики (инструкции) на следующие работы:

- аттестацию (испытания);
- монтаж и калибровку (поверку) оборудования;
- техническое обслуживание, очистку и дезинфекцию;
- обучение персонала, обеспечение его одеждой, соблюдение правил личной гигиены и пр.;
- контроль окружающей среды;
- борьбу с паразитами, насекомыми и другими животными;
- рекламации;
- отзыв продукции;
- возврат продукции.

Выполнение каждой из указанных работ должно быть оформлено в виде протокола.

4.27 Следует разработать и утвердить инструкции по эксплуатации основного производственного и контрольно-аналитического оборудования.

4.28 Для критического оборудования следует вести журналы с перечислением в них всех операций по аттестации (испытаниям), калибровке (поверке), обслуживанию, очистке или ремонту, в т.ч. с указанием дат, фамилий и инициалов, а также подписей лиц, проводивших эти операции.

4.29 Использование основного или критического оборудования и производственных площадей, на которых проводились технологические операции, следует регистрировать в специальных журналах в хронологическом порядке.

5 Производство

Для получения продукции требуемого качества технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и соответствующим инструкциям, требованиям настоящего стандарта, нормативных документов и требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.

Общие положения

5.1 Производственный процесс и его контроль должны осуществляться квалифицированным персоналом.

5.2 Все операции с материалами и продукцией (например, приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, подготовка, приготовление, упаковка и отгрузка) должны выполняться согласно письменным инструкциям или методикам и, при необходимости, протоколироваться.

5.3 Все поступающие материалы должны быть проверены на соответствие заказу. Тару и упаковку следует очищать и маркировать.

5.4 Факты повреждения тары и упаковки, которые могут оказать отрицательное влияние на качество материалов, следует расследовать и протоколировать с последующим сообщением об этом в отдел контроля качества.

5.5 Поступающие материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения разрешения на использование или отгрузку.

5.6 Приемку промежуточной и нерасфасованной продукции проводят в соответствии с правилами, действующими для исходных материалов.

5.7 Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, установленных производителем, в порядке, обеспечивающем разделение серий продукции и ее оборот на складе.

5.8 Для гарантии отсутствия отклонений за допустимые пределы следует обеспечить контроль выхода (выпуска) продукции и количественное сопоставление его с данными промышленного регламента.

5.9 Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении при отсутствии защиты от риска перепутывания или перекрестного загрязнения.

5.10 Продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнений на всех этапах производства.

5.11 При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли, особенно при работе с сильнодействующими и сенсибилизирующими веществами.

5.12 В ходе выполнения технологического процесса на всех материалах, упаковках с нерасфасованной продукцией, основном оборудовании и помещениях должны быть обозначения (маркировка) с указанием производимой продукции или материала, его дозировки (при необходимости) и номера серии. При необходимости следует указывать стадию технологического процесса.

5.13 Обозначения (маркировка) на упаковке, оборудовании или помещениях должны быть четкими, однозначными, установленной формы. Кроме применения буквенных обозначений, рекомендуется использовать цветовую маркировку, указывающую статус продукции (например, "Карантин", "Принято", "Отклонено", "Чистое" и т.п.).

5.14 Следует контролировать правильность соединения трубопроводов и другого оборудования, предназначенного для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.15 Не допускается отклонение от инструкций. При необходимости письменное разрешение на отклонение от инструкций должно быть получено от компетентных лиц и отдела контроля качества.

5.16 В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.

5.17 Как правило, в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается изготовление продукции немедицинского назначения.

Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве

5.18 Следует исключить возможность загрязнения исходных материалов или продуктов другими материалами или продуктами. В процессе производства риск случайного перекрестного загрязнения возникает при неконтролируемом выделении пыли, газов, испарений, аэрозолей или микроорганизмов из материалов (продукции) и от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению.

К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся сенсибилизирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, некоторые гормоны, цитотоксины и другие сильнодействующие вещества. Особенно опасно загрязнение инъекционных препаратов, а также препаратов, предназначенных для приема в больших

дозах и/или в течение продолжительного времени.

5.19 Для предотвращения перекрестного загрязнения следует предусмотреть необходимые технические и организационные меры, например:

a) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов как пенициллин, живые вакцины, бактериальные препараты из живых микроорганизмов и некоторые другие биологические лекарственные средства) или разделение циклов производства во времени с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;

b) организация воздушных шлюзов и вытяжных устройств;

c) сведение к минимуму риска загрязнения, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

d) хранение защитной (специальной) одежды в пределах зон производства продукции с высоким риском перекрестного загрязнения;

e) использование высокоэффективных методов очистки и обработки с целью исключения недостаточной очистки, часто являющейся причиной перекрестного загрязнения;

f) использование "закрытых систем" производства;

g) контроль наличия остатков предыдущего продукта или моющих средств и маркировка оборудования с указанием статуса чистоты.

5.20 Следует периодически проверять эффективность мер по предотвращению перекрестного загрязнения в соответствии с утвержденными инструкциями.

Аттестация (испытания)

5.21 Аттестация (испытания) направлена на повышение эффективности работы и проводится в соответствии с утвержденными методиками. Ее результаты должны быть оформлены документально.

5.22 При утверждении нового промышленного регламента или метода производства следует проверять их пригодность для серийного производства. Должно быть подтверждено, что данный процесс, используемые материалы и оборудование позволяют постоянно производить продукцию требуемого качества.

5.23 При существенных изменениях технологии, в т.ч. любых изменениях оборудования или материалов, способных влиять на качество продукции или воспроизводимость процесса,

следует проводить аттестацию (испытания) соответствующих процессов.

5.24 Для постоянного подтверждения достижения требуемых результатов следует проводить повторную аттестацию (испытания) технологических процессов и методик.

Исходные материалы

5.25 Обеспечение исходными материалами является ответственной операцией, требующей полных сведений о поставщиках.

5.26 Исходные материалы следует закупать только у утвержденных поставщиков (указанных в спецификации) и, по возможности, непосредственно у производителей этих материалов. Требования к ним должны быть указаны в спецификациях на исходные материалы, утвержденных производителем лекарственных средств, и согласованы с поставщиком. Все вопросы, связанные с производством и контролем исходных материалов, в т.ч. работа с ними, маркировка, упаковка, порядок предъявления рекламаций и отклонения, должны быть согласованы между производителем и поставщиком.

5.27 В каждой поставке следует проверять целостность тары, упаковки и пломб, соответствие накладной маркировке на таре (упаковке).

5.28 При поставке исходных материалов из нескольких серий каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

5.29 Исходные материалы, находящиеся на складе, должны быть маркированы соответствующим образом (5.13). Маркировка должна содержать, как минимум, следующую информацию:

- обозначение исходного продукта и внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при приемке;
- статус материала (например, "Карантин", "Испытания", "Разрешено", "Отклонено" и т.п.);
- срок годности или дату, после которой необходимо проведение повторного контроля.

Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю эту информацию в маркировке необязательно.

5.30 Контроль подлинности содержимого каждой упаковки с исходными материалами регламентируется соответствующими инструкциями и методиками. Упаковки с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны иметь соответствующую маркировку (6.13).

5.31 При производстве лекарственных средств могут использоваться только исходные материалы с неистекшим сроком годности и допущенные отделом контроля качества.

5.32 Исходные материалы должны выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с письменной инструкцией, при этом должны выполняться требования к точности взвешивания и отмеривания материалов в чистую и маркированную тару.

5.33 Следует проводить независимую проверку каждого выданного вещества, его массы и объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально.

5.34 Материалы, полученные для каждой серии, следует хранить в одном месте, которое должно быть четко обозначено.

Промежуточная и нерасфасованная продукция

5.35 Перед началом любой технологической операции следует принять меры, гарантирующие чистоту производственной зоны и оборудования, отсутствие любых исходных материалов, продукции, остатков продукции или документации, не относящихся к данному процессу.

5.36 Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в надлежащих условиях.

5.37 Критические процессы должны быть аттестованы (5.21-5.24).

5.38 Выполнение всех необходимых операций по внутрипроизводственному контролю и контролю окружающей среды должно быть оформлено документально.

5.39 Следует регистрировать и расследовать все факты существенного отклонения выхода (количества) продукции от ожидаемого.

Упаковочные материалы

5.40 Закупке, хранению и контролю первичных и печатных упаковочных материалов следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

5.41 Особое внимание следует уделять печатным материалам. Их следует хранить в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные материалы должны храниться и транспортироваться отдельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной инструкцией.

5.42 Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен номер или отличительный знак.

5.43 Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с оформлением протокола.

Операции по упаковке

5.44 При упаковке продукции должен быть сведен к минимуму риск перекрестного загрязнения, перепутывания или подмены. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга при отсутствии физического разделения зон.

5.45 Перед началом операций по упаковке следует убедиться в том, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование находятся в чистом состоянии и не содержат материалов, продукции или документов, относящихся к предшествующей работе и не используемых в текущем процессе. Очистка линии упаковки продукции должна проводиться по специальным инструкциям. Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждой линии или установке.

5.46 При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки следует проверить их количество, подлинность и соответствие инструкциям по упаковке.

5.47 Первичная упаковка перед началом операции наполнения должна быть чистой. Особое внимание следует обратить на удаление любых загрязняющих веществ (осколков стекла, металлических частиц и пр.).

5.48 После наполнения и укупоривания продукции ее маркировку следует выполнять как можно быстрее. Если это невозможно, то следует принять необходимые меры, предотвращающие перепутывание продукции или ошибочную маркировку.

5.49 Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения кодов или срока годности) при упаковке и после нее следует тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание следует уделять ручной маркировке, которую следует контролировать через определенные интервалы времени.

5.50 Особые меры предосторожности должны приниматься при использовании разрезанных этикеток и нанесении печати вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала рекомендуется использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток.

5.51 Следует контролировать правильность работы электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток и других подобных устройств.

5.52 Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к воздействию света (выгоранию) и удалению.

5.53 При контроле процесса упаковки продукции на линии следует проверять, как минимум, следующее:

- a) общий вид упаковки;
- b) комплектность упаковки;
- c) правильность использования упаковочных материалов в соответствии с требованиями документации на данную продукцию;
- d) правильность нанесения печатных надписей;
- e) правильность работы устройств контроля на линии.

Образцы продукции, отобранные с упаковочной линии, повторно на линию не возвращают.

5.55 Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она может быть возвращена в производство только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия должны быть оформлены в виде протоколов, которые следует хранить в установленном порядке.

5.56 При существенном или необычном расхождении, установленном при сопоставлении количества нерасфасованной продукции, печатных упаковочных материалов и количества единиц полученной готовой продукции, следует провести расследование и установить причину этого расхождения до получения разрешения на реализацию данной продукции.

5.57 После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим составлением протокола. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производят в соответствии с утвержденной инструкцией.

Готовая продукция

5.58 До выдачи разрешения на реализацию готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.

5.59 Порядок оценки качества готовой продукции и требования к документации, необходимые для получения разрешения на реализацию, приведены в разделе 6.

5.60 После выдачи разрешения на реализацию готовая продукция должна храниться на складе готовой продукции в условиях, установленных производителем.

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы

5.61 Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть документально оформлены и утверждены лицами, имеющими соответствующие полномочия.

5.62 Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработку осуществляют в соответствии с утвержденными инструкциями после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

5.63 Повторное использование всей (или части) ранее произведенной серии продукции требуемого качества путем объединения ее с другой серией той же продукции на определенном этапе производства допускается только после получения предварительного разрешения, подписанного ответственными лицами. Повторное использование продукции допускается только после оценки возможного риска (в т.ч. его влияния на срок годности серии) по утвержденной инструкции с оформлением протокола.

5.64 Необходимость дополнительного контроля готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена ранее изготовленная продукция, определяет отдел контроля качества.

5.65 Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или повторном использовании может быть принято только после специального анализа, проведенного отделом контроля качества в соответствии с письменной инструкцией. При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.

6 Контроль качества

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документирование и выдачу разрешений на реализацию. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие требованиям качества. Деятельность по контролю качества не ограничивается только работой лабораторий, а включает в себя также проведение исследований, проверок и участие в принятии любых решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом контроля качества является его независимость от производственных подразделений (раздел 1).

Общие положения

6.1 На каждом предприятии-изготовителе должен быть отдел контроля качества, независимый от других подразделений. Руководитель этого отдела должен иметь необходимый опыт и квалификацию. К отделу контроля качества относятся одна или несколько контрольных лабораторий. Для выполнения своих функций отдел должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами.

6.2 Основные обязанности начальника отдела контроля качества изложены в разделе 2. На отдел возлагаются также обязанности по разработке, аттестации (испытаниям), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества; хранению контрольных образцов материалов и продукции; контролю правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией; обеспечению контроля стабильности продукции; участию в расследовании рекламаций, связанных с качеством продукции, и т.п. Все эти функции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями с оформлением протоколов (при необходимости).

6.3 При оценке качества готовой продукции следует рассматривать все сопутствующие факторы, в т.ч. условия производства, результаты внутрипроизводственного контроля, анализ производственной документации (в т.ч. документации на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и состояние окончательной упаковки готовой продукции.

6.4 Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения анализов.

Организация работы контрольных лабораторий

6.5 Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества (раздел 3).

6.6 Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований, изложенных в разделе 7, и внесения соответствующих записей в протоколы контроля качества.

Документация

6.7 Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в разделе 4. К документации по контролю качества относятся:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики и протоколы проведения испытаний (в т.ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или паспорта;
- результаты контроля окружающей среды в производственных помещениях;
- протоколы аттестации (испытаний) аналитических методов;
- методики и протоколы калибровки (поверки) приборов и обслуживания аппаратуры.

Эта информация всегда должна быть готова к представлению в отдел контроля качества.

6.8 Документация по контролю качества, относящаяся к протоколам серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после подтверждения уполномоченным лицом ее соответствия установленным требованиям (2.4, перечисление с), часть I).

6.9 Для некоторых данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов готовой продукции, параметров окружающей среды и т.п.) целесообразно хранить протоколы в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.

6.10 В дополнение к протоколам на серии продукции следует хранить в доступном виде и другую первичную информацию (например, лабораторные журналы и/или протоколы).

Отбор проб

6.11 Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:

- методику отбора проб;
- перечень используемого оборудования;
- количество проб, которое должно быть отобрано;
- инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
- тип и характеристики тары для отбора проб;

- нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12 Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии материалов или продукции. Возможен отбор проб, характеризующих критические стадии технологического процесса (например, его начало или окончание).

6.13 На маркировке тары с отобранными пробами должны быть указаны ее содержимое, даты отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.

6.14 Руководство по работе с контрольными и архивными образцами приведено в приложении 19.

Проведение испытаний

6.15 Аналитические методики должны быть аттестованы*. Все испытания, приведенные в нормативной документации, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.

* *За исключением методов, установленных нормативными документами.*

6.16 Полученные результаты испытаний должны быть оформлены документально с тщательной проверкой всех внесенных данных. Все расчеты следует тщательно проверять.

6.17 Проводимые испытания следует оформлять документально с указанием:

- a) наименования материала или продукции и, при необходимости, лекарственной формы;
- b) номера серии и, при необходимости, наименования производителя и/или поставщика;
- c) ссылки на соответствующие спецификации и методики испытаний;
- d) результатов испытаний, в т.ч. наблюдения, вычисления и ссылки на все протоколы проведенных анализов;

е) даты проведения испытаний;

ф) фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;

г) фамилий и инициалов лиц, подтвердивших проведение испытаний и результаты вычислений;

h) четкого заключения о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другого решения о статусе продукции), даты и подписи ответственного лица.

6.18 Все операции по внутрипроизводственному контролю, в т.ч. операции, выполняемые лицами, непосредственно работающими в производственных зонах, должны проводиться в соответствии с методиками, утвержденными отделом контроля качества, а их результаты должны быть оформлены документально.

6.19 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям инструкций, утвержденных в установленном порядке.

6.20 Реактивы, предназначенные для длительного использования, должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов, питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов следует указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

6.21 При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов) с соответствующими инструкциями по их использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на подлинность и/или другого испытания.

6.22 Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, следует, при необходимости, помещать в карантин перед началом работы с ними. Уход за животными и контроль за ними должны быть организованы так, чтобы обеспечить их пригодность к использованию по назначению. Животные должны быть маркированы, а истории работы с ними должны быть оформлены документально.

Программа последующих испытаний стабильности

6.23 После реализации лекарственного средства следует систематически проводить испытания его стабильности по программе, позволяющей обнаруживать любые изменения, имеющие отношение к стабильности (например, изменение уровня загрязнения или характера раствора) в соответствии с рецептурой реализованного продукта.

6.24 Целью программы последующих испытаний стабильности является контроль самого продукта в течение его срока годности и установление того, что продукт соответствует (может быть признан соответствующим) спецификации при условиях хранения, указанных в маркировке.

6.25 Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным средствам в упаковке, предназначенной для продажи, но следует также обратить внимание на включение в методику нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и/или передачи с производственного участка на участок упаковки, то следует изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Более того, следует обратить внимание на промежуточную продукцию, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности переработанных продуктов проводят при разработке лекарственного средства; последующего контроля стабильности такого продукта не требуется. Однако, при необходимости, может проводиться контроль стабильности переработанного продукта.

6.26 Программа последующих испытаний стабильности должна быть оформлена в документальном виде согласно общим правилам раздела 4, части I, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для последующих испытаний стабильности (в т.ч. камеры для контроля стабильности), должно быть аттестовано и обслуживаться в соответствии с общими правилами раздела 3, части I и приложения 15.

6.27 Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими):

- номера серий для различных показателей эффективности и размеров серий, если требуется;
- данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методы испытаний;
- описание упаковки и системы укупоривания;
- периодичность испытаний (даты);
- описание условий хранения (следует использовать стандартные условия ICH* при длительных испытаниях, соответствующих данным маркировки);

* ICH - *International Conference for Harmonization (Международная конференция по гармонизации)*. Здесь и далее по тексту.

- другие показатели, относящиеся к данному лекарственному средству.

6.28 Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, прилагаемого к досье на продукт. Эти отличия должны быть указаны в отчете (например, периодичность контроля или проведение его в соответствии с рекомендациями ICH).

6.29 Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения. Если не указано иное, то в программу испытаний стабильности следует включить не менее одной серии произведенной продукции за год для каждого значения эффективности и вида первичной упаковки (если они различаются). Исключением являются случаи, когда в течение года данный продукт не выпускался. Для продуктов, последующие испытания стабильности которых требуют использования животных и не существует альтернативного аттестованного метода, периодичность контроля может быть установлена с использованием анализа рисков. При наличии в отчете обоснования может использоваться принцип вынесения за скобки и построения матриц.

6.30 В некоторых случаях в последующие испытания стабильности следует включать дополнительные серии. Например, последующие испытания стабильности следует проводить после любых существенных изменений или существенных отклонений в технологическом процессе или упаковке. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

6.31 Результаты последующих испытаний стабильности должны быть доступны руководящим работникам, особенно уполномоченному лицу (лицам). Если последующие испытания стабильности проводят не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено письменное соглашение. Результаты последующих испытаний стабильности должны находиться на месте производства для представления надзорным органам.

6.32 Следует анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные необычные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения надзорных органов. Возможные решения в отношении выпущенных на рынок серий продукции следует принимать в соответствии с разделом 8, часть I по согласованию с надзорными органами.

6.33 Следует документально оформлять и дополнять заключения по всем полученным данным, включая промежуточные выводы. Указанное заключение следует периодически рассматривать.

7 Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов

Во избежание разночтений, способных привести к ухудшению качества продукции или выполнения работ, следует тщательно составлять, согласовывать и контролировать выполнение контрактов на производство продукции и проведение анализов. Контракт между заказчиком и исполнителем должен быть оформлен в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Контракт должен устанавливать порядок действий и ответственность уполномоченного лица за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.

Примечание - Настоящий раздел рассматривает только ответственность производителей за выполнение требований настоящего стандарта.

Общие положения

7.1 Контракт должен быть оформлен в письменном виде и должен включать в себя перечень производственных операций и/или анализов, выполняемых на основании положений контракта, и проводимых технических мероприятий.

7.2 Выполнение контракта на производство и/или проведение анализов, в т.ч. с учетом предложенных изменений технического или другого характера, должно соответствовать требованиям нормативных документов на производство и требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства.

Заказчик

7.3 Заказчик несет ответственность за оценку компетентности исполнителя и его способность выполнить контракт надлежащим образом, а также за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение требований настоящего стандарта.

7.4 Заказчик предоставляет исполнителю информацию, необходимую для выполнения предусмотренных в контракте работ в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации лекарственного средства, нормативных документов и национального законодательства. Заказчик должен убедиться в том, что исполнитель обладает полной информацией о факторах, связанных с продукцией или работой, выполняемой по контракту, и представляющих опасность для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или продуктов.

7.5 Заказчик должен убедиться в том, что вся готовая продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют спецификациям, а разрешение на реализацию этой продукции выдано уполномоченным лицом.

Исполнитель

7.6 Исполнитель должен иметь соответствующие помещения, оборудование, знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения контракта. Контракт на производство может выполнять исполнитель, имеющий разрешение на производство

лекарственных средств.

7.7 Исполнитель должен гарантировать пригодность получаемых им материалов и продукции для использования по назначению.

7.8 Исполнитель не должен привлекать третью сторону для выполнения работ, порученных ему по контракту, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной должна быть обеспечена гарантия того, что информация о производстве и проведении анализов будет доступна заказчику в соответствии с положениями контракта.

7.9 Исполнитель не должен предпринимать действия, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции, произведенной и/или проанализированной им в соответствии с положениями контракта.

Контракт

7.10 Контракт заключается между заказчиком и исполнителем. В контракте должна быть указана ответственность сторон за производство и контроль продукции. Технические аспекты контракта должны быть составлены компетентными лицами, обладающими соответствующими знаниями в области технологии производства лекарственных средств, проведения анализов и требований настоящего стандарта. Все соглашения по производству и проведению анализов должны быть согласованы обеими сторонами и должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства.

7.11 В контракте должно быть указано, каким образом уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии продукции для реализации, обеспечивает гарантию того, что каждая серия продукции была изготовлена и прошла контроль в соответствии с требованиями нормативной документации и требованиями, установленными при регистрации лекарственного средства.

7.12 В контракте должны быть указаны лица, ответственные за закупку, проведение испытаний и выдачу разрешений на использование материалов, производство, контроль качества (в т.ч. внутрипроизводственный контроль), отбор проб и проведение анализов. В контракте на проведение анализа должно быть указано, обязан ли исполнитель отбирать пробы в помещениях производителя продукции.

7.13 Протоколы производства, анализов и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы должны храниться у заказчика или должны быть ему доступны. Перечень документов, относящихся к оценке качества продукции и связанных с рекламациями или возникновением сомнений в качестве продукции, должен быть определен заказчиком в инструкциях по отклонению (отзыву) продукции. Эти документы должны быть доступны для заказчика.

7.14 В контракте должно быть предусмотрено право заказчика на посещение производства исполнителя.

7.15 При заключении контракта на проведение анализов возможно инспектирование исполнителя надзорными органами.

8 Рекламации и отзыв продукции

Общие положения

Все рекламации и информация, касающиеся продукции с предполагаемыми нарушениями качества, должны быть тщательно проанализированы в соответствии с инструкциями. На предприятии должна быть создана система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с явными или предполагаемыми нарушениями качества.

Рекламации

8.1 На предприятии должен быть назначен сотрудник, имеющий в своем распоряжении необходимый персонал, ответственный за рассмотрение рекламаций и принятие решений. Если этот сотрудник не является уполномоченным лицом, то данное лицо должно быть поставлено в известность обо всех фактах рекламаций, расследований и отзывов продукции.

8.2 Действия по рассмотрению рекламаций на предположительно некачественную продукцию и принятие решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующей инструкции.

8.3 Следует проводить тщательное расследование рекламаций и документально оформлять его с описанием деталей претензии на качество продукции. К этой работе обычно следует привлекать лицо, ответственное за контроль качества продукции.

8.4 Если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции установленным требованиям, следует принять решение о проверке аналогичных серий. В частности, проверке могут быть подвергнуты другие серии, содержащие переработанный продукт из этой серии.

8.5 Решения и меры, принятые по любой рекламации, должны быть внесены в соответствующий протокол на серию продукции.

8.6 Протоколы рекламаций следует регулярно рассматривать и анализировать с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, требующих особого внимания и которые могут привести к отзыву продукции.

8.7 Особое внимание следует уделять оценке того, является ли причиной отзыва фальсификация продукции.

8.8 При ошибках в производстве, ухудшении качества продукции, обнаружении фальсификации или других серьезных проблемах с качеством, в отношении которых предпринимаются корректирующие действия, производитель обязан известить соответствующие компетентные органы.

Отзыв продукции

8.9 На предприятии должен быть назначен сотрудник, имеющий в своем распоряжении необходимый персонал, ответственный за своевременный отзыв продукции с рынка. Как правило, этот сотрудник должен быть независимым от служб реализации и маркетинга. Если этот сотрудник не является уполномоченным лицом, то данное лицо должно быть осведомлено обо всех фактах отзыва продукции.

8.10 Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован инструкцией, которую следует регулярно проверять и пересматривать.

8.11 Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.

8.12 Компетентные органы стран, куда могла быть направлена продукция, должны быть немедленно информированы о принятии решения об отзыве продукции в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.

8.13 Документация по отгрузке продукции должна быть доступной для лица (лиц), ответственного(ых) за отзыв продукции, и содержать достаточную информацию об оптовых покупателях и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов/факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), экспортных поставках и поставках образцов лекарственных средств.

8.14 На отозванной продукции должна быть соответствующая маркировка. Отозванную продукцию следует хранить в надежно изолированных зонах до принятия решения о ее дальнейшем использовании или утилизации.

8.15 Последовательность действий при отзыве продукции должна быть оформлена документально. Окончательный отчет должен содержать баланс между количеством поставленной и отозванной продукции.

8.16 Эффективность мероприятий по отзыву продукции следует регулярно анализировать.

9 Самоинспекции

Общие положения

Самоинспекция (внутренний аудит) должна проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего стандарта и принятия необходимых мер по устранению недостатков.

9.1 С целью обеспечения качества продукции вопросы, связанные с работой персонала, помещениями, оборудованием, документацией, производством, контролем качества и реализацией лекарственных средств, мероприятиями по работе с рекламациями и отзыву продукции, а также проведению самоинспекций, должны регулярно рассматриваться в соответствии с утвержденной программой.

9.2 Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным сотрудником(ами), состоящим(ими) в штате предприятия. Может быть полезным проведение независимого аудита экспертами сторонних организаций.

9.3 Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Протоколы, составленные по результатам самоинспекции, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (при необходимости). Действия, предпринимаемые по результатам проведенной самоинспекции, следует оформлять документально.

Часть II. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К АКТИВНЫМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СУБСТАНЦИЯМ (АФС), ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В КАЧЕСТВЕ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Часть II

1 Введение

1.1 Цель

1.2 Область применения

2 Обеспечение качества

2.1 Общие положения

2.2 Функции и ответственность подразделений по обеспечению и контролю качества

2.3 Функции и ответственность производственных подразделений

2.4 Внутренние аудиты (самоинспекции)

2.5 Анализ качества продукции

3 Персонал

3.1 Квалификация персонала

3.2 Гигиена персонала

3.3 Консультанты

4 Здания, помещения и инженерные системы

4.1 Проектирование и строительство

4.2 Инженерные системы

4.3 Подготовка воды

4.4 Разделение зон

4.5 Освещение

4.6 Стоки и отходы

4.7 Уборка, дезинфекция и техническое обслуживание

5 Технологическое оборудование

5.1 Требования к конструкции и монтажу

5.2 Техническое обслуживание и очистка оборудования

5.3 Калибровка (поверка)

5.4 Системы с компьютерным управлением и контролем

6 Документация и протоколы

6.1 Система документации и спецификации

6.2 Протокол очистки и использования оборудования

6.3 Протоколы на сырье, промежуточные продукты, печатные и упаковочные материалы для АФС

6.4 Промышленные регламенты

6.5 Протоколы на серию продукции (протоколы производства и контроля качества серии продукции)

6.6 Протоколы лабораторного контроля

6.7 Рассмотрение протоколов на серию продукции

7 Работа с материалами

7.1 Общий контроль

7.2 Приемка и карантин

7.3 Отбор проб и проведение испытаний поступивших материалов

7.4 Хранение

7.5 Повторный контроль

8 Технологический процесс и внутрипроизводственный контроль

8.1 Технологические операции

8.2 Ограничения на время выполнения операций

8.3 Внутрипроизводственный отбор проб и контроль

8.4 Смешанные серии промежуточных продуктов или АФС

8.5 Контроль загрязнений

9 Упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов

9.1 Общие положения

9.2 Упаковочные материалы

9.3 Выпуск и контроль печатных материалов

9.4 Операции по упаковке и маркировке

10 Хранение и реализация

10.1 Хранение на складе

10.2 Реализация

11 Лабораторный контроль

11.1 Общий контроль

11.2 Проведение испытаний промежуточных продуктов и АФС

11.3 Аттестация аналитических методик

11.4 Аналитические паспорта

11.5 Контроль стабильности АФС

11.6 Срок годности и дата повторного контроля

11.7 Архивные образцы

12 Аттестация (испытания)

12.1 Политика проведения аттестации (испытаний)

12.2 Документация по аттестации (испытаниям)

12.3 Этапы аттестации (испытаний)

12.4 Аттестация (испытания) процесса

12.5 Программа аттестации (испытаний) процесса

12.6 Периодическая оценка аттестованных (испытанных) систем и процессов

12.7 Аттестация методов очистки

12.8 Аттестация аналитических методов

13 Контроль изменений

14 Отклонение и переработка материалов

14.1 Отклонение

14.2 Повторная обработка

14.3 Переработка

14.4 Регенерация материалов и растворителей

14.5 Возврат

15 Рекламации и отзывы

16 Работа по контракту (в т.ч. проведение анализов)

17 Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка

17.1 Область применения

17.2 Прослеживаемость реализуемых промежуточных продуктов или АФС

17.3 Обеспечение качества

17.4 Переупаковка, перемаркировка и обращение с промежуточными продуктами или АФС

17.5 Стабильность

17.6 Передача информации

17.7 Работа с рекламациями и отзывами

17.8 Работа с возвратами

18 АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации)

18.1 Общие положения

18.2 Поддерживание банков клеток и ведение протоколов

18.3 Культивирование клеток (ферментация)

18.4 Сбор, выделение и очистка

18.5 Удаление вирусов (стадии инактивации)

19 АФС, предназначенные для проведения клинических исследований

19.1 Общие положения

19.2 Качество

19.3 Оборудование

19.4 Контроль исходных материалов

19.5 Производство

19.6 Аттестация (испытания)

19.7 Изменения

19.8 Лабораторный контроль

19.9 Документация

20 Термины и определения

1 Введение

1.1 Цель

Данная часть стандарта является руководством по применению правил GMP к производству активных фармацевтических субстанций (АФС) с целью обеспечения гарантии их качества и соответствия требованиям к чистоте.

Термин "производство" включает в себя все виды операций с АФС: приемку исходного сырья, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выпуск продукции, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. Понятия "должен", "следует", применяемые в настоящем руководстве, указывают на рекомендации, выполнение которых предполагается, за исключением случаев, когда их выполнить невозможно или они могут быть заменены альтернативными действиями, по крайней мере, с эквивалентным уровнем обеспечения качества продукции.

Стандарт не затрагивает вопросов безопасности персонала, занятого в производстве, и требований по защите окружающей среды. Производитель несет ответственность за безопасность персонала и окружающей среды в соответствии с законодательством.

Стандарт не устанавливает требований, предъявляемых при регистрации (подаче заявки на регистрацию) АФС, и не заменяет требований Фармакопеи, не затрагивает полномочий соответствующих органов по установлению специфических требований к АФС для выдачи разрешения на реализацию/производство или применение лекарственных средств. Следует выполнять все требования, установленные при государственной регистрации АФС.

1.2 Область применения

Стандарт устанавливает требования к производству АФС, используемых в лекарственных средствах для человека и животных (медицинских препаратах). К производству стерильных АФС оно применимо только до стадии стерилизации. Стандарт не распространяется на процессы стерилизации и производство стерильных АФС в асептических условиях. Эти процессы следует проводить в соответствии с требованиями настоящего стандарта (в т.ч. приведенными в приложении 1) и других нормативных документов.

В случае производства средств против эктопаразитов могут использоваться другие нормативные документы.

Стандарт не распространяется на производство цельных клеток, цельной крови и плазмы, производных крови и плазмы (фракционирование плазмы), но распространяется на производство АФС, получаемых с использованием крови или плазмы в качестве исходного сырья. На производство клеточных субстратов (млекопитающих, растений, насекомых или бактерий, тканей или органов животных, в т.ч. трансгенных животных) и ранние стадии

производства могут распространяться требования настоящего стандарта, выходящие за рамки данной части стандарта. Стандарт не распространяется на производство нерасфасованных лекарственных средств, но распространяется на активные фармацевтические субстанции, относящиеся к приложениям 2-7 настоящего стандарта.

Раздел 19 стандарта содержит требования, распространяющиеся только на производство АФС, используемых для получения лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований (исследовательских лекарственных средств).

Исходный материал для производства АФС - сырье, промежуточные продукты или другие АФС, используемые в производстве АФС и включаемые в АФС в качестве существенного структурного элемента. Исходный материал для производства АФС может быть продуктом (материалом), получаемым от одного или более поставщиков, или материалом, производимым на самом предприятии. Как правило, для производства АФС используются исходные материалы с конкретными химическими свойствами и структурой.

Производитель АФС должен определить и документально оформить стадию, с которой должно начинаться производство АФС из исходного сырья. Для процессов химического синтеза эта стадия определяется как стадия ввода исходных материалов в технологический процесс производства АФС. Для других процессов (ферментации, экстракции, очистки и пр.) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице 1 приведены стадии производства различных АФС с выделением стадий, на которых исходный материал, как правило, вводится в технологический процесс.

Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и/или стадии производства АФС действуют правила данной части стандарта. Они включают в себя требования к аттестации (испытаниям) критических стадий технологического процесса, оказывающих влияние на качество АФС. В то же время выбор стадий технологического процесса для проведения аттестации (испытаний) не обязательно означает, что эти стадии являются критическими для качества АФС.

Требования настоящей части распространяются, как правило, на стадии, выделенные в таблице 1 серым фоном. Это не означает, что в процессе производства должны выполняться все стадии, указанные в данной таблице. Строгость следования требованиям GMP должна возрастать от ранних стадий производства АФС к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Физическую обработку АФС, такую как грануляция, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), следует проводить, по крайней мере, в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

Таблица 1 - Применение стандарта для производства АФС

Настоящий стандарт не распространяется на технологические стадии, предшествующие вводу исходных материалов для производства АФС в технологический процесс.

Термин "активная фармацевтическая субстанция" может использоваться наряду с термином "активная субстанция". Термины и определения, приведенные в разделе 20 части II, относятся только к этой части. Ряд терминов определен в части I и должен использоваться в том же смысле.

2 Обеспечение качества

2.1 Общие положения

2.10 Ответственность за качество выпускаемого продукта несет весь персонал предприятия-производителя.

2.11 На каждом предприятии следует разработать, документально оформить и внедрить систему обеспечения качества, которая предусматривает активное участие в ней руководителей предприятия и всего персонала, занятого в производстве.

2.12 Система обеспечения качества охватывает организационную структуру, инструкции, методики, процессы и ресурсы, а также действия, необходимые для обеспечения гарантии соответствия АФС всем требованиям к качеству и чистоте. Деятельность, связанная с обеспечением качества, должна быть четко определена и документально оформлена.

2.13 Подразделения (отделы, службы), ответственные за обеспечение и контроль качества, должны быть независимыми от производства. Эти функции могут выполнять отдельные подразделения по обеспечению и контролю качества либо быть возложены на одно лицо (группу лиц) в зависимости от объемов и структуры предприятия.

2.14 Следует определить круг лиц, ответственных за выпуск промежуточных продуктов и АФС.

2.15 Все действия по контролю качества следует оформлять документально непосредственно при их выполнении.

2.16 Любые отклонения от принятых инструкций должны быть обоснованы и оформлены документально. Критические отклонения следует расследовать с необходимым документальным оформлением.

2.17 Не допускается выпускать или использовать материалы до получения положительного заключения отдела(ов) качества, если не установлен специальный порядок, допускающий соответствующие отклонения (например, выпуск материалов, находящихся в карантине, приведенных в 10.20 настоящего руководства, или использование сырья или промежуточных продуктов, оценка качества которых еще не завершена).

2.18 Следует разработать порядок своевременного извещения руководства предприятия о результатах инспекций, проводимых органами контроля и надзора, случаях серьезного нарушения требований настоящего стандарта, обнаружения несоответствия продукта и принятых мерах (претензиях к качеству продукции, отзывах продукции, заключениях инспекции и т.д.).

2.2 Функции и ответственность подразделений по обеспечению и контролю качества

2.20 Деятельность подразделений по обеспечению и контролю качества распространяется на все аспекты качества.

2.21 Подразделения по обеспечению и контролю качества должны рассматривать и согласовывать (утверждать) все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

2.22 Функции и ответственность службы качества, независимой от производства, не могут быть переданы другим подразделениям или лицам. Функции и ответственность этой службы должны быть оформлены документально и включать в себя, по крайней мере, следующее:

1 Выпуск или отзыв любых АФС. Выпуск или отзыв промежуточных продуктов, используемых вне зоны контроля предприятия-производителя.

2 Разработку и ввод в действие системы выпуска или отзыва сырья, промежуточных продуктов, упаковочных и печатных материалов (материалов для маркировки).

3 Проверки серии готовой продукции и протоколов лабораторных анализов на критических стадиях технологического процесса до выпуска АФС в реализацию.

4 Расследование причин критических отклонений параметров от установленных значений с принятием необходимых мер и т.д.

5 Согласование всех спецификаций и технологических инструкций по производству продукции.

6 Согласование всех инструкций и методик по качеству промежуточных продуктов или АФС.

7 Контроль проведения внутренних проверок (самоинспекций).

8 Согласование производителей промежуточных продуктов и АФС, работающих по контракту.

9 Согласование изменений, которые могут оказать влияние на промежуточные продукты и АФС.

10 Рассмотрение и согласование протоколов и отчетов о проведении аттестации (испытаний).

11 Контроль расследования претензий, связанных с качеством продукции, и принятия необходимых мер.

12 Контроль своевременного выполнения технического обслуживания и калибровки (поверки) критического оборудования в соответствии с установленным порядком.

13 Контроль проведения испытаний и оформления их результатов.

14 Контроль (при необходимости) данных о стабильности АФС и/или промежуточных продуктов для обоснования даты их повторного контроля, срока годности и условий их хранения.

15 Составление отчетов о качестве продукции (подраздел 2.5 настоящего руководства).

2.3 Функции и ответственность производственных подразделений

Функции и ответственность производственных подразделений должны быть оформлены документально и включать в себя, по крайней мере, следующее:

1 Разработку, пересмотр и согласование (утверждение) инструкций по производству промежуточных продуктов и/или АФС, а также обеспечение инструкциями всех причастных подразделений и исполнителей в соответствии с утвержденной инструкцией.

2 Производство АФС и, при необходимости, промежуточных продуктов в соответствии с утвержденными инструкциями.

3 Рассмотрение всех протоколов производства серии продукции и подтверждение их полноты и правильности оформления (подписания) в установленном порядке.

4 Контроль проведения анализа всех отклонений в процессе производства и расследований критических отклонений с соответствующим документальным оформлением.

5 Контроль чистоты производственных помещений и, при необходимости, их дезинфекции.

6 Контроль выполнения необходимых калибровок (поверок) и хранения протоколов калибровки.

7 Контроль содержания помещений и оборудования в надлежащем состоянии и хранения соответствующих протоколов.

8 Контроль ведения и согласования (утверждения) протоколов и отчетов аттестации (испытаний) оборудования и процессов.

9 Оценка предлагаемых изменений в продукции, технологическом процессе или оборудовании.

10 Контроль проведения аттестации новых и, при необходимости, модернизированных помещений и оборудования.

2.4 Внутренние аудиты (самоинспекции)

2.40 Для подтверждения соответствия производства АФС требованиям настоящего стандарта следует регулярно проводить внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

2.41 Результаты аудита и последующие корректирующие действия следует оформлять документально и представлять руководству предприятия. Действия по результатам аудита следует выполнять своевременно и надлежащим образом.

2.5 Анализ качества продукции

2.50 Для подтверждения постоянного соответствия технологического процесса установленным требованиям следует регулярно проводить анализ качества АФС. Такой анализ следует проводить, как правило, ежегодно с последующим документальным оформлением. Отчет о проведении анализа качества продукции должен включать в себя, по крайней мере, следующее:

- рассмотрение результатов внутрипроизводственного контроля и испытаний АФС по критическим параметрам;
- анализ данных о всех сериях продукции, качество которых не соответствовало установленным требованиям;
- анализ всех существенных отклонений в технологическом процессе и результаты расследования их причин;
- рассмотрение всех изменений, внесенных в технологический процесс или аналитические методы;
- рассмотрение результатов непрерывного контроля стабильности;
- анализ всех претензий, возвратов и отзывов, связанных с качеством продукции;
- анализ эффективности всех корректирующих действий, принятых по результатам аудита.

2.51 Следует оценить результаты анализа и принять решение о необходимости принятия соответствующих мер или повторной аттестации (испытаний). Обоснование необходимости этих мер должно быть оформлено документально. Указанные меры должны быть выполнены своевременно и надлежащим образом.

3 Персонал

3.1 Квалификация персонала

3.10 Производство должно быть укомплектовано необходимым числом сотрудников, имеющих соответствующее образование, прошедших обучение и/или имеющих достаточный опыт работы в производстве АФС и промежуточных продуктов.

3.11 Ответственность и обязанности всех сотрудников, работающих в производстве АФС и промежуточных продуктов, должны быть документально оформлены.

3.12 Следует проводить регулярное обучение персонала с привлечением специалистов необходимой квалификации. Это обучение должно охватывать, как минимум, вопросы, связанные с выполнением конкретных операций и требований настоящего стандарта в части обязанностей данного сотрудника. Следует вести и сохранять протоколы обучения сотрудников, а также проводить периодическую оценку их квалификации.

3.2 Гигиена персонала

3.20 Персонал должен соблюдать правила гигиены.

3.21 Персонал должен носить чистую одежду, соответствующую его производственной деятельности. Следует определить порядок замены этой одежды. Для защиты АФС и промежуточных материалов от загрязнения, при необходимости, следует носить дополнительные элементы одежды, покрывающие голову, лицо и руки.

3.22 Следует избегать прямого контакта персонала с промежуточными продуктами и АФС.

3.23 Курение, прием пищи и напитков, жевание резинки и хранение продуктов питания допускаются только в специально выделенных местах, отделенных от производственных помещений.

3.24 Сотрудники с инфекционными заболеваниями или имеющие открытые повреждения на незакрытых участках тела не допускаются к работе, если это может отразиться на качестве АФС. Любой сотрудник с заболеванием или наличием открытой раны, выявленными при медицинском осмотре или наблюдении, должен быть отстранен от производственных операций, при выполнении которых состояние его здоровья может

неблагоприятно повлиять на качество АФС, до выздоровления или получения медицинского заключения о том, что нахождение этого сотрудника на рабочем месте не представляет риска для безопасности или качества АФС.

3.3 Консультанты

3.30 Консультанты по вопросам производства и контроля качества промежуточных материалов или АФС должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт работы или сочетание вышеперечисленных требований.

3.31 Следует организовать ведение и хранение протоколов о проведении консультаций с указанием имен, адресов, специальностей и видов услуг, предоставляемых этими консультантами.

4 Здания, помещения и инженерные системы

4.1 Проектирование и строительство

4.10 При размещении, проектировании и строительстве зданий и помещений, предназначенных для производства промежуточных продуктов и АФС, следует предусматривать удобство их эксплуатации и обслуживания в соответствии с видом и стадией производства. При проектировании помещений следует сводить к минимуму возможность загрязнения. Если для промежуточных продуктов и АФС установлены требования к микробной чистоте, то при проектировании помещений следует предусматривать защиту от микробных загрязнений.

4.11 Здания и помещения должны иметь достаточные размеры для размещения оборудования и материалов с целью предотвращения их перепутывания и загрязнения.

4.12 Оборудование, обеспечивающее надлежащую защиту материалов (например, закрытая или изолированная система), может частично выходить за пределы производственного помещения.

4.13 При организации потоков материалов и персонала в зданиях или помещениях должно быть предусмотрено предотвращение перепутывания и загрязнения материалов и продукции.

4.14 Следует предусматривать отдельные зоны или другие адекватные решения для следующих операций:

- получения, идентификации, отбора проб и нахождения в карантине исходных материалов до выдачи разрешения на выпуск или отклонение;

- нахождения в карантине до выпуска или отклонения промежуточных продуктов или АФС;

- отбора проб промежуточных продуктов или АФС;
- хранения отклоненных материалов до принятия решения об их дальнейшем использовании (например, при возврате, переработке или уничтожении);
- хранения выпущенных материалов;
- выполнения технологических операций;
- выполнения операций по упаковке и маркировке;
- проведения лабораторных анализов.

4.15 Следует предусматривать необходимые помещения для подготовки персонала (мытьё рук и пр.) и туалеты, обеспечить их горячей и холодной водой, мылом или другими моющими средствами, фенами для рук или одноразовыми полотенцами. Помещения для подготовки персонала и туалеты должны быть отделены от производственных зон (не иметь в них прямого выхода), но должны быть легкодоступными для персонала. При необходимости следует предусмотреть помещения для принятия душа и/или переодевания.

4.16 Как правило, лаборатории и помещения, в которых проводят анализы, должны быть расположены отдельно от производственных зон. Если проводимые в зонах технологические операции не влияют на результаты анализа, а работа лабораторий не оказывает отрицательного влияния на производство промежуточных продуктов и АФС, лаборатории (в частности, лаборатории внутрипроизводственного контроля) могут быть расположены в производственных зонах.

4.2 Инженерные системы

4.20 Следует проводить аттестацию инженерного оборудования и технологических сред (например, пара, газов, сжатого воздуха, систем отопления, вентиляции, кондиционирования и пр.), которые могут оказать влияние на качество продукции и обеспечить их контроль и техническое обслуживание. При несоответствии параметров установленным значениям следует принимать необходимые меры. На предприятии должен храниться соответствующий комплект документации.

4.21 При необходимости следует предусматривать системы вентиляции, очистки и вытяжки воздуха. При проектировании и мониторинге этих систем следует свести к минимуму риск прямого и перекрестного загрязнения и предусмотреть соответствующий контроль параметров на каждой технологической стадии (например, давления воздуха, наличия микроорганизмов (при необходимости), запыленности, влажности и температуры). Особое внимание следует уделить зонам, в которых АФС подвергаются воздействию окружающей среды.

4.22 В производственных помещениях с рециркуляцией воздуха следует предусмотреть меры по предотвращению риска прямого и перекрестного загрязнения.

4.23 Следует предусмотреть маркировку или иной метод идентификации стационарных систем трубопроводов (например, путем маркировки отдельных трубопроводов, обеспечением документации, применением систем с компьютерным управлением и контролем и пр.). Расположение системы трубопроводов не должно представлять опасность загрязнения промежуточных продуктов и АФС.

4.24 Канализационные трубы должны иметь соответствующие размеры и, при необходимости, иметь разрыв струи либо другие средства предотвращения обратного потока.

4.3 Подготовка воды

4.30 Вода, используемая при производстве АФС, должна соответствовать своему назначению, что должно быть подтверждено документально.

4.31 За исключением отдельно оговоренных случаев, качество воды, используемой в производстве, должно, как минимум, соответствовать требованиям действующих стандартов, предъявляемым 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 требования к воде по физико-химическим свойствам, общему числу микроорганизмов, числу нежелательных микроорганизмов и/или содержанию эндотоксинов в воде.

4.33 Следует проводить аттестацию процесса подготовки воды определенного качества, используемой в технологическом процессе, и контролировать ее параметры с установлением необходимых пределов действия.

4.34 Если нестерильные АФС предназначены для дальнейшего производства стерильных лекарственных средств (или их производитель заявляет о пригодности АФС для этой цели), то вода, применяемая на конечных стадиях выделения и очистки, должна быть проверена на общее число микроорганизмов, число нежелательных микроорганизмов и уровень эндотоксинов.

4.4 Разделение зон

4.40 Для производства продукции с высокой сенсibiliзирующей активностью (пенициллины или цефалоспорины и пр.) следует использовать специально выделенные производственные зоны, в состав которых могут входить помещения, вентиляционное и/или технологическое оборудование.

4.41 Специальные производственные площади должны быть выделены для производства продукции с инфицирующими свойствами, высокой фармакологической активностью или

токсичностью (например, некоторых стероидов, цитотоксических противоопухолевых средств), за исключением случаев, когда методы инактивации и/или очистки оборудования прошли аттестацию (испытания) и выполняются в установленном порядке.

4.42 Следует предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения при перемещении персонала, материалов и т.д. из одной зоны в другую.

4.43 Не допускается проводить в зданиях и/или на оборудовании, предназначенном для производства АФС, любые производственные операции (в т.ч. взвешивание, размол или упаковку) с высокотоксичными нефармацевтическими материалами, например, гербицидами и пестицидами. Обращение с высокотоксичными нефармацевтическими материалами и их хранение должны быть отделены от АФС.

4.5 Освещение

4.50 Для облегчения правильной эксплуатации, обслуживания и очистки помещений следует предусмотреть необходимый уровень их освещения.

4.6 Стоки и отходы

4.60 Стоки и отходы (например, твердые, жидкие или газообразные побочные продукты производства) должны своевременно и безопасно удаляться из зданий и окружающей их зоны с соблюдением санитарных норм. Контейнеры и/или трубопроводы для отходов должны иметь четкую маркировку.

4.7 Уборка, дезинфекция и техническое обслуживание

4.70 Здания и помещения, в которых производятся промежуточные продукты и АФС, должны соответствующим образом обслуживаться, ремонтироваться и содержаться в чистоте.

4.71 Для проведения уборки (обработки, дезинфекции) должны быть разработаны специальные инструкции с указанием используемого оборудования, материалов и графиков выполнения работ.

4.72 При необходимости для предотвращения загрязнения оборудования, сырья, упаковочных и печатных материалов, промежуточных продуктов и АФС следует разработать инструкции по борьбе с грызунами, использованию инсектицидов, фунгицидов, фумигирующих средств, а также чистящих и дезинфицирующих средств.

5 Технологическое оборудование

5.1 Требования к конструкции и монтажу

5.10 Оборудование, применяемое в производстве промежуточных продуктов и АФС, должно иметь соответствующую конструкцию и размеры и располагаться в месте, удобном для его использования, очистки, дезинфекции и технического обслуживания.

5.11 Поверхности оборудования, контактирующие с сырьем, промежуточными продуктами или АФС, не должны влиять на качество промежуточных продуктов и АФС и изменять их характеристики за пределы допустимых значений.

5.12 Технологическое оборудование должно использоваться только по назначению.

5.13 Основное оборудование и стационарные технологические линии (реакторы, контейнеры для хранения, технологические линии и пр.), используемые в производстве промежуточных продуктов и АФС, должны иметь соответствующую маркировку.

5.14 Не допускается контакт всех веществ, применяемых в технологическом оборудовании (смазок, нагревающих и охлаждающих жидкостей) с промежуточными продуктами и АФС, который может привести к изменению качества промежуточных продуктов и АФС за пределы установленных требований. Необходимо расследовать любые отклонения от этих требований, чтобы не допускать отрицательного влияния вспомогательных веществ на перерабатываемые материалы. По возможности следует использовать смазки и масла, предназначенные для пищевой промышленности.

5.15 Оборудование, по возможности, должно быть закрытым или герметичным. При использовании открытого оборудования необходимо принимать меры по снижению риска загрязнения до минимума.

5.16 Следует хранить действующий комплект документации на оборудование и установки (например, контрольно-измерительные приборы, вспомогательные системы и пр.).

5.2 Техническое обслуживание и очистка оборудования

5.20 Техническое обслуживание оборудования следует проводить в соответствии с утвержденными графиками и инструкциями, в которых должны быть указаны ответственные лица.

5.21 Инструкции по очистке оборудования и его допуску к последующему использованию в производстве промежуточных продуктов и АФС должны быть достаточно подробными и содержать следующие данные:

- определение ответственности за очистку оборудования;

- график проведения очистки и, при необходимости, дезинфекции;
- подробное описание методов и материалов, в т.ч. приготовления моющих средств;
- инструкции по разборке и сборке каждого узла оборудования (при необходимости);
- порядок удаления и уничтожения данных о предыдущей серии продукции;
- инструкции по предохранению чистого оборудования от загрязнения до начала его использования;
- порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием (при необходимости);
- максимально допустимое время после окончания производства до начала очистки оборудования (при необходимости).

5.22 Для предотвращения прямого и перекрестного загрязнений или переноса материалов, которые могут повлиять на соответствие качества промежуточных продуктов и АФС установленным требованиям, следует предусматривать надлежащее хранение, очистку оборудования и принадлежностей (при необходимости, дезинфекцию или стерилизацию).

5.23 Для оборудования, предназначенного для непрерывного производства или производства циклами серий одних и тех же промежуточных продуктов или АФС, следует предусмотреть его очистку через определенные интервалы времени для предотвращения накопления и переноса загрязнений (например, продуктов распада или недопустимой концентрации микроорганизмов).

5.24 Для неспециализированного оборудования между производством различных материалов следует предусмотреть его очистку с целью предупреждения перекрестного загрязнения.

5.25 Должны быть установлены допустимые предельные значения остатков загрязнений, а также методы и материалы, необходимые для очистки.

5.26 Проведение очистки оборудования должно быть документально оформлено. Оборудование должно быть промаркировано.

5.3 Калибровка (поверка)

5.30 Калибровку (поверку) контрольно-измерительного и аналитического оборудования (в т.ч. весов), имеющего критическое значение для обеспечения качества промежуточных продуктов или АФС, следует проводить в плановом порядке.

5.31 Калибровку (поверку) оборудования следует проводить с использованием стандартных образцов (эталонов), прослеживаемых до соответствующих эталонных образцов (если они существуют).

5.32 Протоколы проведения калибровок (поверок) должны сохраняться.

5.33 Данные о состоянии калибровки (поверки) критического оборудования должны находиться в доступном месте.

5.34 Не допускается использовать приборы, не соответствующие требованиям калибровки (поверки).

5.35 При обнаружении отклонений в работе контрольно-измерительного оборудования от установленных требований следует выяснить, могут ли они оказать влияние на качество промежуточных продуктов или АФС, произведенных с использованием этого оборудования после последнего проведения калибровки (поверки).

5.4 Системы с компьютерным управлением и контролем

5.40 Системы с компьютерным управлением и контролем должны быть аттестованы (испытаны) с учетом разнообразия, сложности и критичности использования компьютеров.

5.41 Пригодность систем с компьютерным управлением и контролем и программного обеспечения для выполнения поставленной задачи должна быть показана при их аттестации (испытаниях) в установленном и оснащем состояниях.

5.42 Если программное обеспечение аттестовано до его получения, то не требуется проводить его проверку в аналогичном объеме. Если система с компьютерным управлением и контролем не была аттестована (испытана) при монтаже, то при наличии необходимой документации может быть проведена ее ретроспективная аттестация (испытания).

5.43 Следует предусмотреть защиту систем с компьютерным управлением и контролем от несанкционированного доступа или изменения данных, а также защиту от потери данных (например, при выключении компьютера).

Должна регистрироваться информация о любых изменениях данных, последнем вводе данных, о том, кем и когда они были сделаны.

5.44 Работа и обслуживание систем с компьютерным управлением и контролем должны проводиться в соответствии с инструкциями.

5.45 При вводе существенной информации вручную следует предусмотреть дополнительную проверку правильности ввода данных. Такая проверка может выполняться другим оператором либо самой системой.

5.46 Сбои в работе систем с компьютерным управлением и контролем, которые могут оказать влияние на качество промежуточных продуктов или АФС, на надежность записей или результатов испытаний, следует регистрировать и расследовать.

5.47 Внесение изменения в систему с компьютерным управлением и контролем должно проводиться в соответствии с методикой внесения изменений, оформляться документально и утверждаться ответственным лицом с проверкой внесения этих изменений. Следует хранить протоколы всех изменений и усовершенствований, внесенных в компьютер, программное обеспечение или любой другой критический элемент системы с компьютерным управлением и контролем.

5.48 Если сбои или отказы в работе системы могут привести к необратимой потере данных, следует предусмотреть резервную систему. Для всех систем с компьютерным управлением и контролем должны быть предусмотрены меры, гарантирующие защиту данных.

5.49 Допускается запись информации с помощью других средств.

6 Документация и протоколы

6.1 Система документации и спецификации

6.10 Разработку, пересмотр, утверждение и распространение всех документов, относящихся к производству промежуточных продуктов или АФС, следует выполнять по специальным инструкциям (методикам). Эти документы могут быть оформлены как в письменном, так и в электронном виде.

6.11 Выпуск, пересмотр, замена и отмена всех документов должны контролироваться с сохранением сведений об их предыдущих версиях.

6.12 Следует организовать систему хранения всех необходимых документов (отчетов о развитии производства, объемах производства, замене оборудования и аттестации технологических процессов, протоколов обучения персонала, выпуска продукции, контроля качества и реализации продукции и пр.) и установить сроки хранения этих документов.

6.13 Вся документация о производстве, контроле качества и реализации продукции должна храниться не менее одного года после окончания срока годности данной серии. Для АФС с установленной датой повторного контроля срок хранения документов - не менее трех лет со дня полной реализации серии.

6.14 Записи в протоколы следует вносить в предназначенные для этого места сразу же после выполнения действий с указанием ответственного лица, сделавшего эти записи, так, чтобы их нельзя было удалить. Исправления в записях должны быть внесены таким образом, чтобы можно было прочесть первоначальную запись. Исправления должны содержать дату внесения изменений и подпись ответственного лица.

6.15 Оригиналы или копии протоколов, регистрирующие какие-либо действия, следует хранить в соответствующих подразделениях в течение всего срока хранения документации. Допускается хранить протоколы в других местах, если используется электронный или любой другой способ переноса информации.

6.16 Спецификации, инструкции, методики и протоколы могут храниться в виде оригиналов или заверенных копий (например, фотокопии, микрофильмы, микрофиши или другие точные воспроизведения оригинальных документов). При использовании микрофильмирования или записи в электронном виде следует иметь считывающее оборудование и средства для выполнения копий на жестких носителях.

6.17 Спецификации на сырье, промежуточные продукты (при необходимости), АФС, печатные и упаковочные материалы должны быть оформлены в письменном виде. Могут потребоваться спецификации для других материалов (технологических добавок, смазок и т.д.), используемых при производстве промежуточных продуктов или АФС, оказывающих решающее влияние на качество продукции. Критерии приемлемости для внутривыпускного контроля также должны быть оформлены в письменном виде.

6.18 Электронные подписи на документах должны быть идентифицированы и защищены.

6.2 Протокол очистки и использования оборудования

6.20 В протоколах использования, очистки, дезинфекции и/или стерилизации и обслуживания основного оборудования должны быть указаны дата, время, наименование и номер каждой серии произведенной на нем продукции, а также информация о лице, проводившем очистку и обслуживание этого оборудования.

6.21 Не требуется составление отдельных протоколов очистки и использования оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного промежуточного продукта или АФС, и серии этого промежуточного продукта или АФС производятся в прослеживаемой последовательности. При использовании оборудования специального назначения протоколы очистки, обслуживания и использования могут быть частью протокола на серию продукции или быть оформлены в виде отдельных документов.

6.3 Протоколы на сырье, промежуточные продукты, печатные и упаковочные материалы для АФС

6.30 Протоколы на сырье, промежуточные продукты, печатные и упаковочные материалы, используемые для производства АФС, должны храниться в установленном порядке и

содержать следующие данные:

- наименование производителя, содержание и количество каждой поставки каждой партии сырья, промежуточных продуктов или печатных и упаковочных материалов для производства АФС, наименование поставщика, шифр(ы) или другой идентификационный номер поставщика (если известны), номер, присвоенный при поступлении, и дата поступления;

- результаты проведенных испытаний или исследований и выводы по ним;

- протоколы, прослеживающие использование материалов;

- протокол о соответствии материалов, используемых для маркировки и упаковки АФС, требованиям, установленным в спецификациях и

- принятое решение относительно отклоненного сырья, промежуточных продуктов или печатных и упаковочных материалов, используемых в производстве АФС.

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

6.4 Промышленные регламенты

6.40 С целью обеспечения однообразия и повторяемости от серии к серии для каждого промежуточного продукта и АФС должны быть разработаны промышленные регламенты, подписанные одним лицом с указанием даты, проверенные и подписанные другим независимым лицом со стороны отдела(ов) качества с указанием даты.

6.41 Промышленные регламенты должны содержать следующие данные:

- наименование производимого промежуточного продукта или АФС и ссылку на соответствующий документ (если это возможно);

- полный перечень сырья и промежуточных продуктов согласно их наименованиям или кодам, достаточным для идентификации всех их показателей качества;

- количество или соотношение используемых видов сырья или промежуточного продукта, в т.ч. единицу его измерения. Если это количество не является фиксированной величиной, то в протокол должен быть включен расчет для каждого размера серии или производительности. При наличии обоснования в протокол следует включать допустимые отклонения значений;

- место производства и основное оборудование;

- подробные технологические инструкции, включающие в себя:

- последовательность операций;

- допустимые пределы изменения технологических параметров;

- инструкции по отбору проб и проведению внутрипроизводственного контроля с указанием критериев приемлемости (при необходимости);
- ограничения по времени завершения отдельных технологических стадий и/или всего технологического процесса;
- предполагаемый выход продукта (с указанием наибольшего и наименьшего значений) для соответствующих стадий технологического процесса или отрезков времени;
- особые указания и меры предосторожности или ссылки на них (при необходимости);
- инструкции по хранению промежуточного продукта или АФС, печатных и упаковочных материалов и особых условий хранения с указанием сроков годности.

6.5 Протоколы на серию продукции (протоколы производства и контроля качества серии продукции)

6.50 Для каждого промежуточного продукта и АФС составляют протоколы серии продукции, включающие в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. До выпуска продукции протокол на серию должен быть проверен с целью подтверждения содержащихся в нем данных и их соответствия промышленному регламенту. Если протокол на серию продукции относится к части промышленного регламента, в протоколе должна быть ссылка на соответствующий промышленный регламент.

6.51 Протоколы на серию продукции должны быть пронумерованы с использованием уникального номера серии или идентификационного кода и подписаны с указанием даты. При непрерывном производстве до присвоения окончательного номера серии в качестве идентификационного кода допускается использовать шифр продукта с указанием даты и времени.

6.52 В протоколах на серию продукции после завершения каждой важной технологической стадии следует указывать:

- дату и время, при необходимости;
- основное используемое оборудование (например, реакторы, сушильные аппараты, мельницы и т.д.);
- данные о каждой серии (в т.ч. взвешивание, отмеривание и номера серий сырья, промежуточных продуктов или любых других материалов, использованных в производстве);
- фактические данные критических технологических параметров;
- данные о всех отобранных пробах;
- подписи непосредственных исполнителей и лиц, проверяющих или контролирующих каждую критическую операцию в данном процессе;

- результаты внутрипроизводственного и лабораторного контроля;
- фактический выход продукции на соответствующих стадиях или на определенный момент времени;
- данные об упаковке и маркировке промежуточного продукта или АФС;
- образцы маркировки АФС или промежуточных продуктов, если их поставляют в готовом виде;
- любые отклонения, их оценку, результаты расследования (при необходимости) или ссылку на проведенное расследование (если оно хранится в виде отдельного протокола);
- результаты контроля при выпуске продукции.

6.53 Следует разработать инструкции по расследованию критических отклонений и несоответствия серии промежуточных материалов или АФС требованиям спецификаций. В это расследование следует включать и другие серии продукции, которые могут быть связаны с данным несоответствием или отклонением.

6.6 Протоколы лабораторного контроля

6.60 В протоколах лабораторного контроля должна быть полная информация о ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия требованиям нормативной документации, в т.ч. данные наблюдений и анализов:

- описание полученных проб, в т.ч. наименование материала или место отбора пробы, номер серии или другой отличительный код, дата взятия образца, количество и дата поступления этой пробы в лабораторию;
- указание и/или ссылка на каждый использованный метод контроля;
- указание массы или размеров пробы для каждого испытания согласно принятой методике; данные или ссылка на приготовление и проведение испытания образцов сравнения, реактивов и стандартных растворов;
- необработанные в процессе каждого испытания данные в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с использованием лабораторного оборудования с нумерацией (кодом), позволяющей определить испытываемое вещество и серию;
- вычисления с указанием единиц измерения, коэффициентов перевода и коэффициентов эквивалентности;
- результаты контроля и их сравнения с установленными критериями приемлемости;
- подпись ответственного лица, проводившего каждый вид контроля, и дату(ы) его проведения и
- дата и подпись второго лица, заверяющая точность, полноту и соответствие

установленным требованиям.

6.61 Следует также составлять протоколы с указанием:

- любых изменений в принятых методах контроля;
- периодической калибровки (поверки) лабораторных приборов, оборудования и записывающих устройств;
- испытаний на стабильность АФС;
- результатов исследований, не удовлетворяющих требованиям спецификации.

6.7 Рассмотрение протоколов на серию продукции

6.70 Для определения соответствия промежуточного продукта или АФС установленным требованиям до выпуска или распространения данной серии продукции следует разработать инструкции по рассмотрению и утверждению (согласованию) протоколов на серию продукции и проведению лабораторного контроля качества продукции, в т.ч. упаковку и маркировку.

6.71 Протоколы на серию и лабораторные протоколы контроля критических технологических стадий до выпуска и реализации серии АФС должны быть рассмотрены и утверждены отделом(ами) контроля качества. Протоколы внутрипроизводственного и лабораторного контроля некритических технологических стадий могут быть рассмотрены квалифицированным производственным персоналом или другими отделами в соответствии с инструкциями, согласованными с отделом(ами) качества.

6.72 Все отклонения от спецификаций и расследования этих случаев должны быть рассмотрены до выпуска серии в реализацию.

6.73 Служба (отделы) контроля качества может передать ответственность и право выдачи разрешения на выпуск промежуточных продуктов производственному отделу (службе), за исключением случаев, когда промежуточные продукты поставляют за пределы зоны их контроля предприятием-производителем.

7 Работа с материалами

7.1 Общий контроль

7.10 Порядок получения, идентификации, карантинного хранения, обращения, отбора проб, проведения контроля и выдачи разрешения на использование или отклонение материалов должен быть установлен в соответствующих инструкциях.

7.11 У производителей промежуточных продуктов и/или АФС должна быть разработана и внедрена система оценки поставщиков критических материалов.

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

7.13 Если поставщик критического материала не является производителем данного материала, производитель промежуточных продуктов и/или АФС должен иметь информацию о наименовании и адресе этого производителя.

7.14 Замена поставщика критического сырья должна проводиться в соответствии с процедурой, изложенной в разделе 13.

7.2 Приемка и карантин

7.20 Перед приемкой и при получении материалов на каждой упаковке или группе упаковок должны быть визуально проверены правильность маркировки (в т.ч. соответствие названия, используемого поставщиком и заказчиком, если они отличаются), сохранность упаковок, наличие поврежденных печатей, следов вскрытия и загрязнения упаковок. Материалы должны находиться на карантинном хранении до проведения отбора проб, их анализа (контроля) и получения разрешения на их использование.

7.21 До смешивания поступивших материалов с имеющимися запасами (например, с растворителями или запасами, находящимися в хранилищах) следует установить их подлинность, при необходимости - провести контроль и получить разрешение на их использование. Для предотвращения неправильного размещения поступивших материалов среди уже хранящихся материалов должны быть разработаны специальные инструкции.

7.22 Следует исключить возможность перекрестного загрязнения нерасфасованной продукции, если она поставляется в емкостях, не предназначенных специально для нее. В качестве доказательства этого могут использоваться:

- паспорт очистки;
- контроль на наличие следов примесей;
- аудит поставщика.

7.23 Большие емкости для хранения и соответствующие коллекторы, линии по загрузке и выгрузке должны иметь соответствующую маркировку.

7.24 Каждая емкость или группа емкостей (серий) материалов должна иметь четкую маркировку (шифр, номер серии или поставки, контракта, товарной накладной). Эти номера должны использоваться при обозначении расположения каждой серии. Должна быть

разработана и внедрена система обозначения статуса каждой серии.

7.3 Отбор проб и проведение испытаний поступивших материалов

7.30 Для подтверждения подлинности каждой серии материалов (за исключением материалов, указанных в 7.32) следует провести хотя бы одно испытание. Вместо проведения последующих испытаний можно использовать аналитический паспорт поставщика при условии, что на предприятии производителя действует система оценки поставщиков.

7.31 Система оценки поставщиков должна включать в себя доказательства (например, данные о качестве предыдущих поставок) того, что производитель может стабильно поставлять материалы, соответствующие требованиям спецификации. Прежде чем упростить процедуру собственных проверок, следует провести полный анализ не менее трех серий материала. Полный анализ должен проводиться через определенные интервалы времени и сравниваться с аналитическим паспортом. Достоверность аналитического паспорта необходимо 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 наличии аналитического паспорта производителя, подтверждающего соответствие этого сырья установленным требованиям. Идентификацию этих материалов проводят путем визуального осмотра упаковок, этикеток и регистрации номеров серий. Если контроль таких материалов на месте не проводится, то это должно быть обосновано и оформлено документально.

7.33 Пробы должны быть репрезентативной выборкой серии материала, из которой они отобраны. В методике отбора проб следует указывать число контейнеров, из которых должны быть взяты пробы, из какой части контейнера и в каком количестве их следует отбирать. Число контейнеров, из которых следует отобрать пробы, и количество проб должны быть установлены в плане отбора проб. Следует учитывать критичность и стабильность свойств материала, информацию о качестве предыдущих поставок и количестве материала, необходимого для проведения анализа.

7.34 Отбор проб следует проводить в специально отведенном месте. Методика отбора проб должна предусматривать предотвращение загрязнения материала, из которого отбираются пробы, и других материалов.

7.35 Упаковки, из которых отбирают пробы, должны быть аккуратно вскрыты и закрыты. На упаковках должна быть нанесена маркировка, показывающая, что из этой упаковки были взяты пробы.

7.4 Хранение

7.40 При обращении с материалами и их хранении не допускаются ухудшение их качества, загрязнение и перекрестное загрязнение.

7.41 Материалы, хранящиеся в картонных барабанах, мешках или коробках, должны быть расположены таким образом, чтобы было удобно проводить уборку и проверку. Не допускается складирование материалов на полу.

7.42 Период и условия хранения материалов не должны отрицательно влиять на их качество. Как правило, материалы, поступившие первыми, следует использовать в первую очередь.

7.43 Некоторые материалы можно хранить вне помещений при условии надлежащей упаковки, читаемой маркировки и выполнения необходимой очистки упаковок перед их вскрытием и использованием.

7.44 Отклоненные материалы должны иметь соответствующую маркировку и помещаться на карантин (в изолятор брака) для исключения их несанкционированного использования в производстве.

7.5 Повторный контроль

7.50 При необходимости, для определения пригодности материалов (например, после длительного хранения или в результате воздействия температуры или влажности) следует проводить повторный контроль.

8 Технологический процесс и внутрипроизводственный контроль

8.1 Технологические операции

8.10 Условия взвешивания и отмеривания сырья для производства промежуточных продуктов и АФС не должны оказывать влияния на их пригодность. Устройства для взвешивания и отмеривания должны быть необходимой точности.

8.11 Если материал разделяется на части для последующего использования в производственных операциях, то он должен помещаться в специальную упаковку, маркировка которой содержит следующую информацию:

- наименование материала и/или код;
- номер, присвоенный при получении, или контрольный номер;
- массу или меру материала в новой упаковке и

- дату повторного контроля, при необходимости.

8.12 Выполнение критических операций по взвешиванию, отмериванию или разделению материала на порции должно быть заверено или проконтролировано эквивалентным образом. До начала работы производственный персонал должен убедиться в том, что все полученные материалы соответствуют данным, указанным в протоколе серии для производства данного промежуточного продукта или АФС.

8.13 Выполнение других критических действий должно быть заверено или проконтролировано эквивалентным образом.

8.14 На определенных стадиях технологического процесса необходимо сравнивать фактический выход продукции (материалов) с ожидаемым. Ожидаемый выход и допустимые отклонения должны быть определены на основании результатов лабораторных, опытных или производственных испытаний, проведенных предварительно. Отклонения от ожидаемого выхода, связанные с критическими технологическими стадиями, должны быть расследованы для определения их возможного влияния на качество серии продукции.

8.15 Все отклонения должны быть оформлены документально с указанием причин. Любое критическое отклонение должно быть расследовано.

8.16 Назначение основных единиц оборудования должно быть указано на самом оборудовании или отражено в соответствующей документации, системе с компьютерным управлением и контролем или другим образом.

8.17 Следует организовать контроль материалов, предназначенных для повторного использования или переработки во избежание их несанкционированного использования.

8.2 Ограничения на время выполнения операций

8.20 Промышленным регламентом могут быть установлены ограничения на время выполнения операций (6.41). Отклонения от этих ограничений следует оформлять документально и проводить их оценку. Такие ограничения могут не потребоваться при проведении технологического процесса до достижения установленных значений параметров (например, доводка рН, гидрогенизация, сушка до значения, установленного спецификацией), так как в этом случае завершение реакций или стадий производства определяется при внутрипроизводственном отборе проб и контроле.

8.21 Условия хранения промежуточных продуктов должны обеспечивать их дальнейшую пригодность.

8.3 Внутрипроизводственный отбор проб и контроль

8.30 Для контроля и выполнения технологических стадий, которые влияют на показатели качества промежуточных продуктов и АФС, должны быть разработаны инструкции. Порядок проведения внутрипроизводственного контроля и критерии приемлемости определяют на основании информации, полученной при разработке технологического процесса или по предыдущему опыту производства.

8.31 Критерии приемлемости, вид и объем испытаний могут зависеть от вида производимых промежуточных продуктов или АФС, проводимой реакции или технологической стадии и степени влияния этого процесса на качество продукции. На ранних технологических стадиях допускается проводить менее строгий внутрипроизводственный контроль; на более поздних технологических стадиях (например, на стадиях выделения и очистки) - контроль может быть более жестким.

8.32 Порядок проведения внутрипроизводственного контроля на критических стадиях должен включать в себя контрольные точки и методы контроля, быть оформлен в письменном виде и согласован с отделом контроля качества.

8.33 Внутрипроизводственный контроль может проводить персонал производственного подразделения, имеющий необходимую квалификацию, а наладку технологического процесса допускается проводить без разрешения службы контроля качества, если она осуществляется в установленных допустимых пределах, согласованных с отделом контроля качества. Результаты такого контроля должны быть документально оформлены в полном объеме и входить в протокол на серию продукции.

8.34 Порядок отбора проб промежуточных материалов, продуктов и АФС должен быть приведен в документально оформленных и утвержденных в установленном порядке методиках. Планы и методики отбора проб должны быть обоснованными.

8.35 Внутрипроизводственный отбор проб должен проводиться с использованием методик, предусматривающих предотвращение загрязнения материалов и других промежуточных продуктов или АФС. Применяемые методы должны обеспечивать целостность проб после их отбора.

8.36 Если при проверке и/или наладке технологического процесса результаты внутрипроизводственного контроля окажутся не соответствующими требованиям спецификаций, то проведение анализа причин отклонений, как правило, не требуется.

8.4 Смешанные серии промежуточных продуктов или АФС

8.40 В данном руководстве смешивание материалов определяется как процесс объединения материалов в рамках одной спецификации для производства однородного промежуточного продукта или АФС. Внутрипроизводственное смешивание фракций одной серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной

кристаллизационной серии или объединение фракций из нескольких серий для дальнейшего производства) рассматривается как часть технологического процесса и не считается смешиванием.

8.41 Не допускается смешивание серии, не удовлетворяющей требованиям спецификации, с другими сериями. Каждая серия, вносимая в смесь, должна быть произведена согласно установленным требованиям, индивидуально испытана, и ее соответствие спецификации должно быть подтверждено до смешивания.

8.42 Как правило, смешиваются:

- малые серии для увеличения ее размера;
- остатки (т.е. относительно малые количества выделенного материала) из серий одного и того же промежуточного продукта или АФС для формирования одной серии.

При необходимости допускаются и другие случаи смешивания материалов.

8.43 Процессы смешивания следует контролировать и оформлять в документальном виде, а смешанная серия должна быть, при необходимости, испытана на соответствие установленным требованиям.

8.44 В протоколе на серию, полученную после смешивания, должен прослеживаться процесс производства индивидуальных серий, формирующих эту смешанную серию.

8.45 Если физические характеристики АФС являются критическими (например, АФС предназначена для использования в твердых дозированных формах для принятия внутрь или в суспензиях), то операции по смешиванию должны быть аттестованы для подтверждения однородности окончательной серии. Аттестация должна включать в себя испытание критических параметров (распределение частиц по размеру, объемная плотность при свободной засыпке и удельная плотность при уплотнении), на которые может повлиять процесс смешивания.

8.46 Если смешивание материалов может оказать неблагоприятное воздействие на стабильность продукции, то следует провести испытания стабильности окончательной серии.

8.47 Срок годности или дата проведения повторного контроля смешанной серии должны быть основаны на дате производства самой старой фракции или серии в смеси.

8.5 Контроль загрязнений

8.50 Допускается переносить остатки материалов в последующие серии того же промежуточного продукта или АФС при наличии соответствующего контроля. К ним относятся остатки, прилипающие к стенкам измельчителя, слой влажных кристаллов,

остающийся в центрифуге после разгрузки, и неполное удаление жидкостей или кристаллов из технологической емкости после передачи материала на следующую технологическую стадию. Такой перенос не должен приводить к переносу продуктов распада или микробного загрязнения, которые могут оказать отрицательное влияние на чистоту АФС.

8.51 При выполнении технологических операций не следует допускать загрязнения промежуточных продуктов или АФС другими материалами.

8.52 После проведения очистки оборудования следует принять меры предосторожности, чтобы избежать загрязнения АФС.

9 Упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов

9.1 Общие положения

9.10 Следует разработать и документально оформить методики на получение, идентификацию, карантинное хранение, отбор проб, проведение исследования и/или испытания и выдачу разрешения на использование, а также на обращение с упаковочными и печатными материалами.

9.11 Материалы для упаковки и маркировки должны соответствовать установленным требованиям. Материалы, не соответствующие этим требованиям, должны отклоняться для предотвращения их использования в операциях, для которых они непригодны.

9.12 Следует хранить протоколы на каждую поставку печатных и упаковочных материалов, содержащие информацию о поставке, осмотре или контроле этого материала, а также заключение о разрешении его использования или отклонения.

9.2 Упаковочные материалы

9.20 Упаковка должна обеспечивать надлежащую защиту промежуточного продукта или АФС от порчи или загрязнения, которые могут произойти в процессе их транспортирования или хранения.

9.21 Упаковки должны быть чистыми и, если это обусловлено видом промежуточного продукта или АФС, должны пройти обработку (дезинфекцию) для обеспечения их пригодности для дальнейшего использования. Упакованные материалы не должны вступать в химические реакции и обладать аддитивными или абсорбирующими свойствами, чтобы не допустить изменения качества промежуточного продукта или АФС за установленные пределы.

9.22 При повторном использовании упаковки должны быть очищены в соответствии с утвержденными инструкциями, а все предыдущие этикетки удалены.

9.3 Выпуск и контроль печатных материалов

9.30 Доступ к местам хранения печатных материалов должен быть разрешен только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

9.31 Порядок определения соответствия между количеством отпущенного, использованного и возвращенного печатного материала и оценки расхождений между количеством маркированных упаковок и выданных этикеток должен быть указан в инструкции. Факты несоответствия должны расследоваться, а результаты расследования должны быть утверждены отделом контроля качества.

9.32 Весь неиспользованный печатный материал, содержащий номер серии или другую печатную информацию о серии, должен быть уничтожен. Возвращенный печатный материал должен храниться таким образом, чтобы предотвратить его перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

9.33 Вышедший из употребления и устаревший печатный материал должен быть уничтожен.

9.34 Следует организовать контроль за работой устройств, предназначенных для печатания этикеток для упаковочных операций, чтобы гарантировать соответствие всех оттисков протоколу на серию продукции.

9.35 Следует организовать тщательный контроль этикеток, отпечатанных для серии, на их соответствие данной серии и установленным требованиям. Результат контроля должен быть оформлен документально.

9.36 Образец используемой отпечатанной этикетки должен быть включен в протокол серии продукции.

9.4 Операции по упаковке и маркировке

9.40 Следует разработать и документально оформить инструкции по использованию упаковочных и печатных материалов.

9.41 Следует разработать инструкции по выполнению маркировки, исключаящие перепутывание печатных материалов. Операции по маркировке различных промежуточных продуктов или АФС должны быть разграничены физически или пространственно.

9.42 Этикетки, используемые на упаковках промежуточных продуктов или АФС, должны содержать наименование или идентификационный код, номер серии продукта и условия хранения (в том случае, когда эта информация является критической для обеспечения качества промежуточного продукта или АФС).

9.43 Если промежуточный продукт или АФС предназначены для передачи за пределы зоны действия системы контроля их производителем, то маркировка также должна содержать наименование и адрес предприятия-производителя, количество содержимого, специальные условия транспортирования и любые другие требования, предусмотренные нормативной документацией. Если для промежуточных продуктов или АФС установлен срок годности, то он должен быть указан на маркировке и в аналитическом паспорте. Для промежуточных материалов или АФС, прошедших повторный контроль, дата повторного испытания должна быть указана на маркировке и в аналитическом паспорте.

9.44 Упаковочное и печатное оборудование должно быть проверено непосредственно перед использованием для гарантии того, что все материалы, не нужные для последующей упаковки, были удалены. Эта проверка должна быть указана в протоколе на серию продукции, журнале оборудования или другой документации.

9.45 В состав операций по упаковке входит проверка правильности маркировки первичных и вторичных упаковок промежуточных продуктов или АФС. Результаты этих проверок должны быть указаны в протоколах на серию продукции или контроль качества продукции.

9.46 Промежуточные продукты или АФС, отправляемые за пределы зоны контроля производителя, должны быть опечатаны таким образом, чтобы при повреждении или отсутствии печати получатель обратил внимание на возможность замены содержимого.

10 Хранение и реализация

10.1 Хранение на складе

10.10 В помещениях для хранения материалов должны быть предусмотрены соответствующие условия (например, поддержание заданной температуры и влажности, при необходимости). Следует вести протоколы условий хранения, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.

10.11 Во избежание случайного или несанкционированного использования находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов должны быть выделены отдельные зоны для их временного хранения до принятия решения об их дальнейшем использовании (если другое не указано в документации).

10.2 Реализация

10.20 Реализация АФС и промежуточных продуктов третьим сторонам допускается только после получения разрешения отдела контроля качества на их выпуск. В условиях карантина АФС и промежуточные продукты могут быть переведены в другое подразделение при наличии разрешения отдела контроля качества, соответствующей документации и организации надлежащего контроля.

10.21 Транспортирование АФС и промежуточных продуктов не должно оказывать влияния на их качество.

10.22 Особые условия транспортирования и хранения АФС и промежуточных продуктов должны быть указаны на этикетке.

10.23 Производитель должен убедиться в том, что подрядчик, осуществляющий транспортирование АФС и промежуточных продуктов по контракту, знает и соблюдает требуемые условия транспортирования и хранения.

10.24 Для обеспечения возможности быстрого отзыва каждой серии продукции должна быть организована система отслеживания за ее реализацией.

11 Лабораторный контроль

11.1 Общий контроль

11.10 Служба контроля качества должна иметь в своем распоряжении необходимые лабораторные помещения и оборудование.

11.11 Следует разработать и документально оформить методики отбора проб, проведения испытаний, выдачи разрешения на использование или отклонение материалов, регистрации и хранения данных, полученных в лаборатории. Ведение протоколов и отчетов должно соответствовать требованиям 6.6.

11.12 Все спецификации, планы отбора проб и методики проведения испытаний должны быть научно обоснованными и гарантировать, что сырье, АФС и промежуточные продукты, а также печатные и упаковочные материалы соответствуют установленным стандартам качества и/или чистоты. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации. Допускается использовать спецификации, не входящие в регистрационное досье. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, в т.ч. изменения к ним, должны быть разработаны соответствующим подразделением, рассмотрены и согласованы со службой (отделом) контроля качества.

11.13 Спецификации для АФС должны быть разработаны в соответствии с действующими нормами и технологическим процессом и включать в себя контроль за примесями (например,

органическими и неорганическими примесями и остаточным содержанием растворителей). Если для АФС предусмотрены требования к микробиологической чистоте, то в спецификации должны быть установлены допустимые пределы для общего числа микроорганизмов и нежелательных микроорганизмов. Если для АФС предусмотрены требования к апириногенности, то в спецификации должны быть установлены допустимые пределы к уровню эндотоксинов.

11.14 Все операции контроля в лабораториях должны проводиться в соответствии с утвержденными методиками (инструкциями) и оформляться в письменном виде непосредственно после их проведения. Любые отклонения от указанных методик должны быть обоснованы.

11.15 Любые результаты, выходящие за рамки спецификаций, должны быть расследованы и оформлены в соответствии с принятой методикой, предусматривающей проведение анализа данных, оценку существенной проблемы, определение путей решения этой проблемы и формулирование выводов из проведенного расследования. После получения результатов, выходящих за рамки спецификаций, повторные отборы проб и/или повторные испытания должны проводиться в соответствии с принятыми методиками.

11.16 Реактивы и стандартные растворы должны приготавливаться и маркироваться в соответствии с принятой методикой. Для аналитических реактивов и растворов следует применять маркировку "Использовать до".

11.17 Для производства АФС необходимо иметь первичные стандартные образцы и документацию о происхождении каждого стандартного образца. Данные о хранении и использовании каждого первичного стандартного образца согласно рекомендациям поставщика должны быть приведены в соответствующих протоколах. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанных источников и хранящиеся в соответствии с рекомендациями поставщика, используют без проведения испытаний.

11.18 При невозможности получения первичных стандартных образцов из официально признанных источников следует разработать внутренние стандартные образцы производителя. Для установления подлинности и чистоты первичного стандартного образца требуется проведение соответствующего контроля. Проведение контроля должно быть оформлено документально.

11.19 Следует разработать порядок изготовления, установления, идентификации, испытаний, утверждения и хранения вторичных стандартных образцов. Пригодность каждой серии вторичного стандартного образца должна быть определена до момента первого использования путем его сравнения с первичным стандартным образцом. Каждая серия вторичного стандартного образца должна периодически проходить проверку (аттестацию) в соответствии с утвержденной методикой.

11.2 Проведение испытаний промежуточных продуктов и АФС

11.20 Для подтверждения соответствия каждой серии промежуточного продукта и АФС требованиям спецификаций должны быть проведены необходимые лабораторные испытания.

11.21 Для каждой АФС должен быть определен состав примесей (идентифицированных и неидентифицированных), присутствующих в обычной серии, произведенной в ходе конкретного контролируемого технологического процесса. Описание примесей должно включать в себя их идентификацию или какие-либо качественные аналитические параметры, позволяющие ее идентифицировать (например, время удерживания), диапазон содержания каждой выявленной примеси и их классификацию (неорганическая, органическая, растворитель). Состав примесей обычно зависит от технологического процесса и природы АФС. Для АФС, получаемых из растительного сырья или из тканей животных, определение состава примесей обычно не требуется. Требования к АФС, получаемым биотехнологическим путем, должны быть установлены в соответствующей нормативной документации.

11.22 Для выявления изменений в АФС, происходящих вследствие изменений в сырье, оборудовании, рабочих параметрах или технологическом процессе, состав примесей периодически следует сравнивать с составом примесей, указанных в документации, оформляемой при государственной регистрации, или с данными, полученными ранее.

11.23 Следует проводить контроль микробной чистоты каждой серии промежуточного продукта и АФС в соответствии с установленными требованиями.

11.3 Аттестация аналитических методик (см. раздел 12)

11.4 Аналитические паспорта

11.40 На каждую серию промежуточного продукта и/или АФС должен выдаваться подлинный аналитический паспорт.

11.41 Аналитический паспорт должен содержать информацию о наименовании промежуточного продукта или АФС, в т.ч. о его чистоте, номере серии и дате выпуска. Для промежуточных продуктов и АФС с установленным сроком годности последний должен быть указан в маркировке и аналитическом паспорте. Для промежуточных продуктов или АФС с датой повторного контроля эта дата также должна быть указана в маркировке и/или аналитическом паспорте.

11.42 В аналитическом паспорте должны быть перечислены все испытания, проведенные в соответствии с нормативными документами или требованиями заказчика, в т.ч. критерии приемлемости и полученные количественные результаты (при их наличии).

11.43 В аналитическом паспорте должна быть указана дата и подпись ответственного лица отдела контроля качества, а также наименование, адрес и телефон первичного предприятия-производителя. Если анализ был проведен на вторичном предприятии-упаковщике или производителе, аналитический паспорт должен содержать наименование, адрес, телефон вторичного предприятия-упаковщика или производителя и наименование первичного производителя.

11.44 Новые аналитические паспорта, выпускаемые вторичным предприятием-упаковщиком или производителем, поставщиками или лицами, действующими от их имени, должны содержать наименование, адрес и телефон лаборатории, проводившей эти анализы. В них также должны быть указаны наименование, адрес первичного производителя и оригинал паспорта на эту серию продукции с приложением его копии.

11.5 Контроль стабильности АФС

11.50 Следует разработать и документально оформить программу непрерывного контроля стабильности АФС, результаты которого должны использоваться для подтверждения условий хранения при пересмотре срока годности или срока проведения повторного контроля.

11.51 Методики испытаний на стабильность должны быть аттестованы.

11.52 Пробы для контроля стабильности следует хранить в упаковках, имитирующих коммерческие упаковки. Например, для АФС, поставляемых в мешках, помещенных в картонные барабаны, пробы для контроля стабильности могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в барабаны, меньшие по размеру и изготовленные из похожего или такого же материала, как и для АФС, поступающих в реализацию.

11.53 Для подтверждения даты проведения повторного контроля или срока годности АФС первые три реализуемые серии, как правило, должны быть испытаны на стабильность. Если результаты предыдущих испытаний показывают, что данная серия АФС будет сохранять стабильность еще не менее двух лет, допускается использовать менее трех серий.

11.54 В программу контроля стабильности ежегодно должна включаться, по крайней мере, хотя бы одна серия производимой АФС (за исключением случаев, когда в этот год ее производство не осуществлялось).

11.55 Для АФС с коротким сроком годности испытания следует проводить чаще. Например, для биотехнологических/биологических и других АФС со сроком хранения один год и менее пробы на стабильность следует отбирать и испытывать ежемесячно в течение первых 3 мес и затем с интервалом в 3 мес.

При наличии данных, подтверждающих сохранение стабильности АФС, может быть рассмотрен вопрос об увеличении периодичности испытаний (например, проведение испытаний через 9 мес).

11.56 Условия хранения при проведении испытаний на стабильность должны, по возможности, соответствовать требованиям нормативной документации к проведению этих испытаний.

11.6 Срок годности и дата повторного контроля

11.60 Если промежуточный продукт предназначен для перемещения за пределы зоны действия системы управления качеством производителя и для этого продукта установлен срок годности или дата проведения повторного контроля, то следует иметь данные по его стабильности (например, опубликованную информацию, результаты испытаний).

11.61 Срок годности АФС и дата повторного контроля должны быть основаны на результатах анализа данных, полученных при испытаниях на стабильность. Обычно для АФС используют дату повторного контроля, а не дату срока годности.

11.62 Определение предварительного срока годности или даты повторного контроля АФС может основываться на данных производства опытных серий в следующих случаях:

- 1) при производстве опытных серий использовались методы, моделирующие технологический процесс при промышленном производстве;
- 2) качество АФС соответствует качеству продукции, которая будет производиться в промышленном масштабе.

11.63 Для проведения повторного контроля должен использоваться образец, репрезентативный для этой серии.

11.7 Архивные образцы

11.70 Упаковка и хранение архивных образцов предназначены для возможной оценки качества серий АФС в будущем, а не для проведения испытаний этих образцов на стабильность.

11.71 Маркированные архивные образцы из каждой серии АФС следует сохранять не менее одного года после истечения срока годности данной серии, определенного производителем, или в течение трех лет после даты реализации этой серии, в зависимости от того, какой срок больше. Для АФС с датой повторного контроля аналогичные архивные образцы следует хранить в течение трех лет после того, как эта серия была полностью реализована производителем.

11.72 Архивные образцы должны храниться в такой же или в эквивалентной упаковке, используемой для АФС, либо в упаковке, более защищенной, чем упаковка, в которой реализуется эта продукция. Количество архивных образцов должно быть достаточным для

проведения не менее двух полных анализов в соответствии с требованиями Фармакопеи, либо, в случае отсутствия соответствующей фармакопейной статьи, двух полных анализов согласно спецификации.

12 Аттестация (испытания)

12.1 Политика проведения аттестации (испытаний)

12.10 Общая политика предприятия, цели и подход к процессам аттестации, в т.ч. к аттестации технологических процессов, методов очистки, аналитических методов, методов проведения внутрипроизводственного контроля, систем с компьютерным управлением и контролем и лиц, ответственных за разработку, рассмотрение, согласование и оформление каждой стадии аттестации (испытаний), должны быть оформлены в письменном виде.

12.11 Как правило, в ходе разработки процесса (или по имеющимся данным) должны быть определены критические параметры (характеристики) и пределы их изменений, необходимые для обеспечения надежной работы. К таким параметрам относятся:

- критические характеристики, которые должны быть указаны для данного продукта (АФС);
- технологические параметры, которые могут повлиять на критические характеристики качества АФС;
- предельные изменения каждого критического параметра процесса, которые будут использоваться в ходе текущего производственного контроля.

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

12.2 Документация по аттестации (испытаниям)

12.20 Для каждого процесса, подлежащего аттестации, следует разработать методику проведения аттестации, согласованную между службой качества и другими отделами, имеющими к ней отношение.

12.21 В методике аттестации должны быть определены критические операции (стадии) технологического процесса и критерии приемлемости, а также виды аттестации (например, ретроспективная, перспективная, текущая) и количество производственных циклов, необходимых для проведения аттестации.

12.22 Отчет о проведении аттестации должен содержать ссылку на методику аттестации (с указанием всех замеченных отклонений) и выводы с рекомендациями по устранению

недостатков.

12.23 Любые отклонения от требований методики аттестации должны быть оформлены в письменном виде и утверждены.

12.3 Этапы аттестации (испытаний)

12.30 До проведения работ по аттестации процессов следует провести аттестацию критического оборудования и вспомогательных систем в необходимом объеме. Как правило, такую аттестацию проводят в несколько этапов:

- аттестация проекта (design qualification; DQ) - документальное подтверждение того, что проект производства (в т.ч. помещения, оборудование или вспомогательные системы) соответствует заданию на проектирование и действующим нормам;

- аттестация установленного оборудования (Installation Qualification; IQ) - документальное подтверждение того, что установленное или измененное оборудование, помещения или вспомогательные системы соответствуют утвержденному проекту, заданию на проектирование и действующим нормам;

- аттестация функционирующего оборудования (Operational Qualification; OQ) - документальное подтверждение того, что установленное или измененное оборудование, помещения или вспомогательные системы функционируют надлежащим образом в требуемом режиме;

- аттестация в эксплуатации (Performance Qualification; PQ) - документальное подтверждение того, что оборудование, помещения и вспомогательные системы могут работать совместно с нужной эффективностью и воспроизводимостью в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками технологического процесса.

12.4 Аттестация (испытания) процесса

12.40 Аттестация (испытания) процесса - документальное подтверждение того, что процесс, протекающий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и воспроизводимое производство промежуточных продуктов и АФС, удовлетворяющих установленным требованиям и показателям качества.

12.41 Из трех видов аттестации предпочтительным является перспективная аттестация.

12.42 Перспективную аттестацию применяют для всех процессов производства АФС, определенных в 12.12. Перспективная аттестация, используемая для процесса производства АФС, должна быть завершена до выпуска на рынок готового лекарственного средства, произведенного из этой АФС.

12.43 Текущая аттестация может проводиться при отсутствии данных о повторных технологических циклах. Это может быть обусловлено производством только ограниченного

числа серий АФС, нерегулярным производством серий АФС или производством АФС с использованием аттестованного процесса, в который были внесены изменения. До завершения текущей аттестации серии АФС могут быть выпущены и использованы для производства готовых лекарственных средств для их реализации на рынке на основании тщательного непрерывного контроля и проведения испытаний этих серий АФС.

12.44 Ретроспективную аттестацию применяют как исключение для хорошо отлаженных процессов, которые не претерпевали значительных изменений для качества АФС из-за изменений сырья, оборудования, систем, устройств или применяемого технологического процесса. Этот вид аттестации может использоваться в том случае, если:

- 1) определены критические характеристики качества и критические параметры процесса;
- 2) установлены соответствующие внутрипроизводственные критерии приемлемости и контроля;
- 3) отсутствовали существенные сбои в ходе процесса (качестве продукции) по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;
- 4) установлен состав примесей для существующих АФС.

12.45 Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной аттестации, должны представлять собой репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за рассматриваемый период времени, в т.ч. всех серий, которые не соответствовали требованиям спецификаций. Число этих серий должно быть достаточным для подтверждения стабильности процесса. При проведении ретроспективной аттестации допускается использовать архивные образцы.

12.5 Программа аттестации (испытаний) процесса

12.50 Число производственных циклов для проведения аттестации (испытаний) зависит от сложности процесса или характера изменения параметров процесса. Для проведения перспективной и текущей аттестации следует использовать не менее трех последовательно произведенных серии продукции надлежащего качества. Однако могут быть случаи, при которых для доказательства стабильности процесса могут потребоваться дополнительные производственные циклы (например, сложные или длительные процессы производства АФС). При ретроспективных испытаниях для подтверждения стабильности процесса исследуют данные 10-30 последовательных серий продукции. При наличии обоснования это число может быть уменьшено.

12.51 В ходе аттестации (испытаний) процесса следует контролировать его критические параметры. Параметры процесса, не связанные с качеством продукции (например, расход энергии или срок использования оборудования), допускается не включать в процесс аттестации.

12.52 Аттестация процесса должна подтвердить, что установленный состав примесей АФС находится в допустимых пределах. Состав примесей (качественный и количественный) должен быть аналогичен или лучше состава примесей, установленного по предыдущим данным, или, где применимо, быть лучше состава примесей, установленного при разработке технологического процесса, или профиля примесей в сериях продукции, предназначенных для проведения клинических или токсикологических исследований.

12.6 Периодическая оценка аттестованных (испытанных) систем и процессов

12.60 Системы и процессы следует периодически оценивать для подтверждения того, что они продолжают работать в аттестованном режиме. Повторная аттестация не требуется, если в систему или процесс не было внесено никаких существенных изменений и анализ качества продукции подтверждает, что эта система или процесс стабильно производят продукцию в соответствии с установленными требованиями.

12.7 Аттестация методов очистки

12.70 Как правило, следует проводить аттестацию методов очистки. Обычно аттестацию методов очистки проводят в случаях, когда загрязнение или перенос материалов представляют наибольший риск для качества АФС. Например, на ранних стадиях производства может оказаться ненужной аттестация методов очистки оборудования, если все остатки удаляются последующими операциями очистки.

12.71 Аттестация методов очистки должна отражать фактический характер использования оборудования. Если на одном и том же оборудовании производятся различные АФС или промежуточные продукты, и очистка этого оборудования проводится одним и тем же способом, то для аттестации очистки может быть выбран репрезентативный образец промежуточного продукта или АФС. Этот выбор должен быть основан на свойствах растворимости вещества и трудности его очистки, а также на расчете допустимых предельных значений остатков на основе его активности, токсичности и стабильности.

12.72 Методика аттестации очистки должна содержать характеристику оборудования, подлежащего очистке, порядок очистки, перечень материалов, допустимые предельные значения чистоты, параметры, которые следует контролировать, и применяемые аналитические методы. В методике также следует указать вид отбираемых проб, методы их отбора и маркировки.

12.73 Для определения растворимых и нерастворимых остатков при отборе проб следует использовать такие методы, как взятие мазков, смывов или альтернативные методы (например, прямую экстракцию). Используемые методы отбора проб должны позволять проводить количественное определение остатков на поверхности оборудования после его очистки. Отбор проб путем взятия мазков может быть не всегда применим, если поверхности контакта с продуктом являются труднодоступными из-за особенностей конструкции оборудования и/или ограничений процесса (например, внутренние поверхности шлангов, труб, сосудов, реакторов с маленькими отверстиями) или при работе с токсическими материалами, а также с малогабаритным сложным оборудованием (например, с

измельчителями и псевдооживителями).

12.74 Следует использовать аттестованные аналитические методы, обладающие достаточной чувствительностью для определения допустимого уровня остатков или загрязнений. Для каждого метода следует определить его воспроизводимость. Предельные допустимые количества остатков должны быть реально достижимыми, проверяемыми и основываться на остатке наиболее опасного вещества. Предельные допустимые уровни остатков могут устанавливаться на основе минимальной известной фармакологической, токсикологической или физиологической активности АФС или ее наиболее опасного компонента.

12.75 Для процессов, в которых существует ограничение на общее микробное загрязнение или уровень эндотоксинов в АФС, или других процессов, для которых такое загрязнение может представлять опасность (например, при производстве нестерильных АФС, используемых в производстве стерильных препаратов), аттестация очистки (дезинфекции) оборудования должна включать в себя определение уровня загрязнения по микроорганизмам и эндотоксинам.

12.76 После проведения аттестации методы очистки должны контролироваться с определенной периодичностью для подтверждения того, что они сохраняют эффективность при использовании в текущем производстве. Чистоту оборудования можно контролировать аналитическими методами, а если это допускается, - путем визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет определить большие скопления загрязнений на малых площадях, которые могут оставаться необнаруженными при отборе проб и/или проведении анализов.

12.8 Аттестация аналитических методов

12.80 Следует предусматривать аттестацию аналитических методов, за исключением фармакопейных или других утвержденных методов. В каждом конкретном случае следует подтвердить и оформить документально пригодность каждого применяемого аналитического метода.

12.81 При аттестации аналитических методов следует проверять характеристики, включенные в Руководство ИСН по аттестации аналитических методов. Объем исследований, выполняемых при аттестации аналитических методов, должен соответствовать целям анализа и стадии процесса производства АФС.

12.82 Перед началом аттестации аналитических методов следует провести аттестацию соответствующего аналитического оборудования.

12.83 Протоколы всех изменений, вносимых в аттестованный аналитический метод, следует сохранять. В протоколах должны быть указаны причина, из-за которой было внесено изменение, и данные, подтверждающие, что точность и достоверность результатов, полученных после внесения этого изменения, соответствуют характеристикам аттестованного метода.

13 Контроль изменений

13.10 На предприятии должна быть введена и документально оформлена система контроля изменений, способных влиять на производство и качество промежуточных продуктов и АФС.

13.11 Документальное оформление, рассмотрение и утверждение изменений в сырье, спецификациях, аналитических методах, помещениях, вспомогательных системах, оборудовании (в т.ч. в компьютерном оборудовании), технологических стадиях, печатных и упаковочных материалах и компьютерных программах должны выполняться по утвержденным инструкциям.

13.12 Все предложения по изменениям, касающимся соблюдения требований настоящего стандарта, должны быть подготовлены, рассмотрены и согласованы с соответствующими подразделениями и службой качества.

13.13 Следует оценить возможное влияние предложенных изменений на качество промежуточных продуктов и АФС. При этом может проводиться классификация изменений для определения объема работ при аттестации. Изменения могут быть классифицированы (например, как незначительные или существенные) в зависимости от их характера и степени влияния, которые эти изменения могут оказать на данный процесс. Следует определить и обосновать, какие дополнительные испытания и аттестационные исследования необходимы для подтверждения возможности внесения изменений в аттестованный процесс.

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

13.15 После внесения изменений следует оценить качество первых серий продукции, произведенных или испытанных с учетом этих изменений.

13.16 Следует оценить возможность влияния критических изменений на установленные сроки годности или дату повторного контроля. При необходимости образцы промежуточных продуктов или АФС, произведенных по модифицированному процессу, могут быть включены в программу ускоренного определения стабильности и/или в программу непрерывного контроля стабильности.

13.17 Все производители готовых лекарственных средств, которым поставляют АФС, должны быть извещены об изменениях установленных методов производства и контроля качества, способных оказать влияние на качество АФС.

14 Отклонение и переработка материалов

14.1 Отклонение

14.10 Следует выполнить маркировку промежуточных продуктов и АФС, не удовлетворяющих требованиям спецификаций, и поместить их на карантинное хранение. Эти промежуточные продукты и АФС могут быть вновь использованы в производстве или направлены на переработку в приведенном ниже порядке. Окончательное решение об использовании (утилизации) отклоненных материалов должно быть оформлено документально.

14.2 Повторная обработка

14.20 Как правило, допускается повторное использование промежуточных продуктов и АФС (в т.ч. материалов, не удовлетворяющих требованиям спецификации) в производстве и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других физических или химических стадий обработки (например, дистилляция, фильтрация, хроматография, измельчение), входящих в технологический процесс. Однако в том случае, если такие операции проводят при производстве большинства серий продукции, они должны быть включены в производство в качестве отдельной стадии принятого технологического процесса.

14.21 Продолжение технологической стадии после того как внутрипроизводственный контроль показал, что эта стадия еще не завершена, рассматривают как часть процесса и не считают повторной обработкой.

14.22 Введение не вступившего в реакцию материала вновь в процесс и повторение химической реакции считают повторной обработкой, если такая операция не является частью технологического процесса. Такой повторной обработке должна предшествовать тщательная оценка, гарантирующая, что качество промежуточных продуктов и АФС не ухудшится вследствие возможного образования побочных продуктов и веществ при дальнейшем протекании реакции.

14.3 Переработка

14.30 Перед принятием решения о переработке серии продукции, не соответствующей установленным требованиям, следует провести расследование причин такого несоответствия.

14.31 Для серий продукции, полученных в результате переработки, следует провести ее оценку, испытания и, при необходимости, - испытания на стабильность с документальным оформлением для подтверждения соответствия ее качества качеству продукции, произведенной по базовой технологии. Для методик переработки может использоваться подход текущей аттестации. Это позволяет отработать методику и определить ожидаемые результаты. Допускается единичный выпуск серии переработанной продукции на основании

отчета о ее производстве.

14.32 Следует разработать методики сравнения состава примесей в каждой серии переработанной продукции с составом примесей в сериях продукции, произведенных по базовой технологии. Если для описания характеристик серии переработанной продукции недостаточно обычного набора аналитических методов, следует применять дополнительные методы.

14.4 Регенерация материалов и растворителей

14.40 Допускается регенерация реактивов, промежуточных продуктов или АФС (например, из маточных растворов или фильтратов) при наличии утвержденных методик регенерации и соответствия качества регенерированных материалов установленным требованиям.

14.41 Допускается регенерация и повторное использование растворителей в том или другом процессе при условии контроля процессов их регенерации и подтверждения соответствия растворителей установленным требованиям до их повторного использования или смешивания с другими материалами.

14.42 Допускается смешивание свежеприготовленных и регенерированных растворителей и реактивов, если при испытаниях была установлена возможность их применения во всех технологических процессах, в которых они могут использоваться.

14.43 Использование регенерированных растворителей, маточных растворов и других регенерированных материалов должно быть оформлено документально.

14.5 Возврат

14.50 Возвращенные промежуточные продукты или АФС должны иметь соответствующую маркировку и помещаться на карантинное хранение.

14.51 Если условия, в которых хранились или транспортировались возвращенные промежуточные продукты или АФС до или в процессе их возврата, или состояние их упаковок вызывают сомнения относительно качества этих материалов, то возвращенные промежуточные продукты или АФС должны быть переработаны, повторно обработаны или уничтожены в установленном порядке.

14.52 Следует хранить протоколы о всех возвращенных промежуточных продуктах или АФС. Протокол каждого возврата должен содержать:

- наименование и адрес грузополучателя;
- наименование промежуточного продукта или АФС, номер серии и возвращенное

количество;

- причину возврата;
- указание на использование или уничтожение возвращенного промежуточного продукта или АФС.

15 Рекламации и отзывы

15.10 Все рекламации по качеству, полученные в устной или письменной форме, должны регистрироваться и расследоваться в соответствии с утвержденной инструкцией.

15.11 Протоколы рассмотрения рекламаций должны включать в себя:

- имя, отчество и фамилию, а также адрес лица, предъявившего рекламацию;
- имя, отчество и фамилию, а также, должность и номер телефона лица, принявшего рекламацию;
- суть рекламации (с указанием наименования и номера серии АФС);
- дату поступления рекламации;
- первоначально принятые меры (с указанием ответственных лиц и даты);
- дальнейшие действия;
- ответ на рекламацию (с указанием даты отправки ответа);
- окончательное решение по серии или партии промежуточного материала или АФС.

15.12 Протоколы рассмотрения рекламаций следует хранить для оценки тенденций, частоты и серьезности рекламаций по данному продукту и принятия дополнительных и срочных мер по устранению недостатков.

15.13 Решение об отзыве следует принимать на основе инструкции, определяющей условия отзыва.

15.14 В инструкции по отзыву продукции должны быть указаны лица, участвующие в анализе поступившей информации, процедуры начала отзыва продукции, круг лиц, которых следует проинформировать об отзыве, и порядок использования (утилизации) отзыванного материала.

15.15 В случае серьезной или потенциальной опасности для жизни населения следует проинформировать местные, национальные и/или международные компетентные органы и обратиться к ним с просьбой о содействии.

16 Работа по контракту (в т.ч. проведение анализов)

16.10 Все производители, работающие по контракту (в т.ч. лаборатории), должны выполнять требования настоящего стандарта. Особое внимание должно быть уделено вопросам предотвращения перекрестного загрязнения и обеспечению прослеживаемости.

16.11 Заказчик должен оценить способность подрядчика осуществлять на месте делегированные ему операции в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

16.12 Ответственность заказчика и подрядчика за соблюдение требований настоящего стандарта, в т.ч. по обеспечению качества, должна быть определена в контракте (договоре) между ними.

16.13 Договор должен позволять заказчику проводить аудит производства подрядчика на его соответствие настоящему стандарту.

16.14 Если допускается работать по договору субподряда, то подрядчик не должен передавать третьей стороне никакой части работы, порученной ему заказчиком, без предварительного согласования с ним.

16.15 Производственные и лабораторные протоколы должны храниться в местах проведения этого вида деятельности и быть легко доступными.

16.16 Не допускается внесение изменений в технологический процесс, оборудование, спецификации, методы испытаний и др., относящиеся к предмету договора, без согласования с заказчиком.

17 Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка

17.1 Область применения

17.10 Этот раздел относится к любым действиям (за исключением производства), связанным с реализацией, хранением, переупаковкой и перемаркировкой промежуточных продуктов или АФС.

17.11 Все лица и организации, связанные с реализацией, хранением, переупаковкой и перемаркировкой промежуточных продуктов или АФС, должны соблюдать требования настоящего стандарта и, в частности, данного руководства.

17.2 Прослеживаемость реализуемых промежуточных продуктов или АФС

17.20 При реализации, хранении, переупаковке и перемаркировке необходимо обеспечить полную прослеживаемость реализуемых промежуточных продуктов или АФС. Для этого

следует иметь и хранить следующие документы:

- реквизиты первичного предприятия-производителя;
- адрес первичного предприятия-производителя;
- заказы (договоры) на поставку;
- накладные (транспортные документы);
- документы о получении грузов;
- наименования или обозначения промежуточных продуктов или АФС;
- номер серии продукции, указанной производителем;
- документацию на транспортирование и реализацию;
- все подлинные аналитические паспорта, в т.ч. паспорта первичного предприятия-производителя;
- дату проведения повторного контроля или срок годности.

17.3 Обеспечение качества

17.30 Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка промежуточных продуктов или АФС должны проводиться в соответствии с документально оформленной системой управления качеством (см. 3.2).

17.4 Переупаковка, перемаркировка и обращение с промежуточными продуктами или АФС

17.40 Во избежание перепутывания и ухудшения качества и чистоты промежуточных продуктов или АФС переупаковка, перемаркировка, обращение с промежуточными продуктами или АФС и их контроль должны проводиться в соответствии с требованиями данного стандарта.

17.41 Во избежание прямого и перекрестного загрязнения переупаковка продукции должна проводиться в установленных условиях окружающей среды.

17.5 Стабильность

17.50 Для подтверждения установленных сроков годности или даты повторного контроля исследования стабильности должны проводиться в случаях, если АФС или промежуточный продукт переупаковывают в упаковку другого типа, отличающуюся от используемой производителем.

17.6 Передача информации

17.60 При реализации, хранении, переупаковке и перемаркировке промежуточных продуктов или АФС следует передавать заказчикам всю информацию, получаемую от производителя АФС или промежуточных продуктов, касающуюся качества продукции и решений уполномоченных органов, а также передавать производителям информацию от заказчиков.

17.61 При реализации, хранении, переупаковке и перемаркировке промежуточных продуктов или АФС следует предоставлять потребителю наименование первичного предприятия - производителя АФС или промежуточных продуктов и номера поставляемых серий продукции.

17.62 По требованию уполномоченного органа должна предоставляться информация о первичном предприятии - производителе промежуточных продуктов или АФС. Первичное предприятие-производитель может контактировать с уполномоченным органом непосредственно или через своих представителей.

17.63 Следует соблюдать специальные требования к аналитическим паспортам, приведенные в 11.4.

17.7 Работа с рекламациями и отзывами

17.70 Все лица и организации, связанные с реализацией, хранением, переупаковкой и перемаркировкой промежуточных продуктов или АФС, должны хранить протоколы всех поступивших рекламаций и отзывов в соответствии с требованиями, указанными в разделе 15 настоящего стандарта.

17.71 При необходимости эти лица и организации, а также производитель АФС или промежуточного продукта должны рассмотреть рекламацию для принятия решения о дальнейших действиях, в которых могут участвовать другие потребители (заказчики), получавшие этот АФС или промежуточный продукт, уполномоченный орган или все заинтересованные стороны. Соответствующей стороной должно быть проведено расследование рекламации или отзыва продукции, результаты которого должны быть оформлены документально.

17.72 Если рекламация касается производителя АФС или промежуточного продукта, протокол расследования должен содержать любые данные, полученные от данного производителя АФС или промежуточного продукта (в т.ч. дату и необходимую информацию).

17.8 Работа с возвратами

17.80 Работу с возвратом продукции проводят в соответствии с требованиями 14.52. Все лица и организации, связанные с реализацией, хранением, переупаковкой и перемаркировкой промежуточных продуктов или АФС, должны вести документацию по возвращенным АФС и промежуточным продуктам.

18 АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации)

18.1 Общие положения

18.10 В настоящем разделе приведены специальные правила производства и контроля качества АФС или промежуточных продуктов путем культивирования (ферментации) клеток с использованием природных или рекомбинантных организмов, которые не были в должной мере указаны в предыдущих разделах. Этот раздел нельзя отделить от общего содержания настоящего стандарта. Все требования, установленные в настоящем стандарте, остаются в силе. Следует обратить внимание на то, что принципы ферментации для "классических" процессов получения низкомолекулярных соединений и процессов, использующих рекомбинантные и нерекомбинантные организмы для получения белков и/или полипептидов, одинаковы, хотя при этом уровень контроля этих процессов будет различным. В случае, если это имеет значение, в данном разделе указываются эти различия. В целом уровень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, должен быть более строгим, чем контроль над классическими процессами ферментации.

18.11 Термин "биотехнологический процесс" относится к использованию клеток или организмов, которые для производства АФС были получены или модифицированы с использованием рекомбинантной ДНК, гибридной или какой-либо другой технологии. АФС, произведенные биотехнологическими методами, обычно представляют собой высокомолекулярные соединения, такие как белки и полипептиды, для которых в этом разделе приведены специфические требования. С помощью технологии рекомбинантной ДНК могут быть также произведены некоторые АФС с низкими молекулярными массами, например, антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля за такими АФС должен соответствовать правилам, применяемым для классической ферментации.

18.12 Термин "классическая ферментация" относится к процессам, использующим для производства АФС микроорганизмы, существующие в природе или модифицированные традиционными методами (радиацией, химическим мутагенезом). АФС, получаемые методом "классической ферментации", обычно являются низкомолекулярными соединениями, такими как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

18.13 Получение АФС и промежуточных продуктов из культуры клеток или методом ферментации включает в себя такие биологические процессы, как культивирование клеток или экстракция и очистка веществ из живых организмов. Следует обратить внимание на то, что могут существовать и дополнительные стадии (например, физико-химическая модификация), которые являются частью технологического процесса. Используемые исходные материалы (питательные среды, компоненты буфера) могут обеспечивать возможность роста микробных загрязнений. В зависимости от природы, метода

приготовления и целей использования АФС или промежуточного продукта на определенных стадиях производства может потребоваться проведение контроля микробного, вирусного загрязнения и/или уровня эндотоксинов данной продукции.

18.14 Для обеспечения качества АФС и промежуточных продуктов на всех стадиях производства должен быть установлен надлежащий контроль. Так как настоящий стандарт начинается со стадии культивирования клеток (ферментации), предыдущие стадии (например, поддержание банка клеток) должны проводиться при наличии надлежащего внутрипроизводственного контроля. Настоящий стандарт описывает процесс культивирования (ферментации) клеток с момента, когда из банка клеток поступает емкость с культурой клеток для использования в производстве.

18.15 Для сведения риска загрязнения к минимуму следует использовать необходимое оборудование и проводить контроль окружающей среды. Критерии приемлемости качества и периодичность проведения контроля окружающей среды зависят от технологической стадии и условий производства (открытая, закрытая или замкнутая система).

18.16 В целом, технологический контроль должен учитывать:

- поддержание в рабочем состоянии рабочего банка клеток;
- правильную инокуляцию и развитие культуры клеток;
- контроль критических рабочих параметров во время ферментации/культивирования клеток;
- непрерывный контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности;
- методы сбора и очистки, при которых происходит удаление клеток, клеточного дебриса и компонентов питательной среды с одновременной защитой промежуточного продукта или АФС от загрязнения (в частности, микробиологического характера) и потери качества;
- непрерывный контроль микробного загрязнения и, при необходимости, уровня эндотоксинов на определенных стадиях производства и
- вопросы защиты от вирусного загрязнения, описанные в Руководстве ICH Q5A*.

* Руководство ICH Q5A "Качество биотехнологических продуктов. Оценка безопасности вирусного заражения биотехнологических продуктов, произведенных из клеток человеческого и животного происхождения" (*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*).

18.17 При необходимости следует показать, что остатки среды, белки клетки-хозяина, другие примеси и загрязнения, связанные с технологическим процессом, удалены.

18.2 Поддержание банков клеток и ведение протоколов

18.20 Доступ к банкам клеток должен быть ограничен лицами, имеющими на это полномочия.

18.21 Банки клеток должны храниться в специально разработанных условиях, обеспечивающих поддержание жизнеспособности и предотвращающих загрязнение клеток.

18.22 Следует вести и сохранять протоколы использования образцов из банков клеток и условия их хранения.

18.23 Банки клеток должны периодически проходить контроль пригодности их использования.

18.24 Более подробная информация по содержанию банков клеток изложена в Руководстве ICH Q5A*.

* Руководство ICH Q5A "Качество биотехнологических продуктов. Выделение и характеристика клеточных субстратов, используемых для производства биотехнологических/биологических продуктов" (*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*).

18.3 Культивирование клеток (ферментация)

18.30 Закрытые системы следует применять, по возможности, в тех случаях, когда необходимо добавлять клеточные субстраты, среды, буфер и газы в асептических условиях. Если первичная инокуляция, последующий перенос или добавки (среды, буфер) проводятся в открытых сосудах, для снижения риска заражения должны быть разработаны и применены соответствующие методы и проведен контроль.

18.31 Если микробное загрязнение может оказать влияние на качество АФС, операции с использованием открытых сосудов следует проводить в биобезопасных шкафах (боксах) или других устройствах, обеспечивающих контроль условий окружающей среды.

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

18.33 Следует проводить непрерывный контроль критических рабочих параметров (например, температуры, рН, скорости перемешивания, добавления газов, давления), который позволяет гарантировать соответствие условий установленным параметрам процесса. Следует также постоянно контролировать рост клеток, жизнеспособность (для большинства культивируемых клеток) и их продуктивность. В зависимости от типа процесса

критические параметры могут изменяться, а в случае классической ферментации некоторые параметры можно не контролировать (например, жизнеспособность клеток).

18.34 Оборудование, используемое для культивирования клеток, после окончания процесса должно быть очищено и стерилизовано. Оборудование для проведения ферментации также должно быть очищено, дезинфицировано или стерилизовано.

18.35 Для предотвращения неблагоприятного влияния на качество АФС следует стерилизовать среды культивирования перед использованием.

18.36 Методики обнаружения загрязнения и принятия соответствующих мер должны быть оформлены документально. К ним относятся методики определения влияния загрязнения на продукцию, методы очистки оборудования и приведение оборудования в состояние готовности для дальнейшего использования. Посторонние микроорганизмы, обнаруженные в процессе ферментации, должны быть идентифицированы, а влияние их на качество продукции должно быть определено. При решении вопроса о судьбе произведенной продукции результаты таких оценок должны приниматься во внимание.

18.37 Протоколы о случаях загрязнения следует сохранять.

18.38 После очистки универсального оборудования между циклами производства различной продукции может потребоваться проведение дополнительных испытаний с целью снижения риска перекрестных загрязнений.

18.4 Сбор, выделение и очистка

18.40 Операции по сбору материала (удалению клеток или клеточных компонентов или сбору клеточных компонентов после разрушения клеток) должны проводиться на оборудовании и в зонах, проект (конструкция) которых должен предусматривать снижение риска загрязнения до минимума.

18.41 Следует разработать методики сбора и очистки, приводящие к удалению или инактивации организмов-продуцентов, клеточного дебриса и компонентов среды (оказывающих при этом минимальное влияние на деградацию, загрязнение и потерю качества) и гарантирующие выход промежуточного продукта и АФС надлежащего качества.

18.42 После использования оборудование должно быть очищено и дезинфицировано в установленном порядке. Производство нескольких последовательных серий промежуточного продукта и АФС без промежуточной 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 условиях, обеспечивающих сохранение качества продукции.

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

18.5 Удаление вирусов (стадии инактивации)

18.50 Более полная информация приведена в Руководстве ICH Q5A*.

* Руководство ICH Q5A "Качество биотехнологических продуктов. Оценка безопасности вирусного заражения биотехнологических продуктов, произведенных из клеток человеческого и животного происхождения" (*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*).

18.51 Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими для некоторых технологических процессов и должны проводиться в рамках параметров, установленных при их аттестации (испытаниях).

18.52 Следует предусмотреть меры предосторожности для предотвращения потенциального заражения вирусами, начиная со стадий до и после удаления (инактивации) вирусов. Открытая обработка должна проводиться в зонах, отделенных от других технологических операций и имеющих отдельную систему вентиляции.

18.53 Как правило, для различных стадий очистки не используют одно и то же оборудование. Если оборудование используют для разных стадий очистки, то перед повторным использованием оно должно быть очищено и дезинфицировано соответствующим образом. Следует предпринимать меры, предотвращающие перенос вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или окружающую среду).

19 АФС, предназначенные для проведения клинических исследований

19.1 Общие положения

19.10 При производстве новых АФС, используемых для проведения клинических исследований, при их разработке могут применяться не все виды контроля, рассмотренные в предыдущих разделах данного стандарта. В настоящем разделе приведены специальные требования к этим АФС.

19.11 Контроль производства АФС, предназначенных для клинических исследований, должен соответствовать той стадии разработки лекарственного средства, в состав которого она входит. Методы производства и контроля качества таких АФС должны быть достаточно гибкими для того, чтобы предусмотреть изменения, вносимые в них по мере получения новых знаний о технологическом процессе и продвижении лекарственного средства с доклинических стадий к клиническим стадиям исследований. Если разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой эта АФС производится для применения в лекарственном препарате, предназначенном для проведения клинических

исследований, производители должны гарантировать, что производственные мощности, соответствующие методы производства и контроля обеспечивают необходимое качество этой АФС.

19.2 Качество

19.20 К производству АФС, предназначенных для использования при проведении клинических исследований, должны применяться требования настоящего стандарта с надлежащей процедурой выдачи разрешения на реализацию каждой серии.

19.21 Для выдачи разрешения на реализацию или отклонение каждой серии АФС, предназначенной для использования в клинических исследованиях, должен(ы) быть образован(ы) отдел(ы) контроля качества, независимый(е) от производства.

19.22 Отдельные работы по проведению контроля, обычно выполняемые отделом контроля качества, могут проводиться в других подразделениях.

19.23 Мероприятия по контролю качества должны включать в себя проведение контроля исходных и упаковочных материалов, а также промежуточных продуктов и АФС.

19.24 Следует проводить анализ любых затруднений, связанных с производством и качеством продукции.

19.25 Маркировка АФС, используемых в клинических исследованиях, должна контролироваться установленным образом и содержать информацию о том, что это вещество предназначено для исследовательских целей.

19.3 Оборудование

19.30 При проведении всех стадий клинических разработок (в т.ч. при использовании опытных участков или лабораторий) для производства АФС, предназначенных для использования в клинических исследованиях, должен быть установлен порядок проведения калибровки и очистки оборудования и методики оценки его соответствия своему назначению.

19.31 Порядок эксплуатации оборудования должен гарантировать, что при работе с материалами риск загрязнения и перекрестного загрязнения будет минимальными.

19.4 Контроль исходных материалов

19.40 Исходные материалы, применяемые для производства АФС, предназначенные для использования в клинических исследованиях, должны быть испытаны или должны иметь

аналитический паспорт поставщика и проверяться на подлинность. Наличие аналитического паспорта поставщика достаточно для подтверждения качества материала, представляющего опасность.

19.41 В некоторых случаях подтверждение пригодности исходного материала для его использования может быть обосновано не только результатами аналитического контроля, но и упрощенными методами (например, проверкой пригодности).

19.5 Производство

19.50 Процесс производства АФС, предназначенных для использования в клинических исследованиях, должен быть зарегистрирован в лабораторных журналах, протоколах серии или путем использования других средств. Эти документы должны включать в себя информацию об использовании технологических материалов, оборудовании, технологическом процессе и научных наблюдениях.

19.51 Ожидаемые выходы продукции могут различаться более значительно и быть менее определенными, чем ожидаемые выходы продукции процессов, выполняемых в промышленном масштабе. Нет необходимости проводить изучение различия выходов продукции.

19.6 Аттестация (испытания)

19.60 Как правило, не требуется проводить аттестацию (испытания) процесса производства АФС, предназначенных для использования в клинических исследованиях, если производится одна серия АФС или из-за изменений, вносимых в технологический процесс при разработке АФС, повторное изготовление серии является затруднительным или неточным. В этот период разработки качество АФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки (поверки) и аттестации оборудования.

19.61 Аттестацию процесса в соответствии с разделом 12 настоящего стандарта следует проводить для серий АФС, предназначенных для реализации, даже если такие серии производятся на опытном или мелкомасштабном производстве.

19.7 Изменения

19.70 Изменения следует вносить по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение технологии производства, спецификаций или методик испытаний должно быть зарегистрировано установленным образом.

19.8 Лабораторный контроль

19.80 Несмотря на то что аналитические методы, используемые для оценки качества серии АФС, предназначенных для клинических исследований, не могут быть аттестованы, они должны быть научно обоснованы.

19.81 Должна быть организована система хранения архивных образцов всех серий АФС, обеспечивающая хранение каждого из архивных образцов в достаточном количестве и надлежащих условиях в течение установленного периода времени после получения разрешения на реализацию, завершения клинического исследования или отзыва заявки на новое лекарственное средство.

19.82 Срок годности и дата повторного контроля, указанные в 11.6 настоящего руководства, применимы к существующим АФС, предназначенным для использования в клинических исследованиях. Для новых АФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, положения 11.6, как правило, применимы.

19.9 Документация

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

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

19.92 Должен быть разработан и внедрен порядок хранения протоколов производства и контроля качества АФС и соответствующей документации. Этот порядок должен обеспечивать хранение протоколов и документов в течение установленного периода времени после получения разрешения на реализацию, завершения клинического исследования или отзыва заявки на новое лекарственное средство.

20 Термины и определения

активная фармацевтическая субстанция; АФС (active pharmaceutical ingredient; API): Любое вещество или смесь веществ, предназначенные для производства лекарственных средств, которые в процессе производства лекарственного средства становятся активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие вещества предназначены для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функцию организма.

аттестация (qualification): Документальное подтверждение того, что методика, процесс, оборудование, материал или система соответствуют заданным требованиям и их использование дает ожидаемые результаты.

биологическая нагрузка (bioburden): Уровень и тип (например, патогенных или непатогенных) микроорганизмов, которые могут присутствовать в сырье, исходных материалах АФС, промежуточных продуктах или АФС. Биологическая нагрузка не рассматривается как загрязнение, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не происходит обнаружения определенных патогенных микроорганизмов.

внутрипроизводственный контроль (технологический контроль) (in process control (or process control): Контроль, проводимый в ходе технологического процесса с целью проверки соответствия промежуточного продукта или АФС установленным требованиям, по результатам которого могут корректироваться параметры технологического процесса.

вспомогательные средства (process aids): Материалы (за исключением растворителей), используемые в качестве добавок при производстве промежуточного продукта или АФС, которые сами не участвуют в химической или биологической реакции (например, порошок для фильтрации, активированный уголь и т.д.).

выход ожидаемый (yield, expected): Количество или процент теоретического выхода материала, ожидаемый на любой соответствующей стадии производства, определяемый на основании данных, предварительно полученных при производстве этого материала в лабораторных, опытных или промышленных условиях.

выход теоретический (yield, theoretical): Количество, которое было бы получено на любой соответствующей стадии производства, рассчитанное на основе количества используемого материала в предполагаемых условиях отсутствия любых потерь или ошибок при фактическом производстве.

дата повторного контроля (retest date): Дата прохождения материалом повторной проверки для подтверждения его пригодности для дальнейшего использования.

загрязнение (contamination): Нежелательное внесение примесей химического или микробиологического происхождения или постороннего материала в исходный материал, промежуточный продукт или АФС в ходе производства, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования.

инструкция, методика, процедура (procedure): Документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования), который прямо или косвенно связан с производством промежуточного продукта или АФС.

испытания (validation): Синоним термина "аттестация".

исходный материал АФС (API starting material): Сырье, промежуточный продукт или АФС, которые используются при производстве АФС и внедряются в структуру АФС в качестве существенного элемента. Исходный материал АФС может быть продуктом (материалом), получаемым от одного или более поставщиков по контракту (коммерческому соглашению), или материалом, производимым на самом предприятии. Как правило, для производства АФС используются исходные материалы с конкретными химическими свойствами и структурой.

калибровка (поверка) (calibration): См. общие термины и определения.

карантин (quarantine): Статус материалов, изолированных физически или иным образом

на время до вынесения решения об их выпуске или отклонении.

контроль качества (quality control; QC): Проведение проверок или испытаний на соответствие требованиям спецификаций.

критерии приемлемости (acceptance criteria): Числовые предельные значения, диапазоны или другие критерии, применяемые для приемки результатов испытаний.

критический (critical): Стадии технологического процесса, требования к испытаниям, существенным параметрам или условиям, которые следует задать и контролировать для обеспечения соответствия АФС требованиям спецификации.

лекарственная субстанция (drug substance): Синоним термина "активная фармацевтическая субстанция" (см. стр.172*)

* Страница 172 в бумажном оригинале отсутствует. - Примечание изготовителя базы данных.

лекарственный (медицинский) препарат (drug (medicinal) product): Дозированная форма лекарственного средства в первичной окончательной упаковке, предназначенной для продажи.

материал (material): Сырье (исходные материалы, реактивы, растворители), технологические добавки, промежуточные продукты, АФС, упаковочные и печатные материалы.

маточный раствор (mother liquor): Остаточная жидкость после процессов кристаллизации и выделения.

Примечание - Маточный раствор может содержать непрореагировавшие материалы, промежуточные продукты, АФС и/или примеси в существенном количестве, а также использоваться для дальнейшей обработки.

методика аттестации (испытаний) (validation protocol): Документально оформленный план, устанавливающий порядок аттестации (испытаний) и определяющий критерии приемлемости.

Примечание - Например, методика аттестации (испытаний) технологического процесса, конкретно определяющая технологическое оборудование, критические технологические параметры (рабочие диапазоны), характеристики продукции, отбор проб, данные испытаний, которые должны быть собраны, количество циклов аттестации (испытаний) и приемлемые результаты испытаний.

номер серии (партии) (batch number or lot number): Определенное сочетание цифр, букв и/или символов, обозначающее серию продукции. По номеру серии может быть прослежен весь процесс производства серии АФС и ее реализации.

обеспечение качества (quality assurance; QA): Общая совокупность организационных мероприятий, проводимых с целью обеспечения требуемого качества всех АФС и поддержания систем качества на должном уровне.

Служба (отдел) качества (quality unit(s)): Организационное подразделение, независимое от производства, которое несет ответственность за обеспечение и контроль качества, представляющее собой отделы контроля и обеспечения качества либо одно лицо или группу, в зависимости от размера и структуры организации.

отклонение (deviation): Отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

перекрестное загрязнение (cross-contamination): Загрязнение материала или продукта другим материалом или продуктом.

переработка (reworking): Обработка промежуточного продукта или АФС, не удовлетворяющих требованиям стандартов или спецификаций, с помощью одной или нескольких технологических стадий, отличающихся от установленного технологического процесса, с целью получения промежуточного продукта или АФС приемлемого качества (например, перекристаллизация с другим растворителем).

повторная обработка (reprocessing): Повторное введение промежуточного продукта или АФС (в т.ч. не удовлетворяющих требованиям спецификаций) в процесс и повторение стадии кристаллизации или другой соответствующей стадии химической или физической обработки (например, дистилляции, фильтрации, хроматографии, измельчения), которая является частью установленного технологического процесса. Продолжение технологической стадии после того как внутрипроизводственный контроль показал, что она еще не завершена, считается частью текущего процесса производства и не рассматривается как повторная обработка.

подпись (согласование) (signature (signed)): См. термин "согласование".

подрядчик (contract manufacturer): Производитель, выполняющий некоторые производственные операции от имени первоначального производителя.

примесь (impurity): Компонент, присутствующий в промежуточном продукте или АФС, который является нежелательным для этого продукта.

производство (manufacture): Операции и виды контроля, связанные с закупкой исходных материалов, их приемкой, обработкой, упаковкой, выпуском в реализацию, хранением и отгрузкой АФС.

промежуточный продукт (intermediate): Материал, получаемый на стадиях производства АФС, который претерпевает дальнейшие молекулярные изменения или очистку до того, как он может считаться АФС. Промежуточные продукты могут не выделяться в качестве чистых продуктов.

Примечание - Настоящий стандарт распространяется только на промежуточные продукты, производство которых начинается со стадии, являющейся, по документам производителя, началом производства АФС.

растворитель (solvent): Неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве носителя для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточного продукта или АФС.

серия (партия) (batch or lot): Определенное количество материалов, произведенных в

одном или нескольких технологических процессах так, что их можно считать однородными в рамках установленных пределов. При непрерывном производстве понятие серии может относиться к определенной части продукции, характеризующейся однородностью. Размер серии может быть установлен по фиксированному количеству продукции либо по количеству продукции, производимой за установленный период времени.

система с компьютерным управлением и контролем (computerized system): Система, включающая в себя ввод данных, их электронную обработку и вывод информации, используемой для регистрации или автоматического контроля.

согласование (подпись) (signed signature): Подпись лица, выполняющего конкретное действие или обзор, в виде сокращенной или полной фамилии и инициалов, сделанной от руки, личной печати или авторизованной и защищенной электронной подписи.

состав примесей (impurity profile): Описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в АФС.

спецификация (specification): Перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующие критерии приемлемости, устанавливающие числовые границы, диапазоны или другие критерии для указанных испытаний. Спецификация устанавливает критерии, которым должен соответствовать материал для того, чтобы его можно было применять по назначению. Материал соответствует требованиям спецификации, если при испытаниях по принятым аналитическим методам он удовлетворяет установленным критериям приемлемости.

срок годности (expiry date or expiration date): Дата, указываемая на упаковке/этикетке АФС, обозначающая период времени, в течение которого гарантируется сохранение свойств АФС в рамках установленных спецификаций при хранении в определенных условиях и после которого данная АФС не должна использоваться.

сырье (raw material): Исходные материалы, реактивы и растворители, предназначенные для изготовления промежуточного продукта или АФС.

технологический контроль (process control): См. термин "внутрипроизводственный контроль".

технологический процесс (production): Операции, включающие в себя приемку исходных материалов, их обработку, упаковку и получение готовой АФС.

упаковочный материал (packaging material): Любой материал, предназначенный для защиты промежуточного продукта или АФС при хранении и транспортировании.

эталонный стандарт, вторичный (reference standard, secondary): Вещество установленного качества и чистоты по результатам сравнения с первичным эталонным стандартом, используемое в качестве стандарта сравнения для текущих лабораторных анализов.

эталонный стандарт, первичный (reference standard, primary): Вещество, признанное подлинным материалом высокой степени чистоты по результатам обширных аналитических испытаний. Этот стандарт может быть: 1) получен из официально признанного источника; 2) приготовлен путем независимого синтеза; 3) получен из имеющегося промышленного материала высокой степени чистоты или 4) приготовлен путем дальнейшей очистки существующего промышленного материала.

Приложение 6. Производство медицинских газов

1 Общие положения

Настоящее приложение распространяется на промышленное производство медицинских газов, которое относится к специализированным промышленным процессам и осуществляется, как правило, на нефармацевтических предприятиях. Приложение не распространяется на производство и обращение медицинских газов в больницах, регулируемое специальными нормами. Тем не менее, соответствующие разделы данного приложения могут быть использованы в качестве основы для организации этой работы.

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Благодаря этому риск загрязнения данной продукции из окружающей среды является минимальным. Однако существует риск перекрестного загрязнения другими газами.

Производство медицинских газов следует осуществлять в соответствии с настоящим стандартом, фармакопейными требованиями и другими документами.

Примечание - Настоящее приложение распространяется только на организацию производства и контроль качества медицинских газов. Требования к промышленной безопасности при их производстве установлены в соответствующих нормативных документах.

2 Персонал

2.1 Уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешений на выпуск медицинских газов, должно иметь специальные знания в области производства и контроля качества медицинских газов.

2.2 Персонал, занятый в производстве медицинских газов, должен понимать требования настоящего стандарта в отношении медицинских газов, знать критически важные аспекты и возможную опасность для пациентов, которую могут представлять собой лекарственные препараты в виде медицинских газов.

3 Помещения и оборудование

3.1 Помещения

3.1.1 Операции наполнения медицинскими газами следует осуществлять в зонах, отделенных от зон наполнения немедицинскими газами. Запрещается обмен баллонами (контейнерами) между этими зонами. В исключительных случаях допускается наполнение медицинских и немедицинских газов в одной и той же зоне по принципу отдельных циклов производства при условии, что предусмотрены специальные меры предосторожности и проводится необходимая аттестация (испытания).

3.1.2 Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, должны иметь достаточную площадь для исключения перепутывания. Помещения должны содержаться в чистоте и обеспечивать требуемый порядок работы и хранения продукции.

3.1.3 Размеры и планировка зон наполнения должны предусматривать:

а) отдельные маркированные зоны для различных газов;

б) однозначное обозначение и разделение пустых баллонов (контейнеров) и баллонов (контейнеров), находящихся на разных стадиях производства (например, "Ожидает наполнения", "Наполнен", "Карантин", "Одобен", "Отклонен").

Способ, используемый для достижения этих уровней разделения, зависит от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами разделения могут служить зоны с разметками пола, перегородки, барьеры, обозначения и т.д.

3.2 Оборудование

3.2.1 Все оборудование для производства и проведения анализов должно проходить периодическую аттестацию и калибровку (поверку).

3.2.2 Газом следует наполнять только предназначенный для него баллон (контейнер). Трубопроводы, по которым проходят газы, не должны иметь соединений, за исключением аттестованных процессов автоматического наполнения. Распределительные коллекторы должны быть оборудованы соединительными элементами для наполнения, соответствующими только клапану для конкретного газа или конкретной смеси газов таким образом, чтобы к этому коллектору могли быть подсоединены только соответствующие баллоны (контейнеры). Требования к использованию распределительных коллекторов и их соединений с клапанами баллонов (контейнеров) могут быть установлены в соответствующих национальных или международных стандартах.

3.2.3 Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны влиять на качество медицинских газов.

3.2.4 Следует избегать наполнения немедицинских газов в зонах и на оборудовании, предназначенных для производства медицинских газов. Исключения допускаются в случаях, когда качество газа, используемого для немедицинских целей, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа и соблюдаются требования настоящего стандарта. При этом для предотвращения загрязнения медицинского газа следует использовать аттестованный метод, который исключает проникание немедицинских газов в линию, обслуживающую зону наполнения.

3.2.5 Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки должны быть предназначены для одного вида газа определенного качества. Сжиженные медицинские газы

допускается хранить или транспортировать в тех же резервуарах, что и аналогичные немедицинские газы, при условии, что качество последних, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинских газов.

4 Документация

4.1 Данные, включенные в протоколы для каждой серии наполненных баллонов (контейнеров), должны содержать информацию обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения. Протоколы серии должны содержать следующую информацию:

- наименование продукции;
- дату и время операций по наполнению;
- ссылку на используемую установку для наполнения;
- используемое оборудование;
- наименование газа и ссылку на спецификацию для данного газа или на спецификации для каждого из газов, входящих в смесь;
- операции, предшествующие наполнению (7.3 данного приложения);
- количество и объем баллонов (контейнеров) до и после наполнения;
- фамилию и инициалы лица, проводившего операцию наполнения;
- фамилии и инициалы лиц, выполнявших каждую ответственную операцию (очистку линии, приемку баллонов (контейнеров), опорожнение баллонов (контейнеров) и т.п.);
- основные параметры, подтверждающие правильность наполнения при стандартных условиях;
- результаты испытаний при контроле качества и в случаях, когда калибровка оборудования проводится перед каждым испытанием, спецификацию стандартного газа и результаты контроля калибровки;
- результаты контроля наполнения баллонов (контейнеров);
- образец этикетки с номером серии;
- подробную информацию о любых затруднениях или необычных случаях;
- утвержденное письменное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- дату и подпись контролера, ответственного за операцию наполнения, подтверждающую правильность проведения работы.

5 Производство

5.1 Все критические стадии технологических процессов подлежат аттестации (испытаниям).

5.2 Производство нерасфасованной продукции (балк-продукта)

5.2.1 Газы, предназначенные для медицинского применения, производят путем химического синтеза или получают из природных источников, при необходимости, с проведением последующей очистки (например, на установке разделения воздуха). Такие газы можно рассматривать как фармацевтические субстанции или нерасфасованные лекарственные средства.

5.2.2 При необходимости следует документально регламентировать требования к чистоте, другим составляющим и возможным примесям, которые могут присутствовать в исходном газе и на стадиях его очистки. Для каждого процесса должны быть разработаны соответствующие технологические схемы.

5.2.3 Все стадии разделения и очистки должны быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить их максимальную эффективность. Например, примеси, которые могут оказать отрицательное влияние на стадию очистки, следует удалять до ее начала.

5.2.4 Стадии разделения и очистки подлежат аттестации (испытаниям) в отношении эффективности и контролируются в соответствии с результатами аттестации (испытаний). Внутрипроизводственный контроль может включать в себя непрерывное проведение анализов. Порядок обслуживания оборудования и замены расходных деталей (например, фильтров очистки) должен быть основан на результатах контроля и аттестации (испытаний).

5.2.5 При необходимости в документации следует указывать предельные значения температуры в ходе технологических процессов, измеренной при внутрипроизводственном контроле.

5.2.6 Компьютерные системы, используемые для управления или непрерывного контроля процессов, должны быть аттестованы.

5.2.7 Для непрерывного процесса следует документально определить понятие серии продукции, которое должно быть согласовано с порядком проведения анализа нерасфасованного газа.

5.2.8 В ходе процесса производства следует постоянно контролировать качество газа и содержание в нем примесей.

5.2.9 Следует проводить микробиологический контроль воды, используемой для охлаждения во время сжатия воздуха, если она имеет контакт с медицинским газом.

5.2.10 Все операции по транспортированию сжиженных газов из места первичного хранения, в т.ч. проведение контроля перед транспортированием, должны выполняться в соответствии с инструкциями, направленными на предотвращение любого загрязнения. Трубопровод для транспортирования газа должен быть оборудован обратным клапаном или другим аналогичным устройством. Особое внимание следует уделять очистке гибких соединительных элементов, шлангов и мест соединения.

5.2.11 Вновь поступивший газ допускается добавлять в резервуары, в которых хранится этот же газ из предыдущих поставок. При этом результаты анализа пробы должны подтвердить, что качество поставленного газа соответствует установленным требованиям. Такая проба может быть отобрана из:

- поставленного газа перед добавлением или
- резервуара с нерасфасованным газом после добавления и смешивания.

5.2.12 Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, следует определять как серию продукции, контролировать согласно соответствующим требованиям и выдавать разрешение на их наполнение.

5.3 Наполнение и маркировка

5.3.1 До проведения операций наполнения следует определить показатели (параметры) серии продукции.

5.3.2 Баллоны (контейнеры) для медицинских газов должны соответствовать установленным техническим требованиям. После наполнения клапаны следует пломбировать для контроля первого вскрытия. Для обеспечения адекватной защиты от загрязнения рекомендуется устанавливать на баллоны клапаны удерживания остаточного давления.

5.3.3 Распределительный коллектор для наполнения медицинскими газами и баллоны (контейнеры) должны быть предназначены для одного определенного газа или смеси газов (3.2.2 данного приложения). Следует организовать систему контроля за оборотом баллонов и клапанов.

5.3.4 Очистку и продувку оборудования, предназначенного для наполнения, и трубопроводов следует проводить в соответствии с утвержденными инструкциями. Эти операции имеют особое значение после технического обслуживания систем или нарушения ее целостности. Перед выдачей разрешения на использование систему необходимо проверить на отсутствие загрязнений. Следует вести и сохранять протоколы очистки оборудования.

5.3.5 Визуальное обследование баллонов (контейнеров) на производственном участке проводится в следующих случаях:

- при поступлении новых баллонов;
- до и после любого испытания гидростатическим давлением или эквивалентного испытания.

После установки клапана его следует держать в закрытом положении для предотвращения поступления любого загрязнения в баллон (контейнер).

5.3.6 Перед началом операции наполнения следует проводить:

- проверку остаточного давления (от 3 до 5 бар) для подтверждения того, что баллон (контейнер) полностью не опорожнен;
- изъятие баллонов (контейнеров), в которых остаточное давление не обнаружено, для проведения дополнительных мер, позволяющих установить, что эти баллоны (контейнеры) не содержат воду или другие загрязняющие вещества; эти действия могут включать в себя очистку с применением прошедших аттестацию методов или визуальный контроль;
- контроль поврежденных баллонов (контейнеров), с которых должны быть удалены этикетки, определяющие серию продукции, и все другие этикетки;
- визуальный контроль внешнего вида каждого клапана и баллона (контейнера) на наличие вмятин, прожогов от дуговой сварки, сколов, других повреждений и загрязнений маслами или смазками. Следует проводить надлежащим образом очистку, испытания и техническое обслуживание баллонов (контейнеров);
- проверку каждого баллона (контейнера) или клапанного соединения криогенного сосуда для определения соответствия его типа данному медицинскому газу;
- проверку "кода даты испытания" баллона (контейнера), удостоверяющую, что было проведено испытание баллона (контейнера) гидростатическим давлением (или эквивалентным испытанием) и срок действия результатов испытаний не истек в соответствии с действующими нормами;
- проверку наличия на каждом баллоне (контейнере) цветового кода по соответствующему стандарту.

5.3.7 Следует тщательно выполнять подготовку баллонов (контейнеров), возвращенных для повторного наполнения, чтобы риск загрязнения был минимальным. Для сжатых газов максимальное теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар должно составлять 500 объемных частей на миллион. Для других давлений определяются эквивалентные значения.

Подготовка баллонов (контейнеров) выполняется следующим образом:

- из каждого баллона удаляется весь оставшийся газ путем откачивания (по крайней мере, до остаточного абсолютного давления 150 мбар) или
- в каждом баллоне (контейнере) сбрасывается давление и выполняется последующая

продувка с использованием аттестованных методов (частичное создание избыточного давления не менее 7 бар с последующим сбросом).

Для баллонов (контейнеров), оборудованных клапанами остаточного (положительного) давления, достаточно одной откачки под вакуумом до давления 150 мбар. В противном случае следует проводить полный анализ оставшегося газа в каждом баллоне (контейнере).

5.3.8 Заполнение баллонов (контейнеров) следует проверять в установленном порядке. Одним из показателей того, что баллон (контейнер) наполняется надлежащим образом, может служить ощущение тепла при легком прикосновении к внешней оболочке баллона (контейнера) в ходе наполнения.

5.3.9 Каждый баллон должен иметь маркировку и цветовой код. Номер серии и/или дата наполнения, а также дата истечения срока годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

6 Контроль качества

6.1 Качество воды, используемой для проведения испытаний гидростатическим давлением, должно соответствовать, по меньшей мере, качеству питьевой воды и подвергаться постоянному микробиологическому контролю.

6.2 Проведение испытаний и выдача разрешения на выпуск каждого медицинского газа должны осуществляться в соответствии с его спецификацией. Каждый медицинский газ должен испытываться на соответствие всем нормативным требованиям с интервалами, достаточными для гарантии постоянного соблюдения этих требований.

6.3 На проведение наполнения нерасфасованного газа должно выдаваться разрешение (5.2.12 данного приложения).

6.4 Если один медицинский газ наполняется через многоцилиндровый коллектор, то, по крайней мере, один баллон с газом от каждого наполнения через коллектор должен проверяться на подлинность, количественное содержание и, при необходимости, на содержание воды, при каждой смене баллонов (контейнеров) на коллекторе.

6.5 Если один медицинский газ наполняется в баллоны (контейнеры) путем индивидуальной операции наполнения, то, по крайней мере, один баллон (контейнер) при каждом непрерывном цикле наполнения должен быть проверен на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является производство в течение одной смены одним и тем же персоналом с использованием одного оборудования и одной серии газа в балк-форме.

6.6 Если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне (контейнере) двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то при каждом цикле работы коллектора следует испытывать содержимое, как минимум, одного баллона

(контейнера) на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси и, при необходимости, на содержание воды и правильность соотношения газов в смеси. Если баллоны (контейнеры) наполняются по отдельности, то каждый баллон (контейнер) следует испытывать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси, и, как минимум, один баллон (контейнер) из каждого непрерывного цикла наполнения - на правильность соотношения газов в смеси.

6.7 Если газы смешиваются на линии перед наполнением (например, смесь оксида азота/кислорода), то следует проводить постоянный анализ наполняемой смеси.

6.8 Если баллон (контейнер) наполняется несколькими газами, то процесс наполнения должен обеспечивать правильное смешивание газов в каждом баллоне (контейнере) и полную гомогенность смеси.

6.9 Каждый наполненный баллон (контейнер) перед опломбированием для контроля первого вскрытия должен проходить испытание на герметичность с использованием соответствующего метода. Следует также проводить проверку на герметичность баллонов (контейнеров), из которых отбирались пробы для анализов.

6.10 Если криогенным газом наполняются криогенные сосуды для поставки потребителям, то содержимое каждого сосуда следует испытывать на подлинность и проводить его количественный анализ.

6.11 Не требуется отбирать пробы из криогенных сосудов после их наполнения в том случае, если они хранятся у потребителей и повторно заполняются на месте из передвижных цистерн, при условии, что компания, осуществляющая наполнение, предоставляет аналитический паспорт пробы, отобранной из такой цистерны. Криогенные сосуды, хранящиеся у потребителей, следует периодически испытывать для подтверждения соответствия их содержимого фармакопейным требованиям.

6.12 Не требуется сохранять образцы серий продукции, если это не предусмотрено документацией.

7 Хранение и выпуск

7.1 Наполненные баллоны (контейнеры) должны содержаться на карантинном хранении до выдачи разрешения на выпуск уполномоченным лицом.

7.2 Баллоны (контейнеры) с газом следует хранить в специально отведенном месте, защищенном от воздействия экстремальных температур. Зоны хранения должны быть чистыми, сухими, хорошо проветриваемыми и в них не должны храниться горючие материалы с целью сохранения баллонов (контейнеров) чистыми к моменту их использования.

7.3 Порядок хранения должен предусматривать отдельное хранение баллонов (контейнеров) с различными газами, наполненных и пустых баллонов (контейнеров), а также обеспечивать порядок оборота запасов согласно очередности поступления продукции на склад ("первым поступил - первым выдан").

7.4 Во время транспортирования газовые баллоны (контейнеры) должны быть защищены от неблагоприятных условий окружающей среды. Для газовых смесей, в которых при замораживании происходит разделение фаз, должны быть обеспечены особые условия хранения и транспортирования.

Термины и определения

баллон (cylinder): Транспортируемый контейнер вместимостью не более 150 л воды, находящийся под давлением (для целей данного приложения).

Примечание - В настоящем приложении определение баллон подразумевает, в соответствующем контексте, понятие "связка баллонов" (упаковка).

газ (gas): Вещество или смесь веществ, которые при давлении 1,013 бар (101,325 кПа) и температуре 15 °С находятся полностью в газообразном состоянии или при 50 °С давление паров превышает 3 бар (300 кПа) (ISO 10286:1996 Gas cylinders - Terminology. Bilingual edition).

зона (area): Часть помещения, специально выделенная для производства медицинских газов.

испытание гидростатическим давлением (hydrostatic pressure test): Испытание, проводимое с целью обеспечения безопасности в соответствии с требованиями национальных и международных норм для проверки того, что баллоны или резервуары могут выдержать высокие давления.

клапан удержания остаточного давления (minimum pressure retention valve): Клапан, снабженный обратной системой, поддерживающей определенное давление (около 3-5 бар выше атмосферного давления) и предотвращающей загрязнение клапана при использовании.

контейнер (container): Криогенный сосуд, цистерна, бак, баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая вступает в непосредственный контакт с медицинским газом.

криогенный газ (cryogenic gas): Газ, который при давлении 1,013 бар сжижается при температуре ниже минус 150 °С.

криогенный сосуд (cryogenic vessel): Стационарный или переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженных или криогенных газов. Из криогенного сосуда газ отбирается в газообразном или жидком состоянии (для целей данного приложения).

максимальный теоретический остаточный уровень примеси (maximum theoretical residual impurity): Примесь газа от возможного предыдущего загрязнения, оставшаяся в баллонах перед наполнением после предварительной обработки.

Примечание - Вычисление максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов в предположении, что эти газы ведут себя как идеальные.

медицинский газ (medicinal gas): Любой газ или смесь газов, предназначенные для введения больным в терапевтических, диагностических или профилактических целях для оказания фармакологического воздействия и классифицируемые как лекарственные средства.

нерасфасованный газ (bulk gas): Любой газ, предназначенный для медицинского использования, который прошел все технологические стадии, за исключением стадии окончательной упаковки.

обратный клапан (non-return valve): Клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении.

откачивать (evacuate): Удалять остаточный газ из контейнера с помощью вакуума.

продувка (purge): Операция по опорожнению и прочистке баллона:

- методом сброса и откачивания или

- методом сброса, частичного создания избыточного давления рассматриваемым газом и его последующим сбросом.

распределительный коллектор (manifold): Оборудование или устройство, сконструированные для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров.

резервуар (tank): Стационарный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа.

сброс (blowing down): Сброс давления до атмосферного значения.

связка баллонов (cylinder bundle): Сборка жестко закрепленных в каркасе баллонов, которые подсоединяются к распределительному коллектору, транспортируются и используются как один блок.

сжатый газ (compressed gas): Газ, который при наполнении под давлением остается полностью в газообразном виде при температуре минус 50 °C (ISO 10286).

сжиженный газ (liquified gas): Газ, который при наполнении под давлением находится в двухфазном состоянии (газ над жидкостью) при температуре минус 50 °C.

установка разделения воздуха (air separation plant): Установка для отбора атмосферного воздуха и его разделения путем очистки, фильтрации, сжатия, охлаждения, сжижения и дистилляции на газообразный кислород, азот и аргон.

цистерна (tanker): Передвижной контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа.