УТВЕРЖДЕНЫ
приказом Минпромторга России
от «14» июня 2013 г. №916

Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (далее – Правила) устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения.

2. Правила распространяются на все виды лекарственных средств и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств.

3. Настоящие Правила не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности, санитарно-гигиенической безопасности и иной безопасности при производстве лекарственных средств, а также не затрагивают вопросы охраны окружающей среды. Принятие необходимых мер в указанных случаях, является непосредственной обязанностью производителя в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации.

II. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

4. Для целей настоящих Правил используются следующие основные понятия:

баллон – контейнер обычно цилиндрической формы, приспособленный для сжатого, сжиженного или растворенного газа, оснащенный приспособлением для регулировки спонтанного вытекания газа при атмосферном давлении и комнатной температуре;

биологические агенты – микроорганизмы, включая полученные методами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как

патогенные, так и непатогенные;

биореактор – закрытая система, такая как ферментер, в которую вводят биологические агенты наряду с другим сырьем таким образом, что это приводит к их размножению или к продуцированию ими других веществ путем взаимодействия с другим сырьем. Биореакторы обычно снабжены регулирующими и контролирующими приборами, а также приспособлениями для добавления и удаления веществ;

валидация – документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

возврат – возврат лекарственного средства его производителю или поставщику;

воздушный шлюз – ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями, расположенное между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, предназначенное для разделения воздушных сред помещений при входе в них и используемое как для перехода персонала, так и для перемещения материалов;

высоко активные вещества – химические соединения, оказывающие воздействие на организм человека в низких концентрациях;

высоко активные лекарственные средства – лекарственные средства, дающие фармакологический эффект в низких дозах (концентрациях);

готовая продукция (готовый продукт) – лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая окончательную упаковку;

запись – документ, фиксирующий выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям;

изолированная зона – зона, оборудованная соответствующими фильтрами и устройствами подготовки воздуха для предотвращения контаминации внешней окружающей среды биологическими агентами, присутствующими в этой зоне;

изоляция – действия по ограничению распространения биологических агентов или других контаминантов за пределы определенного пространства;

изоляция вторичная – система изоляции, предотвращающая проникновение биологического агента во внешнюю окружающую среду или в другие рабочие зоны, что достигается использованием помещений со специальными системами подготовки воздуха, наличием воздушных шлюзов и (или) стерилизаторов для передачи материалов наружу наряду с процедурами безопасного ведения процесса. Во многих случаях используется для повышения эффективности первичной изоляции;

изоляция первичная – система изоляции, предотвращающая проникновение биологического агента в окружающую среду, непосредственно прилегающую к рабочей зоне, что достигается посредством

использования закрытых контейнеров или боксов для безопасного ведения биологических работ наряду с процедурами безопасного ведения процесса;

инфицированный – зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции;

исходное сырье – общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или фармацевтической субстанции;

калибровка – демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца или сопоставимого со стандартом образца либо эталона во всем соответствующем диапазоне измерений;

карантин – статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их одобрении или отклонении;

квалификация – действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация»;

клеточная культура – клеточная масса, полученная в результате выращивания in vitro клеток, изолированных от многоклеточных организмов;

коллектор – устройство или оборудование, предназначенное для одного или нескольких баллонов (контейнеров) и позволяющее одновременно очистить и наполнить газом баллон (контейнер);

компьютеризированная система – процесс или операция, объединенная в одно целое с компьютерной системой, включающей ввод данных, их электронную обработку и выдачу информации, используемой для документального оформления и(или) для автоматического управления;

контролируемая зона – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы контролировать возможную контаминацию и случайное распространение живых микроорганизмов, которая эксплуатируется при отрицательном давлении по отношению к смежным классифицированным помещениям и позволяет эффективно устранять незначительные количества находящихся в воздухе источников контаминации, при этом степень осуществляемого контроля зависит от вида микроорганизма, используемого в процессе;

контроль в процессе производства (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) – контроль, выполняемый в ходе технологического процесса с целью проверки соответствия промежуточной продукции и (или) продукции заданным требованиям, по результатам которого может выполняться корректировка параметров технологического процесса. Контроль состояния окружающей среды или оборудования рассматривается как элемент контроля в процессе производства;

контроль качества – контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск;

криогенный сосуд – сосуд, предназначенный для хранения сжиженного газа при сверхнизких температурах;

лекарственное растение – целое растение или его части, используемые в медицинских целях;

лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты*;

лекарственный растительный препарат – лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке**;

материальный баланс – соотношение между количеством продукции или материалов, которое теоретически может использоваться в производстве и получаться в результате производства, и количеством продукции или материалов, фактически использованным в производстве и фактически полученным в результате производства, с учетом допустимых отклонений;

нерасфасованная продукция – любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением потребительской упаковки;

номер серии (номер партии) – уникальная комбинация цифр, букв и (или) символов, которые идентифицируют серию (партию) и на основании которых можно проследить историю ее производства и реализации. При присвоении номера серии используются арабские цифры, последние четыре цифры в номере серии обозначают месяц и год изготовления лекарственного средства;

---

* Пункт 1 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

** Пункт 14 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

перекрестная контаминация – загрязнение исходного сырья, материала или продукции другим исходным сырьем, материалом или продукцией;

повторная обработка – повторная обработка серии или части серии продукции, не соответствующей заданным требованиям, начиная с определенной стадии производства – введе ние промежуточной п родукции или фармацевтической субстанции, включая несоответствующую стандартам или спецификации, в процесс производства и повторение этапа кристаллизации или других химических или физических манипуляций (например, дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение), которые являются стадией установленного производственного процесса. Продолжение осуществления стадии производственного процесса после того, как контроль в процессе производства показал, что стадия не завершена, считается частью обычного процесса, а не повторной обработкой;

повторное использование – введение произведенной ранее серии продукции требуемого качества (или ее части) в другую серию продукции на определенной стадии производства;

посевная культура:

система посевной культуры – система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при определенном количестве пересевов (пассажей). Для обычного производства рабочую посевную культуру готовят из главной посевной культуры. Исходя из требований безопасности и эффективности, при производстве готовой продукции, которую получают из рабочей посевной культуры, не должно использоваться большее количество пассажей из главной посевной культуры, чем для вакцины, прошедшей клинические исследования. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры должны быть оформлены документально;

главная посевная культура – культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости в процессе одной операции таким образом, чтобы обеспечить однородность, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. Главную посевную культуру в жидком виде обычно хранят при температуре минус 70°С или ниже, в лиофилизированном виде – при известной температуре, обеспечивающей стабильность;

рабочая посевная культура – культура микроорганизмов, полученная из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру распределяют в емкости и хранят, как описано выше для главных посевных культур;

продукция – промежуточная, нерасфасованная и готовая продукция;

производитель – производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с

требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»*;

производство – деятельность по производству лекарственных средств, организациями - производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств*, которая включает в себя осуществление операций и контроля, связанных с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой, выпуском, хранением и реализацией произведенных лекарственных средств и фармацевтических субстанций;

промежуточная продукция – частично обработанное исходное сырье, которое должно пройти последующие стадии производства прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией. В отношении фармацевтических субстанций – материал, который получают в ходе стадий технологического процесса производства фармацевтических субстанций, и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке прежде, чем он станет фармацевтической субстанцией. Промежуточная продукция в отношении фармацевтической субстанции в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению;

процедура – документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции, фармацевтической субстанции или лекарственного средства;

лекарственное растительное сырье – свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность**;

серия (партия) – определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на однородность продукции в установленных пределах, при этом с точки зрения контроля готовой продукции серия включает в себя совокупность единиц дозированной формы лекарственных средств (лекарственной формы), произведенных из одного объема исходного

---

* Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815.

* Пункт 31 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

** Пункт 13 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

материала и прошедших единую последовательность производственных операций или единый цикл стерилизации, а при непрерывном производстве – все единицы, произведенные в заданный интервал времени. Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серию на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. При непрерывном производстве понятие серии должно относиться к определенной части продукции, характеризуемой однородностью. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

сжиженные газы – газы, которые при стандартных температуре и давлении наполнения находятся в баллоне в сжиженном виде;

система – совокупность взаимосвязанных действий и технических средств, образующих единое целое для организации производства и контроля качества лекарственных средств;

система банков клеток – система, при которой последовательные серии продукции производят из клеточных культур, принадлежащих главному банку клеток, который полностью охарактеризован на подлинность и отсутствие контаминаций. Некоторое количество емкостей главного банка клеток используется для формирования рабочего банка клеток. Система банков клеток должна быть валидирована на определенное количество пересевов или количество удвоений популяции, до достижения которых они могут использоваться в текущем производстве;

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

стерильность – отсутствие живых организмов. Требования к проведению контроля стерильности приведены в соответствующих общей фармакопейной статье, фармакопейной статье, нормативной документации или нормативном документе;

технологический процесс – все операции, связанные с производством лекарственного средства или фармацевтической субстанции, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции;

упаковка – все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, для получения готовой продукции. Наполнение стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается;

упаковочный материал – любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, фармацевтической субстанции или промежуточной продукции, кроме любой транспортной тары для хранения, транспортировки или отгрузки. Упаковочные материалы подразделяются на первичные и вторичные в зависимости от наличия прямого контакта с лекарственным средством;

уполномоченное лицо – работник производителя лекарственных средств, имеющий высшее фармацевтическое, химическое или биологическое образование либо при производстве лекарственных средств для ветеринарного применения ветеринарное образование, стаж работы не менее чем пять лет в области производства и контроля качества лекарственных средств и аттестованный в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти*;

чистая зона – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что в ней сведены к минимуму проникание, образование и накопление контаминантов в виде частиц и микроорганизмов. Классы чистых зон определены в Приложении № 1 к настоящим Правилам;

чистая изолированная зона – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что она одновременно является чистой и изолированной зоной;

экзотический организм – биологический агент, вызывающий заболевание, отсутствующее в данной стране или географической зоне, либо являющийся объектом профилактических мер или программы по его устранению в данной стране или географической зоне.

III. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЧАСТЬ I**)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (ГЛАВА 1)

Принцип

5. Производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью. Ответственность за выполнение этих

---

* Часть 7 статьи 45 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

** Здесь и далее по тексту Правил в скобках приводится нумерация структурных единиц текста, соответствующая правилам GMP ЕС.

требований несет руководство производителя. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений производителя на всех уровнях, а также поставщиками и организациями оптовой торговли лекарственными средствами. Для достижения этих целей производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества. Производитель должен документально оформить фармацевтическую систему качества и контролировать ее эффективность. Для функционирования всех элементов фармацевтической системы качества производитель должен обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

Фармацевтическая система качества

6. (1.1) Управление качеством как всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые по отдельности или в целом влияют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их предназначению.

7. (1.2) Настоящие Правила применяются ко всем стадиям жизненного цикла лекарственных средств: производство лекарственных препаратов для клинических исследований, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных средств. Производитель вправе распространить фармацевтическую систему качества на такую стадию жизненного цикла лекарственных средств как фармацевтическая разработка, что способствует инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

8. (1.3) При разработке новой фармацевтической системы качества или при изменении существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности производителя. Некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться к деятельности производителя в целом, а иные – только к определенным производственным площадкам. При этом эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно доказывается на уровне производственной площадки.

9. (1.4) Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

а) (i) выпуск лекарственного средства с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы;

б) (ii) знания о лекарственном средстве и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла;

в) (iii) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований настоящих Правил;

г) (iv) операции по производству и контролю определены и соответствуют требованиям настоящих Правил;

д) (v) ответственность и обязанности персонала четко определены;

е) (vi) приняты меры, обеспечивающие производство, поставку и использование надлежащих исходного сырья и упаковочных материалов, а также приняты меры по выбору и контролю поставщиков и для проверки того, что каждая поставка осуществлена через утвержденную цепь поставок;

ж) (vii) внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации (управление аутсорсингом);

з) (viii) установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества лекарственного средства;

и) (ix) результаты мониторинга лекарственного средства и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;

к) (x) проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;

л) (xi) осуществляется постоянное улучшение посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;

м) (xii) принимаются меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения с учетом уведомления и согласования с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, если это требуется;

н) (xiii) проводится оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции;

о) (xiv) во время расследования отклонений, в том числе предположений о наличии дефекта продукции и других проблем применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий. Причины могут быть определены с использованием принципов управления рисками для качества. В случае если истинная причина несоответствия не может быть определена должна быть установлена наиболее вероятная причина. В случае если в качестве причины подозревается или установлена человеческая ошибка, наличие такой причины должно быть доказано, чтобы гарантировать отсутствие существующих процессных, процедурных или системных ошибок или проблем. По результатам расследования определяются и предпринимаются

соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна проверяться и оцениваться производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества;

п) (xv) ввод лекарственных средств в гражданский оборот до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящих Правил;

р) (xvi) предпринятые меры обеспечивают качество лекарственных средств в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;

с) (xvii) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

10. (1.5) Руководство несет ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества, необходимых ресурсов, а также за то, что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения каждого работника и выполняются во всех подразделениях производителя. Руководство активно участвует в фармацевтической системе качества, что гарантирует поддержку и заинтересованность персонала на всех уровнях и во всех подразделениях производителя в функционировании фармацевтической системы качества.

11. (1.6) Необходимо проводить периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением в этот процесс руководства для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

12. (1.7) Фармацевтическая система качества должна быть документально оформлена. Производитель должен утвердить руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

Организация производства и контроля качества лекарственных средств

13. (1.8) Организация производства и контроля качества лекарственных средств является частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее предназначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

14. Основные требования настоящих Правил:

а) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться их способность обеспечивать постоянное

производство лекарственных средств требуемого качества в соответствии со спецификациями;

б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

в) (iii) должны быть обеспечены необходимые условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие:

надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;

соответствующих помещений и площадей;

соответствующих оборудования и обслуживания;

соответствующих исходного сырья и упаковочных материалов;

утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;

соответствующих условий хранения и транспортировки;

г) (iv) инструкции и процедуры должны быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;

д) (v) персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;

е) (vi) в процессе производства должны составляться записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуемых установленными методиками и инструкциями, а также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;

ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;

з) (viii) досье на серию, включая документацию по реализации, должно позволять отслеживать полную историю производства серии, составляться в понятной форме и храниться в доступной форме;

и) (ix) при реализации лекарственных средств необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения*;

к) (x) должна быть организована система отзыва любой серии лекарственных средств из обращения;

л) (xi) должны рассматриваться претензии в отношении качества реализованных лекарственных средств, расследоваться причины дефектов и приниматься соответствующие меры как в отношении лекарственных средств ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев.

---

* Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 декабря 2010 г. № 1222н «Об утверждении Правил оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 04 февраля 2011 г., регистрационный № 19698).

Контроль качества

15. (1.9) Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск. Цель контроля качества заключается в недопущении к использованию или реализации материалов или продукции, не удовлетворяющих установленным требованиям.

16. Основные требования к контролю качества:

а) (i) наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;

б) (ii) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;

в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;

г) (iv) составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;

д) (v) готовая продукция должна содержать фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также иметь требуемую чистоту, надлежащую упаковку и правильную маркировку;

е) (vi) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

ж) (vii) ни одна серия продукции не может быть введена в гражданский оборот до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие установленным требованиям согласно Приложению № 16 к настоящим Правилам;

з) (viii) сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем в соответствии с Приложением № 18 к настоящим Правилам. Образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.

Обзор качества продукции

17. (1.10) Производитель должен регулярно проводить обзоры качества всех произведенных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов, изготовляемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные сырье, так и на готовую продукцию, для выявления тенденции и установления возможности улучшения продукции и процесса. Такие обзоры должны быть оформлены документально и проводиться, как правило, ежегодно с учетом предыдущих обзоров.

18. Обзоры качества должны включать, по крайней мере, следующее:

а) (i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;

б) (ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

в) (iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

г) (iv) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;

д) (v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

е) (vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;

ж) (vii) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;

з) (viii) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;

и) (ix) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;

к) (x) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;

л) (xi) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;

м) (xii) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237-255 настоящих Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

19. (1.11) В рамках фармацевтической системы качества производитель и юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное

удостоверение (если они являются разными организациями), должны оценивать результаты обзора качества продукции и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации. Должны быть разработаны процедуры управления и анализа таких действий; эффективность этих процедур должна быть проверена при проведении самоинспекций.

20. Обзоры качества можно группировать по видам продукции (например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные препараты), если это научно обосновано.

21. Если юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является производителем, между указанным лицом и производителем должно быть заключено соглашение, определяющее соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.

Управление рисками для качества

22. (1.12) Управление рисками для качества является систематизированным процессом оценки рисков для качества лекарственного средства, их контроля, передачи информации, а также обзора в отношении указанных рисков. Этот процесс может проводиться как перспективно, так и ретроспективно.

23. (1.13) Принципы управления рисками для качества:

а) (i) оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и, в конечном счете, направлена на защиту пациента;

б) (ii) уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню риска.

ПЕРСОНАЛ (ГЛАВА 2)

Принцип

24. Организация и функционирование надлежащей системы обеспечения качества и надлежащего производства лекарственных препаратов зависят от человеческого фактора. По этой причине производитель для решения всех задач, за которые он отвечает, имеет достаточное количество квалифицированного персонала. Каждый работник знает и понимает свои должностные обязанности, которые необходимо документально оформить. Весь персонал знает положения настоящих Правил, относящиеся к его деятельности, а также проходит первичное и последующее непрерывное обучение, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Общие требования

25. (2.1) Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимую квалификацию и опыт работы. Круг должностных обязанностей каждого работника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.

26. (2.2) Производитель должен иметь четкую организационную структуру. Должностные обязанности работников, занимающих ответственные должности, должны быть изложены в должностных инструкциях. Указанные работники должны обладать полномочиями, необходимыми для выполнения возложенных на них функций. Их должностные обязанности могут быть переданы другим назначенным замещающим работникам, обладающим достаточным уровнем квалификации. При определении должностных обязанностей персонала производитель не должен допускать случаев необоснованного дублирования обязанностей и функций работников, а также случаев, когда какие-либо обязанности, связанные с выполнением требований настоящих Правил, оказываются не закрепленными ни за одним из работников.

Ответственный персонал

27. (2.3) К ответственному персоналу относятся руководитель производства и руководитель подразделения контроля качества, а также уполномоченное(ые) лицо(а), если полномочия уполномоченного(ых) лица(лиц) не возложены на руководителя производства и (или) руководителя подразделения контроля качества. Ответственный персонал должен работать, как правило, на условиях полного рабочего времени. Руководители производства и подразделения контроля качества должны быть независимы друг от друга. Для производителей, являющихся крупными организациями, часть обязанностей, предусмотренных пунктами 30-32 настоящих Правил, допускается передавать другим работникам.

28. (2.4) Обязанности уполномоченного лица:

а) (a) уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, произведенная в Российской Федерации, произведена и испытана в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями регистрационного досье;

б) (b) в отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации;

в) (c) уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что процесс производства осуществлен в соответствии с настоящими Правилами, а также удостоверить перед выдачей каждого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и (или) испытана в соответствии с требованиями регистрационного досье.

29. Квалификация уполномоченного лица должна соответствовать требованиям, установленным законодательством Российской Федерации. Уполномоченное лицо должно состоять в штате производителя. Его обязанности могут быть переданы только другому уполномоченному(ым) лицу(ам).

30. (2.5) Основные обязанности руководителя производства:

а) (i) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;

б) (ii) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;

в) (iii) обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;

г) (iv) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

д) (v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

е) (vi) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

31. (2.6) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества:

а) (i) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

б) (ii) оценивать досье на серию;

в) (iii) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

г) (iv) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;

д) (v) утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237-255 настоящих Правил (испытания по контракту);

е) (vi) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

ж) (vii) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

з) (viii) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

32. (2.7) Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, следующее:

утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;

мониторинг и контроль производственной среды;

контроль производственной гигиены;

валидацию процессов;

обучение персонала;

утверждение и мониторинг поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;

утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237-255 настоящих Правил (контрактный производитель);

определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;

хранение записей;

мониторинг соответствия требованиям настоящих Правил;

проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции.

Обучение

33. (2.8) Производитель должен обеспечить обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку), а также другого персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.

34. (2.9) Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения настоящих Правил, вновь принятые на работу работники должны пройти первичное обучение в соответствии с закрепленными за ними обязанностями. Производитель должен также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить документацию о проведении обучения.

35. (2.10) Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с высоко активными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должен пройти специальное обучение.

36. (2.11) Посетители или не прошедшие обучение работники не должны допускаться в производственные зоны и зоны контроля качества. При необходимости посещения данных зон указанные лица должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по правилам личной гигиены и использованию защитной одежды. За этими лицами должно осуществляться тщательное наблюдение.

37. (2.12) При обучении должны подробно разъясняться и обсуждаться как принципы обеспечения качества, так и все меры, улучшающие их понимание и осуществление.

Гигиена персонала

38. (2.13) Производитель должен разработать и внедрить комплекс мероприятий по производственной гигиене с учетом особенностей конкретного производства. Указанный комплекс мероприятий должен содержать процедуры, касающиеся соблюдения требований к состоянию здоровья, санитарных правил и требований к одежде персонала. Каждый работник, должностные обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и зонах контроля качества, должен понимать и строго соблюдать эти процедуры. Руководящий персонал несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.

39. (2.14) Лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. Производитель обязан утвердить инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции. После первичного медицинского осмотра должны проводиться регулярные последующие медицинские осмотры персонала.

40. (2.15) Производитель должен предпринять меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств.

41. (2.16) Лица, входящие в производственные зоны, должны носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям.

42. (2.17) В производственных зонах и зонах хранения запрещаются прием пищи, питье, жевание или курение, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов. Не допускается любая деятельность, нарушающая установленные гигиенические требования в производственных и других помещениях, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.

43. (2.18) Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

44. (2.19) Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

45. (2.20) Специальные требования к гигиене персонала, занятого на производстве особых групп продукции (например, стерильных лекарственных препаратов), отражены в Приложении № 1 и Приложении № 5 к настоящим Правилам.

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ (ГЛАВА 3)

Принцип

46. Помещения и оборудование необходимо располагать, проектировать, строить, оснащать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их планировочное решение и

конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

Общие требования

47. (3.1) При условии соблюдения всех мер по защите производства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.

48. (3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.

49. (3.3) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.

50. (3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.

51. (3.5) В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода пёрсонала, не работающего в них.

Производственная зона

52. (3.6) Для минимизации риска для здоровья людей вследствие перекрестной контаминации при производстве некоторых лекарственных препаратов, таких как сенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные препараты (например, из живых микроорганизмов), необходимо предусмотреть специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства их обслуживания. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами. В исключительных случаях производство таких лекарственных средств допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.

53. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

54. (3.7) Планировочные решения помещений должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.

55. (3.8) Планировочные решения производственных зон и внутрипроизводственных зон хранения должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле.

56. (3.9) В помещениях, в которых исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны выделять частиц, а также должны легко и эффективно очищаться и, при необходимости, дезинфицироваться.

57. (3.10) Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. При наличии возможности доступ к ним для обслуживания должен быть извне производственных зон.

58. (3.11) Точки подключения к канализационным стокам должны быть соответствующих размеров и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. При наличии возможности следует избегать открытых сливных желобов. Но если существует необходимость их использования, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

59. (3.12) В производственных зонах должна использоваться эффективная система вентиляции, имеющая средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и окружающей среды.

60. (3.13) Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.

61. (3.14) В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания, производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть приняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

62. (3.15) Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

63. (3.16) Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно в местах, где проводится постоянный визуальный контроль.

64. (3.17) Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Складские зоны

65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.

66. (3.19) При проектировании и оснащении складских зон необходимо предусматривать надлежащие условия хранения. Складские зоны должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то необходимо обеспечивать и проверять такие условия, а также осуществлять их мониторинг.

67. (3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.

68. (3.21) Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в раздельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены, а доступ в них разрешен только персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

69. (3.22) Отбор проб исходного сырья и первичных упаковочных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. Отбор проб, осуществляемый в зоне хранения, должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

71. (3.24) Высоко активные вещества и лекарственные средства, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

72. (3.25) Должно быть обеспечено безопасное и надежное хранение печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного средства установленным требованиям.

Зоны контроля качества

73. (3.26) Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных средств и радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

74. (3.27) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.

75. (3.28) Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий, должны быть предусмотрены отдельные комнаты.

76. (3.29) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.

Вспомогательные зоны

77. (3.30) Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

78. (3.31) Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

79. (3.32) Мастерские при наличии возможности должны быть отделены от производственных зон. В случае если хранение запасных частей и инструментов осуществляется в производственной зоне, они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках.

80. (3.33) Виварии должны быть изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки.

Оборудование

81. (3.34) Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.

82. (3.35) Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

83. (3.36) Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку необходимо проводить в соответствии с подробными инструкциями,

утвержденными производителем. Оборудование должно содержаться только в чистом и сухом состоянии.

84. (3.37) Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.

85. (3.38) Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допускать возникновение какого-либо риска ошибок или контаминацию.

86. (3.39) Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять 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.

87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

88. (3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.

89. (3.42) Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

90. (3.43) Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и при необходимости трубопроводы для другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с инструкциями, утвержденными производителем, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, принимаемые в случае их превышения.

91. (3.44) Неисправное оборудование должно быть удалено из производственной зоны и зоны контроля качества или, по крайней мере, четко маркировано как неисправное.

ДОКУМЕНТАЦИЯ (ГЛАВА 4)

Принцип

92. Документация составляет неотъемлемую часть фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции в соответствии с настоящими Правилами. В системе управления качеством производителя четко устанавливаются различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или ином носителе. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и

регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредовано влиять на все аспекты качества лекарственных средств. Система управления качеством содержит достаточно подробные указания для обеспечения надлежащего документального оформления различных процессов и оценки каких-либо наблюдений. Эти указания направлены на общее понимание требований с целью демонстрации их соблюдения.

93. Существуют два основных вида документации: для выполнения требований настоящих Правил, то есть регламентирующая документация, и для регистрации их соблюдения, то есть регистрирующая документация. Производитель обеспечивает надлежащее составление указанной документации в зависимости от ее вида.

94. Производитель осуществляет контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и однозначности документов. Регламентирующие документы должны быть доступны, то есть записаны или зафиксированы иным способом на таких носителях информации, данные с которых могут быть получены в читаемой форме, и не должны содержать ошибок.

Виды документов

95. Основное досье производственной площадки представляет собой документ, в котором описана организация производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящих Правил.

96. Досье на серию представляет собой документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов:

спецификации – документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества лекарственных средств;

промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний – документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости;

процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами (далее – СОП)) – документы, содержащие указания по выполнению определенных операций;

протоколы (планы) – документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации);

договоры – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:

записи – документы, фиксирующие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований. В отношении серии записи должны содержать историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае если записи ведутся в электронной форме, пользователи программного обеспечения, на которых возложена ответственность за ведение таких записей, должны определять, какие данные необходимо использовать в качестве исходных. В качестве исходных должны быть отражены, по крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству;

документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки, и иные аналогичные документы) – документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. В случае если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (ПАТ), то оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях);

отчеты – документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации.

Подготовка и контроль документации

99. (4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть – на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения

целостности записей в течение срока хранения.

100. (4.2) Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Документы должны соответствовать требованиям регистрационного досье, а также документам, подаваемым для получения лицензии на производство лекарственных средств. Воспроизведение оригинальных документов с целью получения учетных копий не должно приводить к возникновению каких-либо ошибок при копировании.

101. (4.3) Регламентирующие документы утверждаются и подписываются лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным. Документы должны иметь уникальную идентификацию. Необходимо устанавливать срок действия документов.

102. (4.4) Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию.

103. (4.5) Документы должны регулярно пересматриваться и актуализироваться, необходимо исключить использование устаревших версий.

104. (4.6) Документы не рекомендуется оформлять в рукописном виде. Если в документе предусмотрено рукописное внесение данных, то для этого должно быть достаточно места.

Правила надлежащего документального оформления

105. (4.7) Внесение рукописных данных должно выполняться четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.

106. (4.8) Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств.

107. (4.9) Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется. Изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения.

Хранение документов

108. (4.10) Необходимо четко определить, какие записи относятся к конкретному виду производственной деятельности и где они находятся. Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают целостность записей на протяжении всего срока их хранения. При необходимости эти меры должны быть валидированы.

109. (4.11) Особые требования выдвигаются к документации на серию, которую следует хранить в течение одного года после окончания срока годности этой серии или не менее пяти лет после оценки соответствия серии

уполномоченным лицом (в зависимости от того, какой срок дольше). Для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, документацию на серию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований, в которых использовали эту серию.

110. (4.12) Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допускается уничтожать определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации на серию, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить, по крайней мере, такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

Спецификации

111. (4.13) Производитель должен иметь соответствующим образом утвержденные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения.

Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

112. (4.14) Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) следующее:

а) (a) описание исходного сырья или упаковочных материалов, включающее:

наименование и внутренний код (при необходимости);

ссылку на фармакопейную статью, но рмативную документацию ил и нормативный документ;

наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного сырья или упаковочных материалов;

образец печатных материалов;

б) (b) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;

в) (c) качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений;

г) (d) условия хранения и меры предосторожности;

д) (e) срок годности.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

113. (4.15) Спецификации на промежуточную и нерасфасованную 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, соответственно либо на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

Спецификации на готовую продукцию

114. (4.16) Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:

а) (a) наименование лекарственного средства и код (при необходимости);

б) (b) состав лекарственного средства или ссылку на соответствующую фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;

в) (c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;

г) (d) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;

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

е) (f) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо);

ж) (g) срок годности.

Промышленный регламент и технологические инструкции

115. На каждое производимое лекарственное средство и каждый объем серии необходимо иметь промышленный регламент, утвержденный руководителем производителя лекарственных средств, и технологические инструкции.

116. (4.17) Промышленный регламент включает в себя перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств. Общие требования к структуре и иные требования к содержанию промышленных регламентов установлены соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

117. (4.18) Технологические инструкции включают в себя:

а) (a) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;

б) (b) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);

в) (c) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;

г) (d) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процесса (время, температура);

д) (e) инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров;

е) (f) требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;

ж) (g) специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке

118. (4.19) Для каждого лекарственного средства, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке, включающие следующие сведения или ссылки на них:

а) (a) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готовой продукции;

б) (b) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);

в) (c) количество лекарственного средства в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;

г) (d) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количество, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

д) (e) где применимо, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;

е) (f) указания по проверке очистки используемого оборудования и рабочего места от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для проведения запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также чистоты и готовности данного оборудования к использованию;

ж) (g) меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;

з) (h) описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование;

и) (i) о писание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

Досье на серию

119. Досье на серию содержит записи по производству серии, записи по упаковке серии и другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с настоящими Правилами, а также документы для реализации серии.

Записи по производству серии

120. (4.20) На каждую произведенную серию должны сохраняться записи по производству серии, которые основываются на промышленных регламентах и технологических инструкциях и содержат следующую информацию:

а) (a) наименование и номер серии продукции;

б) (b) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;

в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

г) (d) номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходного сырья каждого вида (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

д) (e) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;

е) (f) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

ж) (g) выход продукции на различных стадиях производства;

з) (h) описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;

и) (i) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.

121. Записи по производству серии продукции оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции.

122. В случае если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, то автоматически создаваемые отчеты могут ограничиваться общим заключением о соответствии и отчетами об отклонениях и (или) отступлениях от спецификации.

Записи по упаковке серии

123. (4.21) На каждую произведенную серию или часть серии должны сохраняться записи по упаковке серии. Они должны основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.

124. Записи по упаковке серии должны включать в себя следующие данные:

а) (a) наименование и номер серии лекарственного средства;

б) (b) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;

в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

г) (d) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;

д) (e) сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;

е) (f) образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;

ж) (g) описание отклонений от инструкций по упаковке, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;

з) (h) количество и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления материального баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;

и) (i) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

Процедуры и записи

Приемка

125. (4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.

126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:

а) (a) наименование материала в накладной и на таре;

б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);

в) (c) дату приемки;

г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;

д) (e) номер серии производителя;

е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;

ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;

з) (h) любые существенные замечания.

127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.

Отбор проб

128. (4.25) Производитель должен утвердить процедуры по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества.

Проведение испытаний

129. (4.26) Производитель должен утвердить методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.

Иные действия

130. (4.27) Производитель должен утвердить процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.

131. (4.28) Производитель должен вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.

132. (4.29) Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;

монтажа и калибровки оборудования;

переноса технологий;

технического обслуживания, очистки и дезинфекции;

персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переодевание и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;

мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;

претензий;

отзывов продукции;

возвратов продукции;

контроля изменений;

расследования отклонений и несоответствий;

внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям настоящих Правил;

обобщения записей (например, обзора качества продукции) при необходимости;

оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее – оценка поставщика).

133. (4.30) Производитель должен утвердить однозначные инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.

134. (4.31) Производитель должен вести регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах должны регистрироваться в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.

(4.32) Производитель должен вести учет документов в рамках системы управления качеством.

ПРОИЗВОДСТВО (ГЛАВА 5)

Принцип

135. Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам, отвечают настоящим Правилам для получения продукции требуемого качества и соответствуют лицензии на производство лекарственных средств и регистрационному досье.

Общие требования

136. (5.1) Производственный процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.

137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным производителем, и оформляться документально.

138. (5.3) Все поступающие исходное сырье и упаковочные материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тарные места должны быть очищены (при необходимости) и маркированы с указанием требуемой информации.

139. (5.4) Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья и упаковочных материалов, должны быть расследованы, оформлены

документально, а информация о них должна быть доложена в подразделение контроля качества.

140. (5.5) Поступающие исходное сырье и упаковочные 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 исходного сырья или разрешения на выпуск готовой продукции.

141. (5.6) Приемка закупаемой промежуточной и нерасфасованной продукции проводится в соответствии с правилами, действующими для исходного сырья.

142. (5.7) Все исходное сырье, упаковочные материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, установленных производителем, в определенном порядке, обеспечивающем разделение по сериям и установленную очередность использования складских запасов.

143. (5.8) Производитель должен проводить проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии отклонений, превышающих допустимые предельные значения.

144. (5.9) Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

145. (5.10) Продукция, исходное сырье и упаковочные материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации на всех стадиях производства.

146. (5.11) При работе с сухими материалами и продукцией необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высоко активными и сенсибилизирующими веществами.

147. (5.12) В течение всего времени процесса производства все используемые исходное сырье, упаковочные материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием производимой продукции или обрабатываемого исходного сырья и упаковочных материалов, а также дозировки (где применимо) и номера серии производимой продукции. Такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса (где применимо).

148. (5.13) Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, установленной производителем формы. Рекомендуется в дополнение к информации на этикетках для указания статуса использовать цветовую маркировку.

149. (5.14) Производитель должен контролировать правильность соединения трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортировки продукции из одной зоны в другую.

150. (5.15) Не допускаются любые отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение, то оно должно быть письменно санкционировано лицом, имеющим соответствующие полномочия, с привлечением при необходимости подразделения контроля качества.

151. (5.16) В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.

152. (5.17) В помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается производство продукции, не являющейся лекарственными средствами.

Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

153. (5.18) Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или продукцией. Риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки исходного сырья и продукции, вследствие наличия остатков на оборудовании и на одежде персонала. Степень риска зависит от типа контаминанта и контаминируемой продукции. К наиболее опасным контаминантам относятся вещества с высокой сенсибилизирующей активностью, биологические лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитотоксические лекарственные препараты и другие высоко активные вещества. Наиболее опасной является контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, а также лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.

154. (5.19) Для предотвращения перекрестной контаминации должны быть предусмотрены соответствующие технические и (или) организационные меры, в том числе:

а) (a) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические лекарственные препараты) или производство по принципу производственных циклов (кампаний с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

б) (b) обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

в) (c) сведе ние к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

г) (d) хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

д) (e) применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

е) (f) использование «закрытых систем» производства;

ж) (g) контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

155. (5.20) Производитель должен периодически проверять проведение мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность в соответствии с утвержденными процедурами.

Валидация

156. (5.21) Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с настоящими Правилами. Они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.

157. (5.22) При введении нового промышленного регламента или нового метода производства необходимо доказать их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что данный процесс производства при использовании предусмотренных исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

158. (5.23) Существенные изменения процесса производства, включая любое изменение оборудования или исходного сырья и упаковочных материалов, которые могут повлиять на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

159. (5.24) Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов.

Исходное сырье

160. (5.25) Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

161. (5.26) Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии возможности непосредственно у производителей исходного сырья, которые будут являться поставщиками исходного сырья. Рекомендуется, чтобы спецификации, установленные производителем лекарственных средств на исходное сырье, были согласованы с поставщиками. Все аспекты производства и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, процедурам отбраковки, а также рассмотрению претензий должны быть согласованы между производителем

лекарственных средств и поставщиком.

162. (5.27) В каждой поставке должны проверяться целостность упаковки и пломб, соответствие указанных в накладной сведений этикеткам поставщика.

163. (5.28) Если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование.

164. (5.29) Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (пункт 148 настоящих Правил). Этикетки должны содержать в том числе следующую информацию:

наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;

номер серии производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;

где применимо, статус содержимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», «забраковано»);

срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке не обязательно.

165. (5.30) Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного сырья. Контейнеры, из которых были отобраны пробы, должны быть промаркированы (пункт 216 настоящих Правил).

166. (5.31) Производитель должен использовать только то исходное сырье, которое разрешено подразделением контроля качества и имеет не истекший срок годности.

167. (5.32) Исходное сырье должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой, чтобы гарантировать, что нужное исходное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

168. (5.33) Должна проводиться независимая проверка каждого выданного исходного сырья, а также его массы или объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально.

169. (5.34) Исходное сырье, выданное для каждой серии, должно храниться вместе и четко маркироваться.

Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

170. (5.35) Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование очищены и освобождены от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не имеющих отношения к запланированной операции.

171. (5.36) Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в надлежащих условиях.

172. (5.37) Критические процессы должны пройти валидацию (пункты 156-159 настоящих Правил).

173. (5.38) Должны быть проведены и документально оформлены все необходимые мероприятия по контролю в процессе производства и контролю производственной среды.

174. (5.39) Любое существенное отклонение от ожидаемого выхода продукции должно быть оформлено документально и расследовано.

Упаковочные материалы

175. (5.40) Закупке и контролю первичных и печатных упаковочных материалов, а также обращению с ними необходимо уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

176. (5.41) Особое внимание необходимо уделять печатным материалам. Они должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы должны храниться и транспортироваться раздельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой.

177. (5.42) Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен идентификационный номер или идентификационный знак.

178. (5.43) Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с документальным оформлением.

Операции по упаковке

179. (5.44) При составлении планов операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

180. (5.45) Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее лекарственные средства, упаковочные материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. Очистка линии должна проводиться согласно утвержденной процедуре.

181. (5.46) Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждом упаковочном месте или линии.

182. (5.47) При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки должно быть проверено их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

183. (5.48) Материалы первичной упаковки перед началом операции наполнения должны быть чистыми. Необходимо обеспечить предотвращение и устранение любой контаминации, такой как осколки стекла и металлические частицы.

184. (5.49) Рекомендуется осуществлять маркировку как можно быстрее после фасовки и укупорки. Должны быть приняты необходимые меры, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочной маркировки.

185. (5.50) Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемых либо как отдельная технологическая операция, либо в процессе упаковки, необходимо тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание должно быть уделено ручной маркировке, которую необходимо регулярно перепроверять.

186. (5.51) Особые меры предосторожности должны соблюдаться при использовании разрезанных этикеток и нанесении маркировки вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала рекомендуется использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток.

187. (5.52) Производитель должен проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

188. (5.53) Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой и устойчивой к выцветанию или стиранию.

189. (5.54) При контроле процесса упаковки продукции на линии должно проверяться, в частности, следующее:

а) (a) общий внешний вид упаковок;

б) (b) комплектность упаковок;

в) (c) использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;

г) (d) правильность нанесения любой маркировки;

д) (e) правильность работы контрольных устройств на линии.

190. Образцы, взятые с упаковочной линии, не следует возвращать повторно на линию.

191. (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 протокола, который необходимо хранить в установленном порядке.

192. (5.56) При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления материального баланса, между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, необходимо провести расследование и установить причину этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

193. (5.57) После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим документальным оформлением. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производят в соответствии с утвержденной процедурой.

Готовая продукция

194. (5.58) До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.

195. (5.59) До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации в порядке, установленном пунктами 202-236 настоящих Правил.

196. (5.60) После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна храниться как пригодная для реализации в условиях, установленных производителем.

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

197. (5.61) Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться раздельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть оформлены документально и санкционированы лицами, имеющими соответствующие полномочия.

198. (5.62) Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработка должна осуществляться в соответствии с утвержденным промышленным регламентом после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

199. (5.63) Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на определенной стадии производства, предусмотренной промышленным регламентом, должно быть санкционировано заранее с учетом оценки возникающих рисков, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по повторному использованию должна быть оформлена документально.

200. (5.64) Необходимость дополнительного контроля любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция, определяет подразделение контроля качества.

201. (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 подразделением контроля качества в соответствии с утвержденной процедурой. 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.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (ГЛАВА 6)

Принцип

202. Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен сопровождать принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основополагающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений (пункты 5-23 настоящих Правил).

Общие требования

203. (6.1) В структуре каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений. Руководитель этого подразделения должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы, в его подчинении должны находиться одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение должно быть обеспечено достаточными ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

204. (6.2) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в пунктах 24-45 настоящих Правил. На подразделение

контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами и при необходимости оформляться документально.

205. (6.3) При оценке качества готовой продукции должны рассматриваться все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.

206. (6.4) Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.

Правила надлежащего лабораторного контроля качества

207. (6.5) Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, установленным пунктами 46-91 настоящих Правил.

208. (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 пунктах 237-255 настоящих Правил, и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Документация

209. (6.7) Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в пунктах 92-134 настоящих Правил. Важная часть этой документации относится к контролю качества.

210. В подразделении контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

спецификации;

процедуры отбора проб;

методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы);

аналитические отчеты и (или) документы, подтверждающие качество;

результаты мониторинга производственной среды, где требуется;

протоколы валидации методик испытаний, где применимо;

процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

211. (6.8) Любая документация по контролю качества, относящаяся к записям по производству серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке (подпункт «в» пункта 28 настоящих Правил).

212. (6.9) Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции, параметров производственной среды) рекомендуется хранить записи в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.

213. (6.10) В дополнение к информации, являющейся частью досье на серию, должны сохраняться и быть легкодоступными другие исходные данные, такие как лабораторные журналы и (или) записи.

Отбор проб

214. (6.11) Производитель должен осуществлять отбор проб в соответствии с утвержденными процедурами, которые определяют:

способ отбора пробы;

используемое оборудование;

количество образца, которое должно быть отобрано;

процедуры по разделению отобранного образца на части (при необходимости);

тип и состояние тары, используемой для отбора пробы;

идентификацию тары с отобранными пробами и тары, из которой были отобраны пробы;

любые особые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;

условия хранения;

процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

215. (6.12) Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции. Могут быть также отобраны дополнительные образцы для мониторинга наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

216. (6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.

217. (6.14) Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в Приложении № 18 к настоящим Правилам.

Проведение испытаний

218. (6.15) Методики контроля качества должны быть валидированы. Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.

219. (6.16) Полученные результаты испытаний должны быть документально оформлены и проверены для гарантии их соответствия друг другу. Все расчеты должны тщательно проверяться.

220. (6.17) Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных:

а) (a) наименование исходного сырья, упаковочных материалов или продукции и при необходимости лекарственной формы;

б) (b) номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;

в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;

г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;

д) (e) даты проведения испытаний;

е) (f) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание;

ж) (g) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;

з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.

221. (6.18) Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а их результаты должны быть оформлены документально.

222. (6.19) Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций.

223. (6.20) Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

224. (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 его использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на идентичность и (или) другого испытания.

225. (6.22) Животные, используемые для контроля компонентов, исходного сырья или продукции, должны при необходимости помещаться в

карантин перед началом работы с ними. Уход за животными и их контроль должны быть организованы таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для использования по назначению. Животные должны быть маркированы, а данные о предшествующей работе с ними должны быть оформлены документально.

Программа последующего изучения стабильности

226. (6.23) После выпуска в обращение необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного препарата в соответствии с программой, которая позволит выявить какие-либо проблемы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке (например, изменения содержания примесей или профиля растворения).

227. (6.24) Целью программы последующего изучения стабильности является мониторинг лекарственного препарата в течение всего срока годности и определение того, что он соответствует своей спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке.

228. (6.25) Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным препаратам в потребительской упаковке, но необходимо также включить в программу последующего изучения стабильности нерасфасованную продукцию. В частности, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и (или) передачи с производственного участка на участок упаковки, необходимо изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Указанное требование применяется также к промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности лекарственного препарата, который готовится непосредственно перед применением, проводят при разработке лекарственного препарата. Включение таких лекарственных препаратов в программу последующего изучения стабильности не требуется. Однако, если применимо, может проводиться последующее изучение стабильности такого препарата.

229. (6.26) Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями, установленными пунктами 92-134 настоящих Правил, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно быть квалифицировано и должно обслуживаться в соответствии с требованиями, установленными пунктами 46-91 настоящих Правил и Приложением № 15 к настоящим Правилам.

230. (6.27) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать, в частности, следующие данные:

номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;

данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;

критерии приемлемости;

ссылки на методы испытаний;

описание вида упаковки;

периодичность испытаний (точки контроля во времени);

описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);

другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата.

231. (6.28) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документального оформления в отчете (в том числе отличия в периодичности испытаний).

232. (6.29) Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения. В программу последующего изучения ежегодно должна включаться, как минимум, одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии данного лекарственного препарата, если иное не будет обосновано производителем. Для лекарственных препаратов, последующее изучение стабильности которых требует использования животных и не существует альтернативных валидированных методик, периодичность контроля может быть установлена на основании оценки рисков. Могут использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована.

233. (6.30) В некоторых случаях в последующее изучение стабильности должны включаться дополнительные серии. В частности, последующее изучение стабильности необходимо проводить после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

234. (6.31) Результаты последующего изучения стабильности должны быть доступны ответственному персоналу и особенно уполномоченному(ым) лицу (лицам). Если последующее изучение стабильности осуществляется не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено соответствующее соглашение. Результаты последующего изучения стабильности должны находиться на месте производства для представления уполномоченному федеральному органу исполнительной власти.

235. (6.32) Производитель должен анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти. В соответствии с требованиями, установленными пунктами 256-272 настоящих Правил, а также при консультации с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

236. (6.33) Заключения по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться документально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, ПЕРЕДАВАЕМАЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ДРУГОЙ ОРГАНИЗАЦИИ (АУТСОРСИНГ) (ГЛАВА 7)

Принцип

237. Любая деятельность, на которую распространяются настоящие Правила и которая передана другой (сторонней) организации (передана на аутсорсинг), надлежащим образом определяется, согласовывается и контролируется во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Договор между заказчиком и исполнителем заключается с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон и предусматривает порядок действий и ответственность уполномоченного лица за выдачу разрешения на выпуск каждой серии продукции.

238. Требования, установленные пунктами 237-255 настоящих Правил, не отменяют соответствующих обязанностей производителей по формированию регистрационного досье и необходимости наличия лицензии на производство лекарственных средств. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая определена иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Общие требования и рекомендации

239. (7.1) В договор, по которому осуществляется передача деятельности на аутсорсинг, рекомендуется включать указания на продукцию, работы или услуги, осуществление которых передается на аутсорсинг, а также все связанные с такой деятельностью технические и иные соглашения к договору.

240. (7.2) Договор, по которому осуществляется передача деятельности на аутсорсинг, а также все предложенные изменения технических или иных соглашений должны соответствовать законодательству Российской Федерации и регистрационному досье на соответствующую продукцию.

241. (7.3) Если юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель не являются одной организацией, то между ними должны быть заключены соответствующие соглашения с учетом положений, установленных пунктами 237-255 настоящих Правил.

Заказчик

242. (7.4) Фармацевтическая система качества заказчика должна включать в себя контроль и проверку любой деятельности, переданной на аутсорсинг. Заказчик гарантирует проведение контроля деятельности, переданной на аутсорсинг. Этот контроль должен включать принципы управления рисками для качества и учитывать нижеприведенные положения.

243. (7.5) До передачи деятельности на аутсорсинг заказчик должен убедиться в правоспособности исполнителя (в том числе в наличии у него необходимой в соответствии с законодательством Российской Федерации лицензии), в его компетентности и наличии у него возможности выполнить обязательства по договору надлежащим образом в соответствии с требованиями настоящих Правил. Рекомендуется также включать в договор положения, обеспечивающие выполнение требований настоящих Правил.

244. (7.6) Заказчик должен предоставить исполнителю всю информацию и сведения, необходимые для надлежащего исполнения предусмотренных договором обязательств в соответствии с законодательством Российской Федерации и регистрационным досье. Заказчик должен гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех факторах, связанных с продукцией или деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, которые могут представлять опасность для его помещений, оборудования, персонала, исходного сырья или другой продукции.

245. (7.7) Заказчик должен контролировать и проверять действия исполнителя, а также внедрение исполнителем любого необходимого улучшения.

246. (7.8) Заказчик является ответственным за проверку и оценку записей и результатов, связанных с деятельностью, переданной на аутсорсинг. Заказчик должен убедиться самостоятельно или на основании подтверждения уполномоченного лица исполнителя, что вся продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, были произведены в соответствии с настоящими Правилами и регистрационным досье.

Исполнитель

247. (7.9) Исполнитель должен иметь необходимые знания, опыт и компетентный персонал, а также располагать соответствующими помещениями, оборудованием для надлежащего исполнения обязательств по договору.

248. (7.10) Исполнитель должен удостовериться, что вся предоставленная ему продукция, исходное сырье, упаковочные материалы и сведения пригодны для использования по назначению.

249. (7.11) Исполнитель не должен передавать третьей стороне работы или услуги, порученные ему по договору, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной должна быть обеспечена гарантия того, что информация, включая сведения об оценке соответствия третьей стороны, предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

250. (7.12) Исполнитель не должен производить несанкционированные изменения, выходящие за рамки договора, поскольку это может неблагоприятно повлиять на качество работ, проводимых для заказчика.

251. (7.13) Исполнитель должен понимать, что работы, передаваемые на аутсорсинг, включая проведение анализа по договору, проверяются уполномоченными федеральными органами исполнительной власти.

Договор

252. (7.14) Между заказчиком и исполнителем должен быть заключен договор, в котором рекомендуется определить их взаимные обязательства и процедуры передачи информации, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг. Технические аспекты договора должны составляться лицами, имеющими соответствующие знания, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, и настоящими Правилами. Согласованные сторонами условия договора и все связанные с договором технические и иные соглашения, должны соответствовать законодательству Российской Федерации и регистрационному досье.

253. (7.15) В договоре рекомендуется указывать, какая из сторон отвечает за каждый этап деятельности, передаваемой на аутсорсинг (например, управление знаниями, перенос технологии, обеспечение цепи поставок, заключение договора с третьей стороной, закупку исходного сырья, материалов и их качество, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование исходного сырья и упаковочных материалов, проведение производства и контроля качества (включая контроль в процессе производства, отбор образцов и их анализ).

254. (7.16) Все записи, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, например, записи производства, анализа и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы должны храниться у заказчика, или заказчик должен иметь к ним доступ. Любые записи, относящиеся к оценке качества продукции, в случае предъявления претензий, предполагаемого несоответствия требованиям или при расследовании в случае предположения о фальсификации продукции должны быть доступны заказчику и точно определены в его соответствующих процедурах.

255. (7.17) В договоре рекомендуется предусматривать право заказчика на аудит передаваемой на аутсорсинг деятельности, которая выполняется исполнителем или взаимно согласованной третьей стороной.

ПРЕТЕНЗИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ (ГЛАВА 8)

Принцип

256. Все претензии и информация, касающиеся потенциально недоброкачественных лекарственных средств, тщательно расследуются в соответствии с утвержденными процедурами. Производитель имеет систему быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с выявленными или предполагаемыми нарушениями качества.

Претензии

257. (8.1) Производитель должен назначить работника, ответственного за рассмотрение претензий и принятие решений, имеющего право привлекать необходимый персонал. Если этот работник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть поставлено в известность обо всех фактах предъявления претензий, расследований и отзывов продукции.

258. (8.2) Действия по рассмотрению претензий на потенциально недоброкачественные лекарственные средства и по принятию решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующих утвержденных процедурах.

259. (8.3) Любая претензия по качеству продукции должна быть зарегистрирована с указанием исходных данных и тщательно расследована. К этой работе, как правило, следует привлекать лицо, ответственное за контроль качества продукции.

260. (8.4) Если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции установленным требованиям, необходимо принять решение о проверке аналогичных серий, а также тех серий, которые могут включать продукты, полученные при переработке недоброкачественной серии.

261. (8.5) Решения и меры, принятые по результатам рассмотрения любой претензии, должны быть зарегистрированы и включены в соответствующее досье на серию.

262. (8.6) Записи рассмотрения претензий должны регулярно анализироваться с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, которые требуют особого внимания и могут привести к отзыву продукции.

263. (8.7) Особое внимание необходимо уделять оценке того, является ли причиной претензии фальсификация продукции.

264. (8.8) В случае если производитель предпринимает действия, являющиеся следствием возможных ошибок в производстве, ухудшения

качества продукции, выявления фальсифицированной продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции, должен быть проинформирован соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Отзыв продукции

265. (8.9) Производитель должен назначить работника, ответственного за своевременный отзыв продукции с рынка, имеющего право привлекать необходимый персонал. Как правило, этот работник должен быть независимым от подразделений реализации и маркетинга. Если этот работник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть осведомлено обо всех фактах отзыва продукции.

266. (8.10) Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован утвержденной процедурой, которую следует регулярно проверять и при необходимости пересматривать.

267. (8.11) Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.

268. (8.12) К омпетентные органы всех стран, куда была направлена продукция, должны быть немедленно информированы о принятии решения об отзыве продукции в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.

269. (8.13) Записи по отгрузке должны быть доступны лицу (лицам), ответственному(ым) за отзыв продукции, и содержать достаточную информацию об организациях оптовой торговли лекарственными средствами и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов и (или) факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая экспортные поставки и поставки образцов лекарственных средств.

270. (8.14) Отозванную продукцию необходимо промаркировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о ее дальнейшем использовании или уничтожении.

271. (8.15) Последовательность действий при отзыве продукции должна быть оформлена документально. Окончательный отчет должен содержать материальный баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции.

272. (8.16) Эффективность мероприятий по отзыву продукции должна регулярно анализироваться.

САМОИНСПЕКЦИЯ (ГЛАВА 9)

Принцип

273. Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения производителем требований настоящих Правил и предложения необходимых корректирующих действий.

274 (9.1) Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации лекарственных средств, мероприятий по работе с претензиями, отзывов продукции, а также деятельности по проведению самоинспекций, должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам фармацевтической системы качества.

275. (9.2) Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенными квалифицированнымми лицами, состоящими в штате производителя. При необходимости может быть проведен независимый аудит производителя экспертами сторонних организаций.

276. (9.3) Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчеты, составленные по результатам самоинспекций, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (где применимо). Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также следует оформлять документально.

IV. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СУБСТАНЦИЯМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В КАЧЕСТВЕ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ (ЧАСТЬ II)

ВВЕДЕНИЕ (1)

277. Юридические лица, на имя которых выданы регистрационные удостоверения, и производители должны использовать в качестве исходного сырья только те фармацевтические субстанции, которые произведены с соблюдением настоящих Правил.

Цель (1.1)

278. Настоящая глава устанавливает требования, касающиеся надлежащего производства фармацевтических субстанций с соответствующей системой управления качеством. Она также предназначена для целей обеспечения качества и чистоты действующих веществ в соответствии с предъявляемыми к ним требованиями.

279. В настоящей главе термин «производство» включает в себя все виды операций с фармацевтическими субстанциями: приемку материалов, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выдачу разрешения на выпуск, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. Требования, установленные настоящей главой, являются обязательными, если Приложениями к настоящим Правилам не установлены иные требования, подлежащие

применению в соответствующих случаях, а также если соблюдение указанных требований не может быть заменено альтернативными действиями, обеспечивающими по крайней мере, эквивалентный уровень качества продукции.

280. Настоящие Правила не устанавливают требования, предъявляемые при регистрации фармацевтических субстанций. Производитель обязан выполнять все требования, установленные при включении фармацевтических субстанций в государственный реестр лекарственных средств.

Область применения (1.2)

281. Настоящая глава устанавливает требования к производству фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, в том числе к производству фармацевтических субстанций, получаемых с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Она применяется ко всем исходным действующим веществам совместно с Приложениями №№ 2-7 к настоящим Правилам, где содержатся дополнительные требования для определенных видов действующих веществ.

282. Пункты 622-644 настоящих Правил содержат требования, которые распространяются только на производство фармацевтических субстанций, используемых для получения лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

283. К производству стерильных фармацевтических субстанций требования настоящей главы применимы только до стадии стерилизации.

284. Настоящая глава не распространяется на процессы стерилизации и производства стерильных фармацевтических субстанций в асептических условиях. Такие процессы должны проводиться в соответствии с принципами настоящих Правил, требованиями, изложенными в Приложении № 1 к настоящим Правилам, а также в иных нормативных правовых актах Российской Федерации.

285. Настоящая глава не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по взятию и испытанию крови определяются соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации, а также на нерасфасованные лекарственные препараты («ангро», «ин балк»). Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования для обеспечения качества при производстве лекарственных средств для ветеринарного применения против эктопаразитов, такие требования должны соблюдаться.

286. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций – это исходное сырье, промежуточные продукты или другие фармацевтические субстанции, которые используют в производстве фармацевтических субстанций и которые как важный структурный фрагмент вводят в структуру фармацевтической субстанции. Исходное сырье для производства

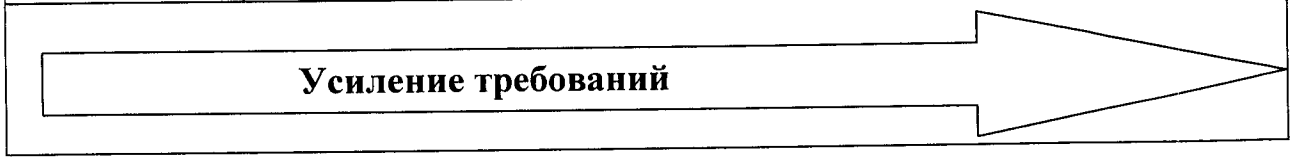
фармацевтических субстанций может приобретаться по договору у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру.

287. Производитель должен определить и документально обосновать стадию, с которой должно начинаться производство фармацевтической субстанции. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс исходного сырья для производства фармацевтических субстанций. Для других процессов (например, для ферментации, экстракции, очистки) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице № 1 приведены требования относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходное сырье для производства фармацевтических субстанций. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства фармацевтических субстанций распространяются требования настоящей главы. Они включают в себя валидацию критических стадий производственного процесса, оказывающих влияние на качество фармацевтических субстанций. В то же время выбор производителем стадии технологического процесса для проведения валидации не обязательно означает, что эта стадия является критической. Требования настоящей главы 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 настоящей главы должна возрастать от ранних стадий производства фармацевтических субстанций к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Обработку физическими методами фармацевтических субстанций, такую как грануляция, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), следует проводить, по крайней мере, в соответствии с требованиями настоящих Правил. Настоящая глава не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как исходное сырье для производства фармацевтических субстанций.

288. В настоящей главе используется термин «фармацевтическая субстанция» (ФС), который следует рассматривать как взаимозаменяемый с термином «активный фармацевтический ингредиент» (АФИ). Термины, употребляемые в настоящей главе, и определения обозначенных ими понятий (которые приведены в пункте 645 настоящих Правил) используются только для целей настоящей главы.

Таблица № 1. Применение главы IV настоящих Правил к производству фармацевтических субстанций

Тип производства	Стадии производства ФС, на которые распространяется глава IV настоящих Правил (выделены серым фоном)				
Химическое производство	Производство исходного сырья для ФС	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Производство промежуточного продукта (ов)	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, жидкостей или тканей	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, получаемые из сырья растительного происхождения	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве ФС	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	–	Дальнейшая экстракция	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	Сбор растений и (или) культивирование и сбор	Резка и (или) измельчение	–	–	Обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация и (или) культивирование клеток	Создание главного и рабочего банков клеток	Поддержание рабочего банка клеток	Культивирование клеток и (или) ферментация	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
«Классическая» ферментация для производства ФС	Создание банка клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка



УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ (2)

Принципы (2.1)

289. (2.10) Ответственность за качество должен нести весь персонал, занятый в производстве.

290. (2.11) Каждый производитель должен разработать, документально оформить и внедрить эффективную систему управления качеством при участии руководящего и производственного персонала.

291. (2.12) Система управления качеством должна охватывать организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения гарантии соответствия ФС всем требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты. Производитель должен определить и документально оформить все виды деятельности, имеющие отношение к качеству.

292. (2.13) У производителя должны быть созданы подразделения, выполняющие функции обеспечения и контроля качества, которые должны быть независимыми от производственного подразделения. Указанные функции могут выполняться либо отдельными подразделениями обеспечения и контроля качества, либо могут быть возложены на одно лицо или группу лиц в зависимости от размеров и структуры организации.

293. (2.14) Необходимо точно определить лиц, уполномоченных выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и ФС.

294. (2.15) Все действия, имеющие отношение к качеству, должны оформляться документально непосредственно при их выполнении.

295. (2.16) Любое отклонение от установленных процедур должно оформляться документально и обосновываться. Необходимо проводить расследование критических отклонений, а также оформлять документально такое расследование и сделанные выводы.

296. (2.17) Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций и материалы не могут быть разрешены к выпуску или использованы до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной подразделением (подразделениями) качества, если у производителя отсутствуют соответствующие системы, разрешающие такое использование (например, выпуск в статусе карантина, как описано в пункте 472 настоящих Правил, либо использование исходного сырья или промежуточной продукции, оценка качества которых еще не завершена).

297. (2.18) Производитель должен разработать процедуры своевременного оповещения руководящего персонала об инспекциях уполномоченного федерального органа исполнительной власти, недостатках в отношении соблюдения требований настоящих Правил, дефектах продукции и о принятии соответствующих мер (например, о рассмотрении претензий в отношении качества, об отзывах продукции, о действиях уполномоченного федерального органа исполнительной власти).

298. (2.19) Для достижения цели управления качеством должна быть внедрена всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая в себя организацию работы по настоящим Правилам, в том числе контроль качества и систему управления рисками для качества.

Система управления рисками для качества (2.2)

299. (2.20) Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества ФС. Этот процесс можно осуществлять как перспективно, так и ретроспективно.

300. (2.21) Система управления рисками для качества должна гарантировать, что:

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

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

Обязанности подразделения (подразделений) качества (2.3)

301. (2.30) Подразделение (подразделения) качества должно (должны) быть вовлечено(ы) в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

302. (2.31) Подразделение (подразделения) качества должно (должны) рассматривать и согласовывать все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

303. (2.32) Основные обязанности независимого(ых) подразделения (подразделений) качества не подлежат передаче другим подразделениям. Эти обязанности должны быть документально оформлены и включать в себя, в частности, следующее:

а) (1) выдачу разрешения на выпуск или отклонение всех ФС, а также выдачу разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля производителя;

б) (2) создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, упаковочных материалов и материалов для маркировки;

в) (3) проверку составленных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск ФС;

г) (4) обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение;

д) (5) согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;

е) (6) согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или ФС;

ж) (7) обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций);

з) (8) одобрение производителей промежуточной продукции и ФС, работающих по договору;

и) (9) утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или ФС;

к) (10) проверку и утверждение протоколов и отчетов по валидации;

л) (11) обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;

м) (12) контроль своевременного выполнения технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования;

н) (13) обеспечение соответствующих испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;

о) (14) обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения ФС и (или) промежуточной продукции в тех случаях, когда это целесообразно;

п) (15) проведение обзоров качества продукции (пункты 307-308 настоящих Правил).

Обязанности по производственной деятельности (2.4)

304. Обязанности по производственной деятельности должны быть документально оформлены и включать в себя, в частности, следующее:

а) (1) разработку, пересмотр, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или ФС в соответствии с утвержденной процедурой;

б) (2) производство ФС и при необходимости промежуточной продукции в соответствии с заранее утвержденными инструкциями;

в) (3) рассмотрение всех записей по производству серии продукции и подтверждение полноты их заполнения и подписания;

г) (4) обеспечение обязательного документирования всех отклонений от процесса производства и проведения их оценки, а также расследования всех критических отклонений и документального оформления полученных выводов;

д) (5) обеспечение чистоты производственных помещений и при необходимости их дезинфекции;

е) (6) обеспечение выполнения необходимых калибровок, а также ведения и хранения записей;

ж) (7) обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведения и хранения записей;

з) (8) обеспечение проверки и согласования протоколов валидации и отчетов;

и) (9) оценку предлагаемых изменений в отношении продукции, процесса или оборудования;

к) (10) обеспечение квалификации новых и при необходимости модернизированных помещений и оборудования.

Внутренние аудиты (самоинспекция) (2.5)

305. (2.50) Для подтверждения соответствия производства ФС требованиям настоящих Правил производитель должен регулярно проводить внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

306. (2.51) Результаты внутреннего аудита и последующие корректирующие действия необходимо документально оформлять и доводить до сведения руководящего персонала производителя. Согласованные корректирующие действия должны осуществляться своевременно и эффективно.

Обзор качества продукции (2.6)

307. (2.60) Для подтверждения постоянства процесса производства необходимо регулярно проводить обзор качества ФС. Такие обзоры качества должны проводиться, как правило, ежегодно с последующим документальным оформлением. Они должны включать в себя, по крайней мере, следующее:

обзор результатов контроля в процессе производства по критическим точкам и испытаний ФС по критическим параметрам;

обзор всех серий, не соответствующих утвержденным спецификациям;

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

обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

обзор результатов программы изучения стабильности;

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

обзор достаточности корректирующих действий.

308. (2.61) Необходимо анализировать результаты указанного обзора и оценивать, следует ли предпринимать корректирующее действие или проводить повторную валидацию. Обоснование необходимости такого корректирующего действия должно быть оформлено документально. Согласованные корректирующие действия должны осуществляться своевременно и эффективно.

ПЕРСОНАЛ (3)

Квалификация персонала (3.1)

309. (3.10) Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, подготовку и (или) опыт работы для осуществления производства промежуточной продукции и

ФС, а также надзора за их производством.

310. (3.11) Обязанности всего персонала, занятого в производстве промежуточной продукции и ФС, должны быть точно определены и изложены в письменной форме.

311. (3.12) Производитель должен регулярно проводить обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми работником, а также с требованиями настоящих Правил, имеющими отношение к функциональным обязанностям работника. Необходимо вести записи по обучению и проводить периодическую оценку обучения.

Гигиена персонала (3.2)

312. (3.20) Персонал должен соблюдать санитарные правила.

313. (3.21). Персонал должен носить чистую, соответствующую его производственной деятельности одежду, которую при необходимости следует менять. Для защиты промежуточной продукции и ФС от контаминации при необходимости должна использоваться дополнительная защитная одежда, закрывающую голову, лицо, руки и кисти рук.

314. (3.22) Персонал должен избегать непосредственного контакта с промежуточной продукцией или ФС.

315. (3.23) Курение, прием пищи, питье, жевание и хранение пищевых продуктов допускаются только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон.

316. (3.24) При наличии у работников инфекционных заболеваний или открытых повреждений на незащищенных участках поверхности тела такие работники должны быть отстранены от участия в работе, поскольку при этом качество ФС подвергается риску. Любого работника с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями кожи (по результатам медицинского обследования или наблюдения) необходимо отстранить от работ, при выполнении которых состояние его здоровья может оказать неблагоприятное воздействие на качество ФС, до выздоровления или получения медицинского заключения о том, что участие этого работника в производстве не представляет риска для безопасности или качества ФС.

Консультанты (3.3)

317. (3.30) Консультанты по вопросам производства и контроля промежуточной продукции или ФС должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт работы или любое их сочетание для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых их пригласили.

318. (3.31) Необходимо вести записи с указанием фамилии, имени, отчества (при наличии), адреса и квалификации консультантов, а также типа предоставляемых ими услуг.

ЗДАНИЯ И ПОМЕЩЕНИЯ (4)

Проектирование и строительство (4.1)

319. (4.10) Здания и помещения, используемые при производстве промежуточной продукции и ФС, необходимо располагать, проектировать и конструировать таким образом, чтобы обеспечить возможность их очистки, обслуживания и функционирования в соответствии с типом и стадией производства. Помещения должны проектироваться таким образом, чтобы свести к минимуму возможную контаминацию. Если установлены спецификации в отношении микробиологических показателей промежуточной продукции или ФС, помещения необходимо проектировать таким образом, чтобы по возможности ограничить риск нежелательной микробной контаминации.

320. (4.11) Здания и помещения должны быть достаточно просторными для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.

321. (4.12) Если оборудование (например, закрытые или изолированные системы) обеспечивает надежную защиту материалов, то оно может быть расположено вне помещения.

322. (4.13) Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должны быть предусмотрены таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.

323. (4.14) Должны быть определены конкретные зоны или другие системы контроля для следующих операций:

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

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

отбор проб промежуточной продукции и ФС;

хранение отклоненных исходного сырья и упаковочных материалов до избавления от них (например, возврата, повторной обработки или уничтожения);

хранение материалов, которые разрешены к использованию;

технологические операции;

операции по упаковке и маркировке;

проведение лабораторных анализов.

324. (4.15) Производитель должен предусмотреть наличие необходимых помещений для подготовки персонала (в частности, для мытья рук) и туалетных комнат в достаточном количестве и поддерживать в них чистоту. К ним должна быть подведена горячая и холодная вода, должны быть в наличии мыло или иное моющее средство, воздушные сушилки или одноразовые полотенца. Умывальники и туалетные комнаты должны быть отделены от производственных зон, но легкодоступны. Должно быть обеспечено наличие помещений для переодевания и при необходимости для

принятия душа.

325. (4.16) Лабораторные зоны, места выполнения лабораторных работ рекомендуется отделять от производственных зон. Некоторые лабораторные зоны, в частности, зоны, используемые для контроля в процессе производства, можно размещать в производственных зонах при условии, что операции технологического процесса не оказывают неблагоприятного влияния на точность лабораторных измерений, а лабораторные работы не оказывают неблагоприятного воздействия на технологический процесс, промежуточную продукцию или ФС.

Инженерные системы (4.2)

326. (4.20) Все инженерные системы, которые могут повлиять на качество продукции (например, системы обеспечения паром, газами, сжатым воздухом, а также системы нагревания, вентиляции и кондиционирования воздуха), должны пройти квалификацию. Необходимо соответствующим образом контролировать их работу и предпринимать меры, если превышены допустимые пределы контролируемых параметров. Производитель должен иметь в наличии чертежи этих инженерных систем.

327. (4.21) При необходимости следует предусматривать соответствующие системы вентиляции и фильтрации воздуха, а также вытяжные устройства. Эти системы должны быть спроектированы и сконструированы таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации. Они также должны быть снабжены оборудованием для контроля давления воздуха, наличия микроорганизмов (если это необходимо), запыленности, влажности и температуры, если это требуется для данной стадии производства. Особое внимание следует уделять зонам, в которых ФС подвергаются воздействию окружающей производственной среды.

328. (4.22) В производственных помещениях с рециркуляцией воздуха следует предусмотреть меры по предотвращению риска контаминации и перекрестной контаминации.

329. (4.23) Стационарные трубопроводы следует должным образом идентифицировать. Это может быть сделано с помощью маркировки отдельных трубопроводов, соответствующей документации, систем компьютерного контроля или иными способами. Трубопроводы следует располагать таким образом, чтобы избежать риска контаминации промежуточной продукции или ФС.

330. (4.24) Стационарные трубопроводы должны иметь соответствующие размеры и быть снабжены системой воздушного затвора или, если это необходимо, устройством для предотвращения обратного потока.

Вода (4.3)

331. (4.30) Вода, используемая в производстве ФС, должна соответствовать предполагаемому назначению. Соблюдение данного требования должно быть подтверждено подразделением качества

332. (4.31) Качество воды, используемой в производственном процессе, должно соответствовать требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации, предъявляемым к качеству питьевой воды.

333. (4.32) Если для обеспечения качества ФС характеристик питьевой воды недостаточно и необходимы более жесткие требования к химическим и (или) микробиологическим характеристикам воды, должны быть разработаны соответствующие спецификации на воду по физическим свойствам, химическим свойствам, общему числу микроорганизмов, недопустимым микроорганизмам и (или) содержанию эндотоксинов в воде.

334. (4.33) Если производитель подвергает воду, используемую в производстве, специальной обработке для достижения определенного качества, то процесс обработки должен пройти валидацию и его необходимо контролировать с учетом установленных пределов.

335. (4.34) Если производитель нестерильной ФС намеревается использовать свою продукцию для последующего производства стерильного лекарственного препарата или утверждает, что его продукция пригодна для получения стерильного лекарственного препарата, то вода, используемая на последних стадиях выделения и очистки, должна подвергаться мониторингу и контролироваться в отношении общего количества микроорганизмов, недопустимых микроорганизмов и эндотоксинов.

Разделение зон (4.4)

336. (4.40) Производство продукции с высокой сенсибилизирующей активностью, такой как пенициллины или цефалоспорины, необходимо осуществлять в специально выделенных производственных зонах, которые могут включать помещения, оборудование для обработки воздуха и технологическое оборудование.

337. (4.41) Специально выделенные производственные зоны должны быть предусмотрены также для веществ с инфицирующими свойствами, с высокой фармакологической активностью или токсичностью (например, некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства) за исключением тех случаев, когда установлены и осуществляются валидированные процедуры инактивации и (или) очистки.

338. (4.42) Производитель должен разработать и ввести в действие меры, необходимые для предотвращения перекрестной контаминации со стороны персонала, а также исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции, оборудования и иных предметов, перемещающихся из одной выделенной зоны в другую.

339. (4.43) Любые технологические операции (включая взвешивание, размол или упаковку) с высокотоксичными нефармацевтическими веществами, такими как гербициды и пестициды, не допускается проводить в

тех же зданиях и (или) на том же оборудовании, которые используются для производства ФС. Работа с такими высокотоксичными нефармацевтическими веществами и их хранение должны осуществляться отдельно от ФС.

Освещение (4.5)

340. (4.50) Во всех зонах должно быть обеспечено освещение, необходимое для того, чтобы проводить очистку, техническое обслуживание и надлежащее выполнение операций.

Стоки и отходы (4.6)

341. (4.60) Стоки, отходы и другие отработанные материалы (например, твердые, жидкие и газообразные побочные продукты производства) внутри и снаружи зданий, а также на непосредственно прилегающей территории необходимо своевременно удалять, обеспечивая безопасность и соблюдая санитарные правила. Контейнеры для мусора и (или) сточные трубы должны быть четко промаркированы.

Санитарная обработка и техническое обслуживание (4.7)

342. (4.70) Здания, используемые при производстве промежуточной продукции и ФС, необходимо надлежащим образом обслуживать, ремонтировать и содержать в чистоте.

343. (4.71) Производитель должен разработать документы, определяющие ответственность за проведение санитарной обработки, в которых приведены графики проведения очистки, перечислены методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений.

344. (4.72) При необходимости для того, чтобы избежать контаминации оборудования, исходного сырья, упаковочных материалов и материалов для маркировки, промежуточной продукции и ФС, должны быть также разработаны процедуры по использованию средств против грызунов, инсектицидов, фунгицидов, фумигантов и средств очистки и дезинфекции ФС.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ (5)

Проектирование и монтаж (5.1)

345. (5.10) Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и ФС, должно иметь соответствующую конструкцию, соответствующие размеры и располагаться в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, дезинфекцию (при необходимости) и техническое обслуживание этого оборудования.

346. (5.11) Поверхности оборудования, контактирующие с исходным сырьем, промежуточными продуктами или ФС, не должны влиять на качество промежуточных продуктов и ФС и изменять их характеристики за пределы допустимых значений, установленных в спецификациях.

347. (5.12) Технологическое оборудование необходимо использовать только в пределах рабочих диапазонов, установленных при квалификации.

348. (5.13) Основное оборудование (например, реакторы, емкости для хранения) и стационарные технологические линии, используемые в производстве промежуточной продукции или ФС, должны быть соответствующим образом идентифицированы.

349. (5.14) Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не должны контактировать с промежуточной продукцией или ФС, чтобы не изменять их качество. Производитель должен провести оценку любых отклонений от этого требования, чтобы убедиться, что отсутствует неблагоприятное воздействие этих материалов, влияющее на пригодность промежуточной продукцией или ФС для использования. Там где это возможно, должны использоваться смазки и масла, предназначенные для пищевой промышленности.

350. (5.15) Во всех случаях, когда это применимо, должно использоваться закрытое или герметично закрывающееся оборудование. При использовании открытого оборудования или его открытии необходимо принять меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

351. (5.16) У производителя должен иметься в наличии актуальный комплект чертежей используемого оборудования, а также критических систем обвязки (например, контрольно-измерительных приборов, вспомогательных систем).

Техническое обслуживание и очистка оборудования (5.2)

352. (5.20) Профилактическое техническое обслуживание оборудования необходимо проводить в соответствии с утвержденными графиками и процедурами, в которых должна быть определена ответственность за их проведение.

353. (5.21) Производитель должен разработать инструкции по очистке оборудования и последующему получению разрешения на его использование при производстве промежуточной продукции и ФС. Процедуры очистки должны быть описаны достаточно подробно, чтобы операторы могли проводить очистку оборудования любого типа воспроизводимым и эффективным способом. Эти процедуры должны включать:

установление ответственности за очистку оборудования;

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

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

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

инструкции по удалению маркировки предыдущей серии;

инструкции по защите чистого оборудования от контаминации перед его использованием;

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

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

354. (5.22) Оборудование и принадлежности должны очищаться, храниться и при необходимости подвергаться санитарной обработке или стерилизоваться для предотвращения контаминации или переноса материала, которые могут изменить качество промежуточной продукции и ФС за пределы, установленные в спецификациях.

355. (5.23) Для оборудования, предназначенного для непрерывного технологического процесса или для производства кампаниями (производственными циклами) последовательных серий одной и той же промежуточной продукции или одной и той же ФС, необходимо проводить очистку через определенные промежутки времени во избежание накопления и переноса контаминантов (например, продуктов разложения или недопустимого количества микроорганизмов).

356. (5.24) Оборудование, используемое для производства разных материалов, должно очищаться в промежутках между их сменой во избежание перекрестной контаминации.

357. (5.25) Производитель должен установить и обосновать критерии приемлемости в отношении остатков, а также осуществить и обосновать выбор процедур очистки и моющих средств.

358. (5.26) Оборудование должно быть соответствующим образом промаркировано в отношении его содержимого и состояния чистоты.

Калибровка (5.3)

359. (5.30) Калибровку контрольно-измерительного и аналитического оборудования (в том числе весов, приборов для мониторинга), имеющего критическое значение для обеспечения качества промежуточной продукции или ФС, необходимо проводить в соответствии с утвержденными инструкциями и установленным графиком.

360. (5.31) Калибровка должна проводиться с использованием соответствующих сертифицированных стандартов или сопоставимого со стандартом образца либо эталона (если таковые существуют).

361. (5.32) Записи проведения калибровок должны сохраняться.

362. (5.33) Текущий статус калибровки критического оборудования должен быть известен и давать возможность его проверки.

363. (5.34) Не допускается использование приборов, которые не соответствуют критериям калибровки.

364. (5.35) Отклонения от утвержденных стандартов калибровки для критических приборов необходимо расследовать, чтобы определить, повлияло ли это на качество промежуточной продукции и ФС, произведенных с использованием данного оборудования после его последней успешной калибровки.

Компьютеризированные системы (5.4)

365. (5.40) Компьютеризированные системы, относящиеся к настоящим Правилам, подлежат валидации. Объем валидации зависит от многообразия, сложности и критичности применения компьютеризированных систем.

366. (5.41) Надлежащие квалификация монтажа и квалификация функционирования должны продемонстрировать пригодность компьютерного оборудования и программного обеспечения для выполнения поставленных задач.

367. (5.42) Используемое программное обеспечение, которое было квалифицировано, не требует проведения испытаний того же уровня. Если существующая система не прошла валидацию во время установки, при наличии соответствующей документации можно провести ретроспективную валидацию.

368. (5.43) Необходимо, чтобы компьютеризированные системы имели достаточный уровень контроля для предотвращения несанкционированного доступа к данным или изменения данных. Должна быть предусмотрена защита от потери данных (например, при выключении компьютера). Информация о любых изменениях данных, о последнем вводе данных, о том, кем и когда они были сделаны, подлежит регистрации.

369. (5.44) Производитель должен иметь утвержденные процедуры по эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем.

370. (5.45) Если критические данные вводят вручную, необходимо предусмотреть дополнительную проверку точности их введения. Такую проверку может выполнить второй оператор или сама система.

371. (5.46) Сбои в работе компьютеризированных систем, которые могут повлиять на качество промежуточной продукции или ФС, на достоверность записей или результатов испытаний, полежат документальному оформлению и расследованию.

372. (5.47) Изменения в компьютеризированных системах необходимо осуществлять в соответствии с процедурами внесения изменений, официально их санкционировать, оформлять документально и тестировать. Должны сохраняться записи всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти записи

должны быть доказательством того, что система поддерживается в валидированном состоянии.

373. (5.48) Если сбой или поломка системы приводит к постоянной потере записей, производитель должен п редусмотреть систему резервного копирования информации. Во всех компьютеризированных системах должны быть предусмотрены средства, обеспечивающие защиту данных.

374. (5.49) В дополнение к компьютерной системе допускается запись данных и другим способом.

ДОКУМЕНТАЦИЯ И ЗАПИСИ (6)

Система документации и спецификации (6.1)

375. (6.10) Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или ФС, необходимо составлять, проверять, утверждать и распространять в соответствии с утвержденными производителем процедурами. Такие документы могут быть оформлены как в письменном, так и в электронном виде.

376. (6.11) Выдачу, пересмотр, замену или изъятие всей документации необходимо контролировать с сохранением сведений об их предыдущих версиях.

377. (6.12) Производитель должен организовать систему хранения всех документов (например, отчетов о разработке, отчетов о масштабировании, отчетов о передаче технологий, отчетов о валидации процесса, записей по обучению, записей по производству, документов по контролю и записей по реализации) с указанием сроков хранения таких документов.

378. (6.13) Все записи по производству, контролю и реализации необходимо хранить не менее 1 года после истечения срока годности серии. Записи, содержащие данные повторных испытаний ФС, должны храниться не менее 3 лет после полной реализации серии.

379. (6.14) Записи необходимо выполнять несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения операций; лицо, сделавшее запись, должно быть обозначено. Исправления в записях должны быть подписаны с проставлением даты. Такие исправления не должны препятствовать прочтению записи в ее первоначальном виде.

380. (6.15) В течение периода хранения оригиналы или копии записей должны быть легкодоступны на производственной площадке, где осуществлялись работы, описанные в этих записях. Допускается также быстрое получение записей из других мест хранения с помощью электронных или других средств.

381. (6.16) Спецификации, инструкции, процедуры и записи можно хранить либо в оригинале, либо в виде копий, таких как фотокопии, микрофильмы, микрофиши или другие формы точного воспроизведения оригинальных записей. Если использовались методы уменьшения оригинала, например, микрофильмирование, или электронные записи, то необходимо

иметь соответствующее считывающее оборудование, а также средства для изготовления печатных копий.

382. (6.17) Производитель должен разработать и оформить документально спецификации на исходное сырье, промежуточную продукцию (при необходимости), ФС и материалы для маркировки и упаковки. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы (например, вспомогательные материалы, прокладки), используемые в ходе производства промежуточной продукции или ФС, которые могут быть критическими для качества. Необходимо установить и оформить документально критерии приемлемости для контроля в процессе производства.

383. (6.18) Если используются электронные подписи на документах, то они должны быть идентифицированы и защищены.

Записи очистки и использования оборудования (6.2)

384. (6.20) В записях использования, очистки, санитарной обработки и (или) стерилизации, а также технического обслуживания основного оборудования должны быть указаны дата, время (при необходимости), наименование продукции, номер каждой серии произведенной на этом оборудовании продукции, а также лицо, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

385. (6.21) Не требуется составления отдельных записей очистки и использования оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного наименования промежуточного продукта или ФС и серии этого промежуточного продукта или ФС производятся в прослеживаемой последовательности. В случаях использования специально предназначенного оборудования записи его очистки, технического обслуживания и эксплуатации могут быть либо частью досье на серию, либо отдельным документом.

Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, упаковочные материалы и материалы для маркировки фармацевтических субстанций (6.3)

386. (6.30) Необходимо вести записи на исходное сырье, промежуточные продукты, упаковочные материалы, материалы для маркировки ФС, содержащие следующие данные:

наименование производителя, идентификацию и количество каждой поставки каждой серии исходного сырья, промежуточной продукции или упаковочных материалов и материалов для маркировки ФС;

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

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

записи, в которых отслеживается использование материалов;

документацию по оценке и проверке упаковочных материалов и материалов для маркировки ФС на соответствие установленным спецификациям;

окончательное решение относительно отклоненных исходного сырья, промежуточной продукции или упаковочных материалов и материалов для маркировки ФС.

387. (6.31) Производитель должен хранить утвержденные образцы этикеток для сравнения с ними выпускаемых этикеток.

Промышленный регламент и технологические инструкции (6.4)

388. (6.40) Для обеспечения однородности от серии к серии производитель должен разработать промышленные регламенты для каждого вида ФС, которые утверждаются руководителем производителя, а также независимо проверяются, подписываются лицом из подразделения качества с проставлением даты. На основании промышленных регламентов разрабатываются технологические инструкции для каждой стадии технологического процесса и (или) для каждого вида промежуточной продукции, которые подписываются одним лицом с проставлением даты, а также независимо проверяются, подписываются лицом из подразделения качества с проставлением даты. Промышленный регламент включает в себя перечень используемых материалов с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства ФС. Общие требования к структуре и иные требования к содержанию промышленных регламентов установлены соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

389. (6.41) Технологические инструкции должны включать:

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

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

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

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

подробные технологические действия, в том числе:

последовательность, которую необходимо соблюдать;

используемые диапазоны параметров процесса;

указания по отбору проб и контролю в процессе производства с указанием критериев приемлемости, когда это необходимо;

предельные сроки завершения отдельных стадий технологического процесса и (или) всего процесса в целом, когда это необходимо;

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

особые указания и меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, или соответствующие перекрестные сс ылки на них, когда это необходимо;

указания по хранению промежуточной продукции или ФС для обеспечения их пригодности к использованию, включая упаковочный материал и материал для маркировки, а также особые условия хранения с указанием сроков, когда это целесообразно.

Досье на серию (записи по производству и контролю качества) (6.5)

390. (6.50) Для каждого промежуточного продукта и ФС должно быть подготовлено досье на серию продукции, включающее в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. Выдаваемая форма для внесения записей по производству должна соответствовать технологической инструкции и являться актуальной версией. Если форма для внесения записей по производству серии составлена на основании отдельной части технологической инструкции, то такой документ должен содержать ссылку на используемую действующую технологическую инструкцию.

391. (6.51) Формы для внесения записей должны быть пронумерованы с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, а также подписаны с проставлением даты при выдаче. При непрерывном производстве код продукции, а также дата и время выпуска могут служить однозначными идентификаторами до присвоения окончательного номера серии.

392. (6.52) В досье на серию (записях по производству и контролю качества) продукции после завершения каждой важной технологической стадии должны быть указаны следующие сведения:

дата и, где применимо, время;

основное используемое оборудование (например, реакторы, сушилки, мельницы);

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

зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;

данные о любых проведенных отборах проб;

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

результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;

фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;

описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или ФС;

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

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

результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.

393. (6.53) Производитель должен разработать и утвердить процедуры, которые необходимо соблюдать при расследовании критических отклонений или при несоответствии серий промежуточной продукции или ФС их спецификациям. Такое расследование должно распространяться и на другие серии, к которым могли бы иметь отношение данные несоответствия или отклонения.

Документы лабораторного контроля (6.6)

394. (6.60) Документы лабораторного контроля должны включать полную информацию о данных, полученных в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и общей фармакопейной статье, фармакопейной статье, нормативной документации или нормативному документу, включая исследования и количественные определения, а именно:

описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья, место отбора пробы, номер серии или другой характерный код, дату отбора пробы и, где применимо, количество образца, представленного для проведения испытаний, и дату его получения;

описание каждого используемого метода испытаний или ссылку на такой метод;

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

полные записи всех исходных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с

помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;

записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;

изложение результатов испытаний и их соответствия установленным критериям приемлемости;

подпись лица, проводившего каждое испытание, и дату (даты) их проведения;

дату и подпись лица, свидетельствующего, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным требованиям.

395. (6.61) Необходимо также вести полные записи с указанием:

любых изменений установленных аналитических методик;

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

всех испытаний ФС на стабильность;

расследования отклонений от спецификаций.

Обзор досье на серию (6.7)

396. (6.70) Для определения соответствия промежуточной продукции или ФС установленным спецификациям перед выдачей разрешения на выпуск серии или перед ее реализацией должны быть разработаны процедуры, которым необходимо следовать при обзоре и утверждении записей по производству и лабораторному контролю серий, включая упаковку и маркировку.

397. (6.71) Записи по производству серий и лабораторному контролю критических стадий процесса подлежат проверке и подтверждению подразделением (подразделениями) качества перед выдачей разрешения на выпуск или перед реализацией каждой серии ФС. Записи по производству и лабораторному контролю для некритических стадий процесса могут быть проверены квалифицированным персоналом производственного подразделения или других подразделений в соответствии с процедурами, утвержденными подразделением (подразделениями) качества.

398. (6.72) Все отклонения, отчеты о расследованиях и отклонениях результатов от спецификаций необходимо оценивать в процессе обзора досье на серию перед выдачей разрешения на выпуск этой серии.

399. (6.73) Подразделение (подразделения) качества может (могут) передавать производственному подразделению обязанности и полномочия в отношении выдачи разрешения на использование промежуточной продукции за исключением тех случаев, когда продукция предназначена для поставки за пределы сферы контроля производителя.

РАБОТА С ИСХОДНЫМ СЫРЬЕМ (7)

Общий контроль (7.1)

400. (7.10) Производитель должен утвердить документы, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение исходного сырья.

401. (7.11) Производители промежуточной продукции и (или) ФС должны иметь систему оценки поставщиков исходного сырья, критического для качества.

402. (7.12) Поставка исходного сырья должна осуществляться поставщиками, утвержденными подразделением (подразделениями) качества, в соответствии с согласованными спецификациями.

403. (7.13) Если поставщик критического исходного сырья не является его производителем, то производитель промежуточной продукции и (или) ФС должен знать название и адрес производителя этого исходного сырья.

404. (7.14) Замена поставщика критического исходного сырья должна проводиться в соответствии с пунктами 540-547 настоящих Правил.

Приемка и карантин (7.2)

405. (7.20) При получении и перед приемкой каждое тарное место с исходным сырьем или группа тарных мест обследуются визуально на правильность маркировки (включая соответствие названий, используемых поставщиком и заказчиком, если они отличаются) и наличие повреждений контейнера, поврежденных пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Исходное сырье должно содержаться в карантине до отбора проб, проверки или проведения испытаний и до получения разрешения на его использование.

406. (7.21) До смешивания поступившего исходного сырья с имеющимися запасами (например, растворителями или запасами в накопительных бункерах) поступившее исходное сырье должно быть обозначено ка к соответствующее требованиям к этому исходному сырью, прошедшее необходимые испытания, если применимо, и разрешенное для использования. Необходимо разработать процедуры по предотвращению ошибочной выгрузки поступившего исходного сырья в имеющийся запас.

407. (7.22) Производитель должен исключить возможность перекрестной контаминации поставки «ангро», если она осуществляется в емкостях, не предназначенных специально для нее. Для подтверждения этого могут использоваться одно или несколько следующих доказательств:

наличие документа, подтверждающего очистку;

испытание на наличие следов примесей;

оценка поставщика.

408. (7.23) Большие емкости для хранения и обслуживающие их

трубопроводы, линии наполнения и разгрузки должны иметь соответствующую маркировку.

409. (7.24) Каждое тарное место или группу тарных мест с исходным сырьем (серией исходного сырья) необходимо идентифицировать с помощью характерного кода, номера серии или номера, присвоенного при приемке. Указанный номер должен использоваться при регистрации местонахождения каждой серии. Должна быть система идентификации статуса каждой серии.

Отбор проб и проведение испытаний поступивших исходного сырья и материалов (7.3)

410. (7.30) Для подтверждения подлинности каждой серии исходного сырья и материалов (за исключением исходного сырья и материалов, указанных в пункте 412 настоящих Правил) необходимо провести хотя бы одно испытание. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, то вместо проведения других испытаний можно использовать документ поставщика, подтверждающий качество.

411. (7.31) Процедура утверждения поставщика должна включать оценку способности производителя постоянно поставлять сырье и материалы, соответствующие спецификациям (например, данные о качестве предыдущих поставок). Производитель прежде чем сократить объем испытаний при входном контроле должен провести полный анализ, как минимум, трех серий. В любом случае полный анализ необходимо проводить через определенные промежутки времени и сравнивать его результаты с данными документа поставщика, подтверждающего качество. Достоверность данных документов, подтверждающих качество, подлежит регулярной проверке.

412. (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 документа производителя, подтверждающего качество, удостоверяющего соответствие этого сырья установленным требованиям. Идентификация этих материалов проводится путем визуальной проверки тарных мест, этикеток и регистрации номеров серий. Отсутствие контроля такого сырья на месте должно быть обосновано и оформлено документально.

413. (7.33) Пробы должны быть репрезентативны для серии исходного сырья, из которой они отобраны. В методиках отбора проб должны быть установлены число тарных мест, из которых необходимо отбирать пробы, и та часть тарного места, откуда берется проба, а также количество сырья, которое должно быть отобрано из каждого тарного места. Число тарных мест для отбора проб и размер пробы должны быть указаны в плане отбора проб, в котором учитывается критичность сырья, изменчивость свойств сырья, предшествующий опыт работы с поставщиком в отношении качества, а также количество, необходимое для анализа.

414. (7.34) Отбор проб необходимо проводить в определенных местах и в соответствии с инструкциями, предназначенными для предотвращения контаминации отобранной пробы и других материалов.

415. (7.35) Тарные места, из которых отбирают пробы, необходимо открывать осторожно и после отбора пробы немедленно снова закрывать. Такие тарные места подлежат маркировке для указания факта отбора пробы.

Хранение (7.4)

416. (7.40) Обращение с исходным сырьем и его хранение должно осуществляться таким образом, чтобы предотвратить его разложение, контаминацию и перекрестную контаминацию.

417. (7.41) Исходное сырье, хранящееся в фибровых барабанах, мешках или ящиках не должно размещаться на полу. Указанное сырье необходимо располагать таким образом, чтобы обеспечить возможность при необходимости провести очистку и осмотр.

418. (7.42) Исходное сырье должно храниться при таких условиях и в течение такого срока, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на их качество. Рекомендуется следить за тем, чтобы исходное сырье, поступившее раньше, было использовано в первую очередь.

419. (7.43) Некоторое исходное сырье в соответствующих тарных местах может храниться вне помещений при условии, что идентифицирующие этикетки остаются разборчивыми, а тарные места надлежащим образом очищают перед вскрытием и использованием.

420 (7.44) Для того чтобы предотвратить несанкционированное использование в производстве отклоненного исходного сырья, оно должно быть промаркировано и находиться под контролем в карантине.

Повторная оценка (7.5)

421. (7.50) По мере необходимости исходное сырье должно подвергаться повторной оценке для того, чтобы определить его пригодность для использования (например, после продолжительного хранения или воздействия тепла или влажности).

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС И КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА (8)

Технологические операции (8.1)

422. (8.10) Исходное сырье для производства промежуточной продукции и ФС следует взвешивать или отмеривать в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность для использования. Необходимо, чтобы весы и устройства для измерения объема имели точность, приемлемую для предполагаемого использования.

423. (8.11) Если исходное сырье делят на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, контейнер, в который поступает исходное сырье, должен быть пригодным для этого и маркирован таким образом, чтобы была в наличии следующая информация:

название исходного сырья и (или) его код;

номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер;

масса или объем исходного сырья в новом контейнере;

при необходимости дата проведения повторной оценки или повторных испытаний.

424. (8.12) Необходимо наблюдать за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения и удостоверять их выполнение либо подвергать их эквивалентному контролю. Перед использованием исходного сырья производственный персонал должен удостовериться в том, что оно действительно является тем сырьем, которое указано в форме для записи по производству серии для данной промежуточной продукции или ФС.

425. (8.13) Выполнение других критических операций должно также проводиться под контролем второго специалиста или подвергаться эквивалентному контролю.

426. (8.14) На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы должны быть сопоставлены с ожидаемыми. Ожидаемые выходы в соответствующих пределах должны оп ределяться на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных испытаний. Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, должны быть расследованы, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на качество соответствующих серий.

427. (8.15) Любое отклонение должно быть оформлено документально и объяснено. Любое критическое отклонение должно быть расследовано.

428. (8.16) Технологический статус основных единиц оборудования должен быть указ ан ли бо на конкретных единицах оборудования, либо в соответствующей документации, либо с использованием систем компьютерного контроля, либо с помощью альтернативных методов.

429. (8.17) Производитель должен контролировать материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, для предотвращения несанкционированного использования.

Ограничение времени выполнения операций (8.2)

430. (8.20) Если в технологической инструкции (пункт 389 настоящих Правил) установлены ограничения по времени, их необходимо соблюдать для обеспечения качества промежуточной продукции и ФС. Производитель должен документально оформлять отклонения от этих ограничений и проводить их оценку. Такие ограничения могут не потребоваться при проведении технологического процесса до достижения установленных

значений параметров (например, достижение необходимого значения pH, гидрогенизация, сушка до предварительно установленной величины параметра), поскольку завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

431. (8.21) Промежуточную продукцию, предназначенную для дальнейшей обработки, необходимо хранить при определенных условиях, чтобы обеспечить ее пригодность для дальнейшего использования.

Отбор проб и контроль в процессе производства (8.3)

432. (8.30) Производитель должен разработать и утвердить инструкции мониторинга процесса и контроля выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции и ФС. Порядок проведения контроля в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости должны быть определены на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании предшествующего опыта производства.

433. (8.31) Критерии приемлемости, тип и объем испытаний могут зависеть от природы выпускаемых промежуточной продукции и ФС, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на непостоянство качества продукции. На начальных стадиях процесса допустимо проведение менее жесткого контроля в процессе производства, тогда как на более поздних стадиях процесса (например, стадии выделения и очистки) необходимо проводить более жесткий контроль.

434. (8.32) Критические этапы контроля в процессе производства и мониторинг критических процессов, включая точки и методы контроля, должны быть изложены в письменном виде и утверждены подразделением контроля качества.

435. (8.33) Контроль в процессе производства должен осуществлять квалифицированный производственный персонал. Корректировать процесс можно без предварительной санкции подразделения качества, если такая корректировка проводится в заранее установленных предельных значениях, утвержденных подразделением качества. Все испытания и их результаты должны быть полностью оформлены документально как часть досье на серию.

436. (8.34) Методы отбора проб для материалов, находящихся в процессе производства, промежуточной продукции и ФС должны быть приведены в инструкциях, утвержденных производителем. Планы отбора проб и методики должны базироваться на научно обоснованном порядке отбора проб.

437. (8.35) Производитель должен осуществлять отбор проб в процессе производства с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой

промежуточной продукции или ФС. Необходимо разработать процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора.

438. (8.36) При проведении испытаний в процессе производства, которые осуществляют с целью мониторинга и (или) корректировки процесса, как правило, не требуется расследовать случаи несоответствия спецификациям.

Смешивание серий промежуточной продукции или фармацевтических субстанций (8.4)

439. (8.40) В настоящей главе смешивание определяется как процесс объединения веществ, соответствующих требованиям одной спецификации, для получения однородной промежуточной продукции или ФС. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной серии, полученной при кристаллизации) или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

440. (8.41) Смешивание серий, не отвечающих требованиям спецификаций, с другими сериями с целью обеспечения соответствия спецификациям является недопустимым. Каждая серия, входящая в состав смеси, должна быть произведена по установленной технологии, индивидуально испытана и должна соответствовать установленным спецификациям перед смешиванием.

441. (8.42) Операции смешивания приемлемы, в частности, для:

смешивания небольших серий для увеличения размера серии;

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

442. (8.43) Производитель должен контролировать и оформлять документально процессы смешивания. Полученная в результате смешивания серия, где применимо, должна подвергаться испытаниям на соответствие спецификациям.

443. (8.44) Досье на серию, отражающее смешивание, должно обеспечивать возмо жность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

444. (8.45) В тех случаях, когда физические характеристики ФС являются критическими (например, ФС, предназначенные для получения твердых лекарственных форм или суспензий для приема внутрь), операции смешивания необходимо валидировать, чтобы гарантировать однородность объединенной серии. Валидация должна включать проведение испытаний критических характеристик (например, распределения частиц по размерам, насыпной плотности и плотности при уплотнении), на которые может оказать влияние процесс смешивания.

445. (8.46) Если смешивание может оказать отрицательное воздействие

на стабильность, производитель должен проводить испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

446. (8.47) Дата окончания срока годности или дата проведения повторных испытаний серии, полученной в результате смешивания, должна определяться на основании даты производства самых старых остатков или самой старой серии в смеси.

Контроль контаминации (8.5)

447. (8.50) Допускается вносить остатки веществ (в частности, остатки, налипшие на стенку измельчителя, слой влажных кристаллов, оставшихся на стенках бака центрифуги после разгрузки, остатки, образовавшиеся в результате неполной выгрузки жидкостей или кристаллов из рабочей емкости при переносе вещества на следующую стадию процесса) в последующие серии той же промежуточной продукции или ФС при условии проведения соответствующего контроля. Такое внесение не должно повлечь за собой переноса продуктов разложения или микробной контаминации, которые могут отрицательно повлиять на установленный профиль примесей ФС.

448. (8.51) Технологические операции должны проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию промежуточной продукции или ФС другими веществами.

449. (8.52) С целью предотвращения контаминации производитель должен соблюдать особые меры предосторожности при работе с ФС после ее очистки.

УПАКОВКА И ИДЕНТИФИЦИРУЮЩАЯ МАРКИРОВКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ (9)

Общие требования (9.1)

450. (9.10) Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок приемки, идентификации, помещения в карантин, отбора проб, исследования и (или) испытания и выдачи разрешения на использование упаковочных материалов и материалов для маркировки, а также порядок обращения с такими материалами.

451. (9.11) Упаковочные материалы и материалы для маркировки должны соответствовать спецификациям. Те из них, которые не соответствуют таким спецификациям, должны быть отклонены для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

452. (9.12) Производитель должен вести записи для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, проверке или испытании, а также об их принятии или отклонении.

Упаковочные материалы (9.2)

453. (9.20) Тара должна обеспечивать надлежащую защиту от порчи или контаминации промежуточной продукции или ФС во время транспортировки и хранения в предусмотренных условиях.

454. (9.21) Тара должна быть чистой и, если этого требует характер промежуточной продукции или ФС, подвергаться санитарной обработке для обеспечения ее пригодности для использования по назначению. Такая тара не должна обладать химической активностью, абсорбирующими свойствами или служить источником посторонних примесей, чтобы не вызывать изменений качества промежуточной продукции или ФС сверх предельных значений, установленных в спецификации.

455. (9.22) Если тара предназначена для повторного использования, она должна очищаться в соответствии с утвержденными инс трукциями, а все предыдущие этикетки должны быть удалены или стерты.

Выдача этикеток и контроль (9.3)

456. (9.30) Доступ в зоны хранения этикеток должен быть разрешен только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

457. (9.31) Производитель должен применять процедуры сопоставления количества выданных, использованных и возвращенных этикеток для оценки расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Факты расхождения необходимо расследовать, а полученные результаты должны быть утверждены подразделением (подразделениями) качества.

458. (9.32) Все неиспользованные этикетки с номерами серий или другой печатной информацией, относящейся к этим сериям, должны быть уничтожены. Возвращенные этикетки необходимо содержать и хранить таким образом, чтобы предотвратить их перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

459. (9.33) Устаревшие этикетки должны быть уничтожены.

460. (9.34) Производитель должен контролировать оборудование, используемое для печатания этикеток при операциях упаковки, в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в записях по производству серии.

461. (9.35) Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, должны тщательно проверяться в отношении их подлинности и соответствия установленным требованиям. Результаты такой проверки должны оформляться документально.

462. (9.36) Образец отпечатанной этикетки, соответствующий использованным этикеткам, необходимо включать в записи по производству серии.

Операции по упаковке и маркировке (9.4)

463. (9.40) Производитель должен утвердить инструкции, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

464. (9.41) Порядок осуществления операций по маркировке должен исключать возможность перепутывания материалов для маркировки. Необходимо физическое или пространственное разделение работ, связанных с разной промежуточной продукцией или ФС.

465. (9.42) Этикетки, используемые для маркировки наружной поверхности контейнеров с промежуточной продукцией или ФС, должны содержать название или идентификационный код, номер серии продукции и условия хранения, если такая информация является критической для обеспечения качества промежуточной продукции или ФС.

466. (9.43) Если промежуточная продукция или ФС предназначены для транспортировки за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке должны быть также указаны название и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортировки и любые специальные требования, установленные фармакопейными статьями, нормативной документацией или нормативными документами. Для промежуточной продукции и ФС, которые имеют установленный срок годности, на этикетке и в документе, подтверждающем качество, должна быть указана дата истечения срока годности. Для промежуточной продукции и ФС, в отношении которых установлена дата повторных испытаний, такая дата должна быть указана на этикетке и (или) в документе, подтверждающем качество.

467. (9.44) Производитель должен проверить помещения и оборудование для упаковки и маркировки непосредственно перед их использованием, чтобы убедиться, что удалены все материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка должна быть оформлена документально в записях по производству серии, в журнале использования помещений и эксплуатации оборудования или отражена в другой системе документации.

468. (9.45) Производитель должен проверить упакованную и маркированную промежуточную продукцию или ФС, чтобы убедиться, что первичная и вторичная упаковка для серии имеет правильную маркировку. Такая проверка должна быть частью операции по упаковке. Результаты указанной проверки должны быть отражены в записях по производству серии или в документах по контролю.

469. (9.46) Упаковки с промежуточной продукцией или ФС, подлежащие транспортировке за пределы сферы контроля производителя, необходимо опломбировать таким образом, чтобы в случае нарушения или отсутствия пломбы получатель мог обратить внимание на возможность изменения содержимого.

ХРАНЕНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ (10)

Хранение на складе (10.1)

470. (10.10) Производитель должен предусмотреть помещения и технические средства, необходимые для хранения всех материалов в соответствии с установленными условиями (например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо). Необходимо вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.

471. (10.11) Производитель должен выделить отдельные зоны для временного хранения находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов до принятия решения об их использовании, если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования указанных материалов.

Реализация (10.2)

472. (10.20) Реализация ФС и промежуточных продуктов третьим лицам допускается только после выдачи подразделением (подразделениями) качества разрешения на их выпуск и подтверждения соответствия серии уполномоченным лицом. ФС и промежуточная продукция в статусе карантина могут быть переданы в другое подразделение, находящееся в сфере контроля производителя, если это разрешено подразделением (подразделениями) качества и при наличии соответствующих контроля и документации.

473. (10.21) Условия транспортировки ФС и промежуточной продукции не должны оказывать отрицательного воздействия на их качество.

474. (10.22) Особые условия транспортировки или хранения ФС или промежуточной продукции должны быть указаны на этикетке.

475. (10.23) Производитель должен убедиться в том, что исполнитель, ответственный за перевозку ФС или промежуточной продукции, осведомлен об условиях транспортировки и хранения и соблюдает их.

476. (10.24) Производитель должен иметь систему, позволяющую быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и (или) ФС в целях обеспечения возможности их отзыва.

ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ (11)

Общий контроль (11.1)

477. (11.10) Независимое подразделение (подразделения) качества должно (должны) иметь в своем распоряжении соответствующие лабораторные помещения и оборудование.

478. (11.11) Производитель должен утвердить инструкции, описывающие отбор проб, проведение испытаний, одобрение или отклонение материалов, а также документальное оформление и хранение лабораторных данных. Ведение лабораторных записей должно соответствовать требованиям, установленным пунктами 394-395 настоящих Правил.

479. (11.12) Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний должны быть научно обоснованы и должны гарантировать, что исходное сырье, промежуточная продукция, ФС, этикетки и упаковочные материалы соответствуют общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, нормативной документации или нормативному документу по качеству и (или) чистоте. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать требованиям регистрационного досье. Производитель также может утвердить спецификации, дополняющие спецификации регистрационного досье. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, должны быть составлены соответствующим подразделением производителя, а также проверены и утверждены подразделением (подразделениями) качества.

480. (11.13) Производитель должен утвердить спецификации для ФС, соответствующие общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, нормативной документации или нормативному документу и согласующиеся с процессом производства. Спецификации должны содержать требования к контролю примесей (например, органических и неорганических примесей и остаточных растворителей). Если имеется спецификация для ФС в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов и для недопустимых микроорганизмов необходимо установить пределы, требующие принятия мер в соответствии с процедурами, утвержденными производителем. Если имеется спецификация для ФС в отношении содержания эндотоксинов, то необходимо установить соответствующие пределы, требующие принятия мер в соответствии с процедурами, утвержденными производителем.

481. (11.14) Все процедуры лабораторного контроля должны проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями и оформляться в письменном виде во время выполнения. Любые отклонения от вышеуказанных процедур должны быть документально оформлены с соответствующим объяснением.

482. (11.15) Любые полученные данные о несоответствии спецификации необходимо расследовать и документально оформлять согласно утвержденной процедуре. В соответствии с этой процедурой необходимо проанализировать данные, дать оценку того, имеются ли существенные проблемы, определить необходимые корректирующие действия и сделать выводы. Любой повторный отбор проб и (или) повторные испытания после получения результатов о несоответствии спецификации необходимо проводить согласно утвержденной процедуре.

483. (11.16) Производитель должен готовить и маркировать реактивы и стандартные растворы в соответствии с утвержденными инструкциями. На

посуде с аналитическими реактивами или стандартными растворами (если это целесообразно) должна быть указана дата, до которой они могут использоваться («использовать до»).

484. (11.17) При производстве ФС (при необходимости) необходимо иметь первичные стандартные образцы. Источник каждого первичного стандартного образца должен быть зафиксирован в документации. Необходимо вести записи хранения каждого первичного стандартного образца и его использования в соответствии с рекомендациями поставщика. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанных источников и хранящиеся в соответствии с рекомендациями поставщика, как правило, используют без проведения их испытаний.

485. (11.18) При отсутствии первичного стандартного образца у официально признанного источника должен быть разработан «внутренний» первичный стандартный образец. Для достоверного установления подлинности и чистоты такого первичного стандартного образца необходимо провести надлежащие испытания. Необходимо сохранять соответствующую документацию проведения этих испытаний.

486. (11.19) Производитель должен готовить, идентифицировать, испытывать, утверждать и хранить вторичные стандартные образцы надлежащим образом. Перед первым использованием необходимо определять пригодность каждой серии вторичного стандартного образца путем сравнения с первичным стандартным образцом. Каждая серия вторичного стандартного образца должна периодически подвергаться повторной квалификации в соответствии с протоколом.

Испытания промежуточной продукции и фармацевтических субстанций (11.2)

487. (11.20) Для каждой серии промежуточной продукции и ФС должны проводиться необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.

488. (11.21) Как правило, для каждого ФС следует устанавливать профиль примесей, описывающий идентифицированные и неидентифицированные примеси, присутствующие в типичной серии, полученной в результате определенного контролируемого технологического процесса. Профиль примесей должен включать идентификацию или какую-либо качественную аналитическую характеристику (например, время удерживания), пределы содержания каждой обнаруживаемой примеси и классификацию каждой идентифицированной примеси (например, органическая и неорганическая примеси, растворитель). Профиль примесей, как правило, зависит от особенностей технологического процесса и происхождения ФС. В большинстве случаев нет необходимости определять профиль примесей для ФС растительного или животного происхождения.

489. (11.22) Профиль примесей через определенные промежутки времени необходимо сравнивать с профилем примесей, приведенным в

регистрационном досье, или с ранее полученными данными, чтобы обнаружить изменения в ФС, являющиеся результатом изменений исходного сырья, параметров работы оборудования или технологического процесса.

490. (11.23) Производитель должен проводить соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и ФС, если их микробиологическая чистота нормируется.

Валидация аналитических методик (11.3)

491. Валидация аналитических методик должна осуществляться в соответствии с пунктами 511-539 настоящих Правил.

Документы, подтверждающие качество (11.4)

492. (11.40) Для каждой серии промежуточной продукции или ФС должен по запросу выдаваться оригинал документа, подтверждающего качество.

493. (11.41) Документ, подтверждающий качество, должен содержать информацию о названии промежуточной продукции или ФС, включая при необходимости сорт, номер серии и дату выпуска. Если для промежуточной продукции или ФС установлена дата истечения срока годности, эта дата должна быть указана на этикетке и в документе, подтверждающем качество. Если для промежуточной продукции или ФС установлена дата повторного испытания, то эта дата должна быть указана на этикетке и (или) в документе, подтверждающем качество.

494. (11.42) В документе, подтверждающем качество, должен быть приведен перечень всех испытаний, проведенных в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи, фармакопейной статьи, нормативной документации или нормативного документа, а также требованиями покупателя ФС или промежуточной продукции, включая допустимые предельные значения и полученные числовые результаты (где это применимо).

495. (11.43) Документ, подтверждающий качество, должен быть подписан работниками подразделения (подразделений) качества, имеющими соответствующие полномочия, с проставлением даты и содержать наименование, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен организацией, осуществляющей переупаковку или повторную обработку, в документе, подтверждающем качество, необходимо указать его наименование, адрес, номер телефона и указать наименование первоначального производителя.

496. (11.44) Если организациями, осуществляющими переупаковку и (или) повторную обработку, выдаются новые документы, подтверждающие качество, то в них должны быть указаны название, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализы. Такие документы, подтверждающие качество, должны также содержать ссылку на наименование и адрес

первоначального производителя и на первоначальный документ, подтверждающий качество, копию которого необходимо прилагать.

Контроль стабильности фармацевтических субстанций (11.5)

497. (11.50) Производитель должен разработать документально оформленную программу продолжающихся испытаний, предназначенную для контроля стабильности характеристик ФС. Полученные результаты необходимо использовать для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности.

498. (11.51) Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, должны пройти валидацию и обеспечивать получение необходимых данных о стабильности.

499. (11.52) Образцы для испытания на стабильность необходимо хранить в таре, моделирующей потребительскую тару (упаковку). Например, если ФС реализуют в мешках, упакованных в фибровые барабаны, то образцы для испытаний на стабильность могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в барабаны меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу фибровых барабанов, в которых ФС поступает в продажу.

500 (11.53) Как правило, в программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности должны быть включены первые три реализуемые производственные серии. Если данные предварительного исследования свидетельствуют, что ФС может сохранять стабильность по крайней мере в течение двух лет, допускается использовать менее трех серий.

501. (11.54) После этого в программу продолжающихся испытаний стабильности необходимо включать, как минимум, одну произведенную серию ФС в год (за исключением тех случаев, когда производственные серии в данном году не выпускались) и не менее одного раза в год проводить ее испытания для подтверждения стабильности.

502. (11.55) В отношении ФС с короткими сроками хранения испытания необходимо проводить чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других ФС, сроки хранения которых составляют один год или меньше, необходимо отбирать образцы для испытаний на стабильность и проводить испытания ежемесячно в течение первых трех месяцев, а затем каждые три месяца. Если имеются данные, подтверждающие, что стабильность ФС сохраняется, то допускается удлинение периодов между испытаниями (например, девять месяцев).

503. (11.56) При испытаниях на стабильность рекомендуется обеспечивать соответствие условий хранения Руководству Международной Конференции по гармонизации «Изучение стабильности новых

лекарственных субстанций и препаратов» (ICH Q1A)*.

Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний (11.6)

504. (11.60) Если промежуточная продукция предназначена для передачи за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя и для нее определена дата истечения срока годности или проведения повторных испытаний, то должна быть в наличии информация, подтверждающая её стабильность (например, опубликованные данные, результаты испытаний).

505. (11.61) Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний ФС должны основываться на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Обычно для ФС используют даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности.

506. (11.62) Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний ФС могут основываться на результатах, полученных для опытных серий, если 1) для опытных серий используются способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства, и 2) качество ФС соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе.

507. (11.63) Для проведения повторных испытаний необходимо отбирать репрезентативные образцы.

Архивные образцы (11.7)

508. (11.70) Архивные образцы необходимо упаковывать и хранить с целью возможной оценки качества серий ФС в будущем, но не для проведения испытаний на стабильность.

509. (11.71) Надлежащим образом маркированные архивные образцы каждой серии ФС должны храниться в течение одного года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем, или в течение трех лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы ФС с установленной датой повторных испытаний необходимо хранить в течение трех лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

510. (11.72) При хранении архивного образца необходимо использовать такую же систему упаковки, в которой хранится ФС, или такую, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. Производитель должен хранить архивный

---

* Справочно: Руководство Международной конференции по гармонизации «Изучение стабильности новых лекарственных субстанций и препаратов» (ICH Q1A) опубликовано по адресу в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf

образец в количестве, достаточном для проведения, как минимум, двух полных анализов в соответствии с общей фармакопейной статьей, фармакопейной статьей или при отсутствии фармакопейной статьи – двух полных анализов в соответствии с нормативной документацией или нормативным документом.

ВАЛИДАЦИЯ (12)

Политика валидации (12.1)

511. (12.10) Производитель должен документально оформить общую политику в отношении валидации, ее задачи и принципы, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

512. (12.11) Критические параметры и (или) характеристики, как правило, следует определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы; следует также определить диапазоны значений этих критических параметров и (или) характеристик, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. При этом необходимо:

определить критические характеристики ФС как продукции;

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

установить диапазон значений каждого критического параметра процесса, который предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса.

513. (12.12) Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты ФС, подлежат валидации.

Документация по валидации (12.2)

514. (12.20) Для каждого процесса, подлежащего валидации, должен быть разработан протокол валидации. Этот протокол должен быть проверен и утвержден подразделением (подразделениями) качества и другими соответствующими подразделениями.

515. (12.21) В протоколе валидации должны быть определены критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации (например, ретроспективная, перспективная, сопутствующая) и количество производственных циклов.

516. (12.22) Отчет о валидации должен содержать перекрестные ссылки на протокол валидации и обобщать полученные результаты, объяснять любые обнаруженные отклонения с соответствующими выводами, включающими рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

517. (12.23) Любые отклонения от протокола валидации должны быть оформлены документально с соответствующим обоснованием.

Квалификация (12.3)

518. (12.30) До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам (по отдельности или в совокупности):

квалификация проекта: документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению.

квалификация монтажа: документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями изготовителя и (или) требованиями производителя лекарственных средств.

квалификация функционирования: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии со своим предназначением во всех предусмотренных режимах работы.

квалификация эксплуатации: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с установленными требованиями и характеристиками процесса.

Подходы к валидации процесса (12.4)

519. (12.40) Валидация процесса проводится в целях доказательства того, что процесс, функционирующий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или ФС, соответствующих предварительно заданным спецификациям и показателям качества. Результаты валидации процесса подлежат документальному оформлению.

520. (12.41) Существует три подхода к валидации: перспективная валидация, сопутствующая валидация и ретроспективная валидация. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы.

521. (12.42) Перспективную валидацию рекомендуется выполнять для всех процессов, связанных с производством ФС, как указано в пункте 513 настоящих Правил. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством ФС, должна быть завершена до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой ФС.

522. (12.43) Сопутствующая валидация может быть проведена при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий ФС, если серии ФС выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии ФС могут быть выпущены и использованы для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля серий ФС.

523. (12.44) Как исключение может быть проведена ретроспективная валидация для хорошо организованных процессов, в которые не было внесено значительных изменений для получения ФС тре буемого качества вследствие изменений исходного сырья, оборудования, систем, технических средств или технологического процесса. Такой подход к валидации может быть использован, если:

а) (1) определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

б) (2) установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

в) (3) отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или брак продукции по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

г) (4) были установлены профили примесей для данной ФС.

524. (12.45) Серии, отобранные для ретроспективной валидации, должны представлять репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за проверяемый период, в том числе любых серий, не соответствующих спецификациям. При этом количество таких серий должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

Программа валидации процесса (12.5)

525. (12.50) Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или от значимости изменений процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для трех последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных ФС или длительные процессы производства ФС). Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, как правило, необходимо исследовать данные для 10-30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число может быть уменьшено.

526. (12.51) Во время проведения исследований по валидации процесса необходимо контролировать и проверять его критические параметры.

Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования оборудования, можно не включать в валидацию процесса.

527. (12.52) Валидация процесса должна подтверждать, что профиль примесей для каждой ФС, находится в заданных пределах. Профиль примесей должен быть сходен (либо быть лучше) с ранее полученным профилем, а также (где это применимо) с профилем примесей, установленным при разработке процесса или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

Периодическая проверка валидированных систем (12.6)

528. (12.60) Системы и процессы необходимо подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они по-прежнему функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не было внесено существенных изменений и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивают производство материала, соответствующего спецификациям, как правило, отсутствует необходимость в проведении повторной валидации.

Валидация очистки (12.7)

529. (12.70) Процедуры очистки, как правило, должны пройти валидацию. Валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляют наибольшую опасность для качества ФС. Например, на начальных стадиях технологического процесса может не требоваться проведения валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества удаляют на последующих стадиях очистки.

530. (12.71) Валидация процедур очистки должна отражать фактический характер исп ользования оборудования. Если разные ФС ил и различную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или ФС. Такой выбор должен основываться на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков, с учетом их активности, токсичности и стабильности.

531. (12.72) В протоколе валидации очистки должны б ыть описаны оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе необходимо также указать виды отбираемых проб, способы их отбора и маркировки.

532. (12.73) Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб должны включать, исходя из ситуации, взятие мазков, смывов или другие методы (например, прямую экстракцию).

Используемые методы отбора проб должны позволять количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Метод отбора проб посредством взятия мазков может оказаться практически неосуществимым, если контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования (например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, а также небольшое по размеру сложное оборудование, например, микронизаторы и микрораспылители) и (или) если существуют ограничения процесса (например, обработка токсичных веществ).

533. (12.74) Необходимо использовать валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел обнаружения каждой аналитической методики должен быть достаточным для обнаружения определенного приемлемого уровня остатка или контаминанта. Для методики необходимо установить достигаемый уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков должны быть реальными, достижимыми, проверяемыми и основываться на содержании наиболее вредного остатка. Пределы можно устанавливать, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве ФС или ее наиболее вредного компонента.

534. (12.75) Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в ФС, или для других процессов, где может иметь значение такая контаминация (например, производство нестерильных ФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов), исследование очистки и (или) санитарной обработки оборудования необходимо проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

535. (12.76) Производитель должен контролировать процедуры очистки с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования, когда это осуществимо, необходимо контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших участках, которые могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.

Валидация аналитических методик (12.8)

536. (12.80) Используемые аналитические методики должны пройти валидацию. Пригодность всех используемых методик испытаний необходимо, тем не менее, проверять в реальных условиях применения, а результаты оформлять документально.

537. (12.81) Валидация методик должна проводиться с учетом характеристик, приведенных в руководствах по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства ФС.

538. (12.82) До начала валидации аналитических методик должна быть проведена соответствующая квалификация аналитического оборудования.

539. (12.83) Необходимо вести полные записи любых изменений валидированной аналитической методики. Такие записи должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятой методики.

КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ (13)

540. (13.10) Производитель должен разработать систему контроля изменений для оценки всех изменений, которые могут повлиять на производство и контроль промежуточной продукции и ФС.

541. (13.11) Производитель должен утвердить процедуры для идентификации, документального оформления, соответствующей проверки и утверждения изменений в отношении исходного сырья, спецификаций, аналитических методик, помещений, вспомогательных систем, оборудования (включая компьютерное оборудование), стадий процесса, упаковочных материалов, материалов для маркировки, а также компьютерного программного обеспечения.

542. (13.12) Любые предложения по изменениям, касающимся организации производства и контроля качества лекарственных средств, должны быть подготовлены, проверены и утверждены соответствующими подразделениями, а затем проверены и утверждены подразделением (подразделениями) качества.

543. (13.13) Необходимо оценить возможное влияние предложенного изменения на качество промежуточной продукции или ФС. Процедура классификации изменений может помочь в определении объема испытаний, валидации и документации, требуемых для обоснования изменений, вносимых в валидированный процесс. Изменения могут быть классифицированы (например, как существенные или несущественные) в зависимости от их характера и объема, а также влияния, которое они могут оказать на процесс. С учетом обоснованного заключения производитель должен определить, какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений.

544. (13.14) При внедрении утвержденных изменений необходимо пересмотреть все документы, на содержание которых влияют эти изменения.

545. (13.15) После внедрения изменения необходимо провести оценку первых серий, произведенных или испытанных после внесения этого изменения.

546. (13.16) Производитель должен оценить возможность воздействия критических изменений на стабильность и, следовательно, на установленные даты повторных испытаний или даты истечения срока годности. При необходимости образцы промежуточной продукции или ФС, которые были произведены посредством измененного процесса, могут быть введены в программу ускоренного изучения стабильности и (или) включены в программу мониторинга стабильности.

547. (13.17) Производитель должен проинформировать соответствующих производителей лекарственных препаратов об изменениях в установленных технологических процессах и процедурах контроля процесса, которые могут повлиять на качество ФС.

ОТКЛОНЕНИЕ И ПОВТОРНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ (14)

Отклонение (14.1)

548. (14.10) Промежуточную продукцию и ФС, которые не соответствуют утвержденным спецификациям, необходимо четко промаркировать соответствующим образом и содержать в условиях карантина. Такая промежуточная продукция или ФС может подвергаться повторной обработке или переработке. Окончательное решение в отношении отклоненных материалов должно быть оформлено документально.

Повторная обработка (14.2)

549. (14.20) Повторное введение в процесс промежуточной продукции или ФС, включая продукцию, не соответствующую спецификациям, и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других соответствующих стадий обработки химическими или физическими способами (например, дистилляция, фильтрация, хроматографирование, измельчение), являющихся частью установленного производственного процесса, обычно считаются приемлемыми. Однако если повторная обработка используется для большинства серий, то ее необходимо включить в качестве части стандартного технологического процесса.

550. (14.21) Продолжение осуществления стадии технологического процесса после того, как контроль в процессе производства показал, что стадия не завершена, считается частью обычного процесса, а не повторной обработкой.

551. (14.22) Повторное введение непрореагировавшего вещества в процесс и повторное проведение химической реакции считаются повторной обработкой, если это не является частью установленного процесса. Такой повторной обработке должна предшествовать тщательная оценка, гарантирующая, что это не повлияет отрицательно на качество промежуточной продукции или ФС вследствие возможного образования

побочных продуктов и веществ, прореагировавших сверх установленной нормы.

Переработка (14.3)

552. (14.30) Перед принятием решения о переработке серий, не соответствующих спецификациям, необходимо провести расследование причин такого несоответствия.

553. (14.31) Серии, подвергнутые переработке, должны быть объектами (если для этого есть основания) соответствующих оценки, испытаний, исследования стабильности и документального оформления, чтобы гарантировать, что переработанная продукция по качеству эквивалентна продукции, произведенной посредством первоначально установленного производственного процесса. Наиболее целесообразным подходом к валидации процедур переработки является сопутствующая валидация. Данный подход позволяет составить записи процедуры переработки, установить порядок ее проведения и определить ожидаемые результаты. Если переработке подлежит только одна серия, то может быть составлен письменный отчет, а серия разрешена к выпуску сразу после подтверждения ее качества.

554. (14.32) Производитель должен утвердить процедуры для сравнения профиля примесей каждой переработанной серии с профилями примесей серий, произведенных посредством установленного процесса. Если применяемые аналитические методики не позволяют надлежащим образом охарактеризовать переработанную серию, то следует воспользоваться дополнительными методиками.

Регенерация материалов и растворителей (14.4)

555. (14.40) Регенерация (например, из маточной жидкости или фильтратов) реактивов, промежуточной продукции или ФС считается допустимой при наличии утвержденных процедур регенерации и соответствии регенерированных материалов спецификациям, подходящим для предполагаемого использования таких материалов.

556. (14.41) Допускаются регенерация и повторное использование растворителей в тех же или других процессах при условии, что процедуры регенерации контролируют и проверяют для обеспечения соответствия растворителей спецификациям перед их повторным использованием или смешиванием с другими одобренными материалами.

557. (14.42) Допускается смешивать новые и регенерированные растворители и реактивы, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех технологических процессов, в которых они могут использоваться.

558. (14.43) Использование регенерированных растворителей, маточных жидкостей и других регенерированных веществ должно быть оформлено документально.

Возврат (14.5)

559. (14.50) Производитель должен надлежащим образом маркировать возвращенную промежуточную продукцию или возвращенные ФС и содержать их в условиях карантина.

560. (14.51) Если у производителя возникают сомнения относительно соблюдения надлежащих условий хранения или транспортировки возвращенной промежуточной продукции или возвращенных ФС до или в процессе их возврата или относительно состояния тары в части возможного влияния на качество, то возвращенная промежуточная продукция или возвращенные ФС подлежат повторной обработке, переработке или уничтожению в зависимости от конкретной ситуации.

561. (14.52) Производитель должен вести записи возврата промежуточной продукции или ФС. Для каждого возврата в документации необходимо указать:

наименование и адрес грузополучателя;

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

причину возврата;

указание на использование или уничтожение возвращенной промежуточной продукции или ФС.

ПРЕТЕНЗИИ И ОТЗЫВЫ (15)

562. (15.10) Производитель должен документально оформлять и расследовать согласно утвержденной инструкции все полученные им претензии относительно качества независимо от того, в какой форме (устной или письменной) изложены такие претензии.

563. (15.11) Записи рассмотрения претензий должны содержать:

наименование и адрес лица, предъявившего претензию;

фамилию, имя, отчество (при наличии), а при необходимости также должность лица, предъявившего претензию, и номер его телефона;

суть претензии (включая название и номер серии ФС);

дату поступления претензии;

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

дальнейшие действия по рассмотрению претензии;

ответ, отправленный лицу, предъявившему претензию (включая дату отправки такого ответа);

окончательное решение относительно серии или партии промежуточной продукции или ФС.

564. (15.12) Записи рассмотрения претензий необходимо сохранять для оценки тенденций, частоты поступления претензий и их серьезности для принятия дополнительного и, при необходимости, немедленного корректирующего действия.

565. (15.13) Производитель должен утвердить процедуру для определения обстоятельств, при которых необходимо рассматривать вопрос об отзыве промежуточной продукции или ФС.

566. (15.14) Процедура отзыва должна определять, кто должен принимать участие в оценке информации, как необходимо начинать процедуру отзыва, кто должен быть проинформирован об отзыве и как необходимо поступать с отозванным материалом.

567. (15.15) В случае серьезной или потенциально угрожающей жизни ситуации производитель должен проинформировать об этом уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, а также компетентные органы всех стран, куда была направлена продукция.

ПРОИЗВОДСТВО ПО ДОГОВОРУ (ВКЛЮЧАЯ ЛАБОРАТОРИИ) (16)

568. (16.10) Все исполнители, работающие по договору (включая лаборатории), должны соблюдать требования настоящих Правил. Необходимо уделить особое внимание предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости.

569. (16.11) Заказчик должен оценивать исполнителя, работающего по договору (включая лаборатории), с целью определения соответствия конкретных операций, выполняемых на производственных площадках исполнителя, работающего по договору, требованиям настоящих Правил.

570. (16.12) В договоре, заключаемом между заказчиком и исполнителем, рекомендуется подробно определять обязанности сторон в отношении соблюдения требований настоящих Правил, включая мероприятия каждой из сторон по обеспечению качества.

571. (16.13) Рекомендуется предусматривать в договоре возможность заказчика проводить аудит деятельности исполнителя на соответствие требованиям настоящих Правил.

572. (16.14) Рекомендуется предусматривать в договоре условие о том, что исполнитель вправе привлекать третьих лиц для исполнения договора только с согласия заказчика.

573. (16.15) Производственные и лабораторные записи необходимо хранить на производственной площадке, на которой выполнялись работы. Такие записи должны быть легко доступны.

574. (16.16) Рекомендуется предусматривать в договоре условие о том, что исполнитель не вправе вносить изменения в согласованные сторонами технологический процесс, оборудование, методики испытаний, спецификации, а равно в иные условия договора без согласия заказчика.

ОРГАНИЗАЦИИ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ПЕРЕУПАКОВКУ И (ИЛИ) ПЕРЕМАРКИРОВКУ (17)

Область применения (17.1)

575. (17.10) Требования, установленные пунктами 575-589 настоящих Правил распространяются на организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, которые не являются первоначальными производителями ФС или промежуточной продукции.

576. (17.11) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны соблюдать требования настоящей главы.

Прослеживаемость реализованных фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (17.2)

577. (17.20) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны обеспечивать полную прослеживаемость реализуемых ими ФС и промежуточной продукции. Для этого необходимо иметь и хранить следующие документы и сведения:

наименование первоначального производителя;

адрес первоначального производителя;

заказы на поставку;

накладные (транспортные документы);

документацию о приемке;

название или обозначение ФС или промежуточной продукции;

номер серии, присвоенный производителем;

информацию о транспортировке и реализации;

все оригиналы документов, подтверждающих качество, включая документы, подтверждающие качество, полученные после переупаковки и (или) перемаркировки, а также полученные от первоначального производителя;

дату проведения повторных испытаний или дату истечения срока годности.

Управление качеством (17.3)

578. (17.30) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны создать и внедрить эффективную систему управления качеством, как указано в пунктах 289-308 настоящих Правил, а также вести необходимую документацию.

Переупаковка, перемаркировка и хранение фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (17.4)

579. (17.40) Переупаковку, перемаркировку и хранение ФС и промежуточной продукции необходимо осуществлять в соответствии с требованиями настоящих Правил, чтобы избежать перепутывания или утраты подлинности либо чистоты ФС или промежуточной продукции.

580. (17.41) Переупаковку необходимо осуществлять в соответствующих условиях производственной среды для предотвращения контаминации или перекрестной контаминации.

Стабильность (17.5)

581. (17.50) Если ФС или промежуточную продукцию переупаковывают в тару (первичную упаковку), тип которой отличается от используемого производителем ФС или промежуточной продукции, то необходимо исследовать стабильность для обоснования установленных даты истечения срока годности или даты проведения повторных испытаний.

Передача информации (17.6)

582. (17.60) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны передавать всю информацию о качестве и решениях уполномоченного федерального органа исполнительной власти, полученную от производителя ФС или промежуточной продукции, приобретателю, а информацию от приобретателя – производителю ФС или промежуточной продукции.

583. (17.61) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, при реализации ФС или промежуточной продукции приобретателю должны указывать наименование первоначального производителя ФС или промежуточной продукции и номер (номера) поставляемой серии.

584. (17.62) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, обязаны также по запросу уполномоченного федерального органа исполнительной власти предоставить информацию о первоначальном производителе ФС или промежуточной продукции. Первоначальный производитель может предоставить такую информацию уполномоченному федеральному органу исполнительной власти непосредственно или через своих представителей.

585. (17.63) В отношении документов, подтверждающих качество, необходимо соблюдать специальные требования, предусмотренные пунктами 492-496 настоящих Правил.

Работа с претензиями и отзывами (17.7)

586. (17.70) Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны вести записи рассмотрения претензий и отзывов по правилам, предусмотренным пунктами 562-567 настоящих Правил, в

отношении всех претензий и отзывов, которые попадают в сферу их деятельности.

587. (17.71) При необходимости организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны рассматривать претензию вместе с первоначальным производителем ФС или промежуточной продукции, чтобы определить, следует ли предпринимать дальнейшие действия совместно с другими приобретателями, которые могли получить такие же ФС или промежуточную продукцию, либо с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, либо со всеми заинтересованными сторонами. Расследование причины претензии или отзыва должно проводиться и оформляться документально соответствующей стороной.

588. (17.72) Если претензия касается первоначального производителя ФС или промежуточной продукции, то записи рассмотрения претензий, которые ведут организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны содержать любые ответы, полученные от первоначального производителя ФС или промежуточной продукции (включая дату и предоставленную информацию).

Работа с возвратами (17.8)

589. (17.80) Работа с возвратами продукции должна проводиться в соответствии с требованиями, установленными пунктом 561 настоящих Правил. Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку, должны вести документацию по возвращенным ФС и промежуточной продукции.

СПЕЦИАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СУБСТАНЦИЯМ, ПРОИЗВОДИМЫМ ПУТЕМ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК ИЛИ ФЕРМЕНТАЦИИ (18)

Общие требования (18.1)

590. (18.10) В пунктах 590-621 настоящих Правил определены специальные требования относительно контроля ФС или промежуточной продукции, которые производятся посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных организмов. Указанные требования не должны рассматриваться отдельно от других, поскольку требования, приведенные в других пунктах настоящих Правил, также применимы к такой продукции. Для «классических» процессов получения низкомолекулярных веществ и для процессов, в которых используются рекомбинантные и нерекомбинантные организмы для производства белков и (или) полипептидов, должны применяться одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В данных пунктах указаны эти различия, если они существуют на

практике. Степень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

591. (18.11) Термин «биотехнологический процесс» относится к использованию клеток или организмов, полученных или модифицированных посредством технологии рекомбинантной ДНК, гибридомной или другой технологии, с целью производства ФС. ФС, полученные с помощью биотехнологических процессов, обычно состоят из таких высокомолекулярных соединений, как белки и полипептиды, специальные требования в отношении которых приведены в пунктах 590-621 настоящих Правил. По технологии рекомбинантной ДНК также могут быть получены определенные ФС с низкой молекулярной массой, такие как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля этих видов ФС аналогичен уровню, применяемому для классической ферментации.

592. (18.12) Термин «классическая ферментация» относится к процессам получения ФС, в которых используются природные микроорганизмы и (или) микроорганизмы, модифицированные общепринятыми методами (например, посредством облучения или химического мутагенеза). ФС, полученные посредством «классической ферментации», обычно являются продуктами с низкой молекулярной массой, такими как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

593. (18.13) Производство ФС или промежуточной продукции из клеточных культур или методом ферментации включает в себя такие процессы, как культивирование клеток или экстрагирование и очистка материала, полученного от живых организмов. Эти процессы могут включать дополнительные стадии, являющиеся частью производственного процесса, такие как физико-химическая модификация. Используемое исходное сырье (среды, буферные компоненты) может обеспечивать возможность роста контаминирующих микроорганизмов. В зависимости от источника, способа получения и предполагаемого применения ФС или промежуточной продукции может быть необходим контроль бионагрузки, контаминации вирусами и (или) эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

594. (18.14) Для обеспечения качества промежуточной продукции и (или) ФС на всех стадиях производства должен быть установлен надлежащий контроль. Несмотря на то, что настоящая глава применяется, начиная со стадии культивирования клеток или ферментации, предшествующие стадии (например, создание банка клеток) необходимо осуществлять при надлежащем производственном контроле. Настоящая глава охватывает культивирование клеток или ферментацию, начиная с того момента, когда из банка клеток извлекают флакон с культурой клеток для использования в производстве.

595. (18.15) Для сведения к минимуму риска контаминации производитель должен использовать надлежащее оборудование и проводить контроль производственной среды. Критерии приемлемости для качества

производственной среды и частота контроля зависят от стадии и условий технологического процесса (открытые, закрытые или изолированные системы).

596. (18.16) При технологическом контроле необходимо учитывать:

поддержание рабочего банка клеток (если он имеется);

правильный посев и рост культуры;

контроль критических рабочих параметров во время культивирования клеток или ферментации;

контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности, где это применимо;

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

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

вопросы вирусной безопасности.

597. (18.17) Там, где это применимо, должно быть доказано, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси и контаминанты удалены.

Поддержание банка клеток и ведение записей (18.2)

598. (18.20) До ступ к банкам клеток должен быть разрешен только лицам, имеющим на это полномочия.

599. (18.21) Банки клеток должны храниться в условиях, специально предназначенных для обеспечения поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

600. (18.22) Производитель должен вести и сохранять записи использования и условий хранения флаконов из банков клеток.

601. (18.23) В случае необходимости банки клеток должны периодически проверяться с целью определения их пригодности для использования.

602. (18.24) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования в отношении содержания банков клеток, такие требования должны соблюдаться.

Культивирование клеток или ферментация (18.3)

603. (18.30) Если клеточные субстраты, среды, буферы и газы необходимо добавлять в асептических условиях, то по возможности должны использоваться закрытые или изолированные системы. Если посев в первоначальной емкости или последующие переносы или добавления (в частности, сред, буферов) выполняются в открытых емкостях, то необходимо

осуществлять контроль и соответствующие процедуры для сведения к минимуму риска контаминации.

604. (18.31) Если микробная контаминация может повлиять на качество ФС, то операции с использованием открытых емкостей должны проводиться в боксе, обеспечивающем биологическую безопасность, или в производственной среде, контролируемой таким же образом.

605. (18.32) При работе с культурами клеток персонал должен быть одет в специальную одежду и соблюдать специальные меры предосторожности.

606. (18.33) Для обеспечения постоянства установленного процесса производитель должен контролировать критические рабочие параметры (например, температуру, pH, скорость перемешивания, добавление газов, давление). Также производитель должен контролировать рост, жизнеспособность (для большинства процессов культивирования клеток) и, где это применимо, продуктивность клеток. Критические параметры будут различными от процесса к процессу, и для классической ферментации может не потребоваться контроль определенных параметров (например, жизнеспособности клеток).

607. (18.34) Оборудование, используемое для культивирования клеток, после использования должно быть очищено и стерилизовано. При необходимости оборудование для проведения ферментации также должно быть очищено, подвергнуто санитарной обработке или стерилизовано.

608. (18.35) Питательные среды перед их использованием необходимо стерилизовать для предотвращения неблагоприятного влияния на качество ФС.

609. (18.36) Производитель должен утвердить процедуры для выявления контаминации и определения действий, которые необходимо осуществить. К ним относятся процедуры определения влияния контаминации на продукцию и процедуры деконтаминации оборудования и возвращения его к состоянию, позволяющему использовать это оборудование для производства последующих серий.

610. Производитель должен при необходимости идентифицировать посторонние организмы, обнаруженные в ходе процессов ферментации, и оценить влияние их присутствия на качество продукции. Результаты таких оценок должны быть приняты во внимание при решении вопроса о возможности использования полученного материала.

611. (18.37) Производитель должен сохранять записи случаев выявления контаминации.

612. (18.38) После очистки универсального (предназначенного для производства многих видов продукции) оборудования между циклами по производству разной продукции может потребоваться проведение дополнительных испытаний с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.

Сбор, выделение и очистка (18.4)

613. (18.40) Стадии сбора как для удаления клеток или клеточных компонентов, так и для сбора клеточных компонентов после разрушения должны осуществляться с помощью оборудования и в зонах, предназначенных для сведения к минимуму риска контаминации.

614. (18.41) Пр оцедуры сбора и очистки, позволяющие удалять или инактивировать микроорганизм-продуцент, клеточные остатки и компоненты сред (при сведении к минимуму разрушения, контаминации и снижения качества), должны обеспечивать получение промежуточной продукции или ФС постоянного качества.

615. (18.42) После использования все оборудование должно быть очищено и подвергнуто санитарной обработке в установленном порядке. Производство нескольких последовательных серий промежуточной продукции и ФС без очистки оборудования допускается только в том случае, если это не оказывает влияния на их качество.

616. (18.43) При использовании открытых систем очистка должна проводиться в контролируемых условиях производственной среды, обеспечивающих сохранение качества продукции.

617. (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.

Стадии удаления или инактивации вирусов (18.5)

618. (18.50) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования в отношении удаления или инактивации вирусов, такие требования должны соблюдаться.

619. (18.51) Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их необходимо осуществлять в пределах параметров, прошедших валидацию.

620. (18.52) Производитель должен принимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения потенциальной контаминации вирусами продукции, прошедшей стадии удаления или инактивации вирусов, от продукции, которая эти стадии не прошла. Поэтому обработку в открытых системах необходимо осуществлять в зонах, отделенных от других этапов технологического процесса и имеющих отдельные системы обработки воздуха.

621. (18.53) Одно и то же оборудование, как правило, не используют на различных стадиях очистки. Если необходимо использовать одно и то же оборудование, перед повторным использованием его необходимо надлежащим образом очистить и подвергнуть санитарной обработке. Производитель должен предпринимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения возможного переноса вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или производственную среду).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (19)

Общие требования (19.1)

622. (19.10) Не все виды контроля, описанные в предыдущих пунктах настоящей главы, применимы при производстве оригинальной ФС, предназначенной для проведения исследований во время ее разработки. В пунктах 622-644 настоящих Правил приведены специальные требования к этим ФС.

623. (19.11) Контроль, осуществляемый при производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, должен соответствовать фазе разработки лекарственного препарата, в состав которого входит ФС. Процесс и методики исследований должны быть гибкими для обеспечения возможности внесения изменений по мере накопления знаний о процессе и продвижения исследований лекарственного препарата от доклинических исследований к клиническим исследованиям. Когда разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой ФС получают для применения в лекарственном препарате, предназначенном для клинических исследований, производители должны гарантировать, что ФС произведены с помощью подходящих технических средств с использованием соответствующих процедур производства и контроля, необходимых для обеспечения качества ФС.

Качество (19.2)

624. (19.20) При производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо применять соответствующие требования настоящих Правил и надлежащую процедуру одобрения каждой серии.

625. (19.21) Необходимо организовать независимое(ые) от производства подразделение (подразделения) качества для одобрения или отклонения каждой серии ФС, предназначенной для клинических исследований.

626. (19.22) Некоторые из функций по проведению испытаний, выполняемых обычно подразделением (подразделениями) качества, можно осуществлять в других подразделениях.

627. (19.23) Мероприятия в отношении качества должны включать систему испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и ФС.

628. (19.24) Производитель должен анализировать проблемы, связанные с производством и качеством ФС, предназначенных для клинических исследований.

629. (19.25) Текст маркировки ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо надлежащим образом контролировать. В нем должно быть указано, что вещество предназначено для исследовательских целей.

Помещения и оборудование (19.3)

630. (19.30). Во время всех фаз клинического исследования, включая использование опытных участков или лабораторий для производства серий ФС, предназначенных для клинических исследований, должны быть предусмотрены процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и соответствует своему назначению.

631. (19.31) Порядок эксплуатации оборудования должен гарантировать проведение работ с исходным сырьем таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

Контроль исходного сырья (19.4)

632. (19.40) Исходное сырье, используемое при производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо оценивать посредством проведения испытаний или получать вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком. Производитель также должен проводить испытание исходного сырья на подлинность. Если вещество считается опасным, то достаточно анализа, проведенного поставщиком.

633. (19.41) В некоторых случаях пригодность исходного сырья можно определять перед использованием на основании результатов, полученных при проведении реакции небольшого масштаба (то есть испытаний функциональной пригодности), что предпочтительнее, чем проведение только аналитических испытаний.

Производство (19.5)

634. (19.50) Производство ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо фиксировать в лабораторных журналах, в записях на серию или с помощью других подходящих средств. Эти документы должны включать информацию об использовании материалов, об оборудовании, технологическом процессе, а также научные наблюдения.

635. (19.51) Ожидаемые выходы продукции могут отличаться от ожидаемых выходов продукции в процессах, выполняемых в промышленном масштабе, и быть менее определенными по сравнению с ними. Расследования причин отклонений от величины ожидаемого выхода не требуется.

Валидация (19.6)

636. (19.60) Если произведена одна серия ФС ли бо если изме нения

процесса во время разработки ФС делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, валидация процесса производства ФС, предназначенной для клинических исследований, обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество ФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки и при необходимости квалификации оборудования.

637. (19.61) Если серии производятся для коммерческого использования, валидацию процесса необходимо проводить в соответствии с пунктами 511-539 настоящих Правил, даже если такие серии производятся в опытном или опытно-промышленном масштабе.

Изменения (19.7)

638. (19.70) Производитель должен вносить соответствующие изменения во время разработки по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний необходимо надлежащим образом регистрировать.

Лабораторный контроль (19.8)

639. (19.80) Несмотря на то, что аналитические методики, используемые для оценки серии ФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, они должны быть научно обоснованы.

640. (19.81) Производитель должен организовать систему хранения архивных образцов всех серий. Эта система должна обеспечивать сохранение достаточного количества каждого архивного образца в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

641. (19.82) Определение даты истечения срока годности и даты проведения повторных испытаний, как указано в пунктах 504-507 настоящих Правил, применимо по отношению к существующим ФС, предназначенным для клинических исследований. Для новых ФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, требования, указанные в пунктах 504-507 настоящих Правил, обычно не применяются.

Документация (19.9)

642. (19.90) Система документации должна гарантировать, что информация, полученная в ходе разработки и производства ФС, предназначенных для клинических исследований, будет должным образом оформлена документально и доступна для использования.

643. (19.91) Разработка и применение аналитических методик, используемых для подтверждения выпуска серии ФС, предназначенной для клинических исследований, должны быть оформлены документально.

644. (19.92) Производитель должен разработать и внедрить систему хранения записей по производству и контролю и соответствующей документации. Эта система должна обеспечивать хранение записей и документов в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ (20)

645. Для целей настоящей главы кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

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

вспомогательные материалы – материалы, за исключением растворителей, которые являются вспомогательными при производстве промежуточной продукции или фармацевтической субстанции и сами по себе не участвуют в химической или биологической реакции (например, фильтрующие материалы, активированный уголь);

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

выход теоретический – количество, которое определено на основании количества используемого материала и может быть произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса;

дата истечения срока годности – дата, указанная на упаковке и (или) этикетках фармацевтической субстанции и обозначающая период времени, в течение которого при хранении в установленных условиях характеристики фармацевтической субстанции должны оставаться в пределах спецификаций, и по истечении которого фармацевтическую субстанцию нельзя использовать;

дата повторного испытания – дата проведения повторного контроля материала для подтверждения его пригодности для дальнейшего использования;

исходное сырье для производства фармацевтической субстанции – сырье, промежуточная продукция или другие фармацевтические субстанции,

которые используются для производства фармацевтических субстанций и входят в структуру фармацевтической субстанции в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье для производства фармацевтической субстанции может быть приобретено производителем по договору у одного или нескольких поставщиков, либо может производиться им самостоятельно. Исходное сырье для производства фармацевтической субстанции, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру;

компьютерная система – группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спроектированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций;

контаминация – нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или ФС во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортировки;

критерии приемлемости (допустимые нормы) – числовые пределы, интервалы или другие соответствующие меры для принятия результатов испытаний;

критический – термин, относящийся к производственной стадии, условию технологического процесса, требованию испытаний или любому другому существенному параметру или предмету, которые должны контролироваться в пределах заданных критериев для обеспечения соответствия лекарственного средства и (или) фармацевтической субстанции утвержденной спецификации;

материал – общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, фармацевтическую субстанцию, упаковочные материалы, материалы для маркировки;

маточная жидкость – остаточная жидкость после процессов кристаллизации или выделения. Маточная жидкость может содержать непрореагировавшие вещества, промежуточные продукты, некоторые количества фармацевтической субстанции и (или) примесей. Она может быть использована для дальнейшей обработки;

обеспечение качества – совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все лекарственные средства и (или) фармацевтические субстанции имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии;

отклонение – отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта;

переработка – проведение одной или нескольких стадий, отличающихся от установленного производственного процесса, с целью обработки такой промежуточной продукции или фармацевтической субстанции, которая не соответствует стандартам или спецификациям, для

получения промежуточной продукции или фармацевтической субстанции приемлемого качества (например, перекристаллизация с помощью другого растворителя);

подписано, подпись – подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Эта подпись может быть в виде инициалов, полного рукописного варианта фамилии, имени и отчества (при наличии), рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи;

подразделение (подразделения) качества – подразделение, которое независимо от производства и выполняет обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные подразделения обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации;

примесь – любой компонент, присутствующий в промежуточной продукции или фармацевтической субстанции, наличие которого нежелательно;

производитель, работающий по договору – производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя;

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

профиль примесей – описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в фармацевтической субстанции;

растворитель – неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточной продукции или фармацевтической субстанции;

стандартный образец, вторичный – субстанция установленного качества и чистоты, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, используемая в качестве стандартного образца для текущих лабораторных анализов;

стандартный образец, первичный – субстанция, которая является подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний и которая должна обладать высокой степенью чистоты. Этот стандарт может быть: 1) получен из официально признанного источника или 2) получен посредством независимого синтеза, или 3) получен из используемого в производстве вещества с высокой степенью чистоты, или 4) приготовлен посредством последующей очистки вещества, используемого в производстве;

фармацевтические субстанции (ФС) – лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность*.

* Пункт 2 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

Приложение № 1
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

I. ПРИНЦИП

1. К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Указанные положения зависят от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Для обеспечения качества при производстве стерильных препаратов необходимо придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Конечная стадия производства или контроль готовой продукции не являются единственным средством обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

2. Детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и других объектов мониторинга по микроорганизмам и частицам определены нормативными правовыми актами Российской Федерации.

II. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

3. (1) Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и упаковочных материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты, отвечающий соответствующему уровню чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

4. (2) Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению должны осуществляться в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Технологические операции делятся на две категории: первая, когда продукцию подвергают финишной стерилизации (в первичной упаковке), и вторая, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

5. (3) Чистые зоны (помещения) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты производственной среды в эксплуатируемом состоянии с целью сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукта или обрабатываемого исходного сырья и материалов.

6. Для обеспечения соответствия требованиям в «эксплуатируемом» состоянии, чистые зоны (помещения) должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии.

7. «Оснащенное» состояние – состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

8. «Эксплуатируемое» состояние – это состояние, при котором чистое помещение и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала.

9. Требования к «оснащенному» и «эксплуатируемому» состояниям должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

10. Чистые зоны (помещения) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре класса:

класс А – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, в частности, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с (нормативное значение) на рабочей поверхности, находящейся в открытой чистой зоне. Поддержание ламинарности должно быть доказано и провалидировано. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями;

класс В – зона, непосредственно окружающая зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения;

классы С и D – чистые зоны для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

III. КЛАССИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ И ЧИСТЫХ ЗОН

11. (4) Чистые помещения и чистые зоны классифицируются*. Подтверждение класса чистоты необходимо четко отделять от мониторинга производственной среды при проведении процесса. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса приведена в таблице № 1.

* Справочно: ГОСТ Р ИСО 14644-1 (EN ISO 14644-1).

Таблица № 1

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 куб. м воздуха при размере частиц, равном или большем			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

12. (5) Для целей классификации в зонах класса A минимальный объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 $м^3$ для каждой точки отбора проб. Класс A соответствует классу ИСО 4.8 по показателю предельного количества частиц в воздухе размером ≥ 5,0 мкм.

Класс B (в оснащенном состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 5 по количеству частиц обоих указанных размеров.

Класс C (в оснащенном и эксплуатируемом состояниях) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 7 и ИСО 8 соответственно.

Класс D (в оснащенном состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 8.

Для подтверждения класса чистоты применяется методика*, в которой регламентированы как минимальное количество точек для отбора проб, так и объем пробы с учетом пределов данного класса для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

13. (6) Для подтверждения класса необходимо использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером ≥ 5,0 мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха должны использоваться изокинетические насадки для отбора проб.

14. (7) Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии допустимо проводить во время работы или при моделировании рабочих операций, или при наполнении питательными средами, как того требует моделирование ситуации, при которой имитируются предельно допустимые параметры ведения технологического процесса при самых неблагоприятных факторах и условиях (далее – наихудший случай)**.

IV. МОНИТОРИНГ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ И ЧИСТЫХ ЗОН

* Справочно: ГОСТ Р ИСО 14644-1 (EN ISO 14644-1).

** Справочно: Указания по проведению испытаний для подтверждения постоянного соответствия заданному классу чистоты приведены в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-2 (EN ISO 14644-2).

15. (8) Необходимо проводить текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и (или) чистых зон.

16. (9) Для зон класса А мониторинг частиц должен проводиться непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность, в частности, живые организмы или радиологическая опасность. В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также необходимо проводить мониторинг во время моделирования операций. В зонах класса А мониторинг должен проводиться с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения – поднять тревогу. Непосредственно в месте наполнения не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером $\geq 5{,}0$ мкм в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

17. (10) Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. В зонах класса В мониторинг должен проводиться с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги можно было бы принять экстренные меры.

18. (11) Системы мониторинга аэрозольных частиц могут состоять из независимых счетчиков частиц, из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц, или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля должны учитываться требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб необходимо учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга необходимо также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе, например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов.

19. (12) При использовании автоматизированной системы текущего мониторинга объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге может отличаться от объема проб при проведении квалификации чистых помещений и чистых зон.

20. (13) В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером ≥ 5.0 мкм имеет особое значение, поскольку это является важным

инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером ≥ 5.0 мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и прочих факторов. Однако если счетчик последовательно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность контаминации, что требует расследования. Такие случаи могут заблаговременно указывать на неисправность системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил во время наладки оборудования или его эксплуатации.

21. (14) Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью 15-20 минут (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

22. (15) Мониторинг зон класса C и D в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако в любом случае должно быть достигнуто рекомендованное значение «периода очистки».

23. (16) Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные нормативы чистоты.

24. (17) Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены в таблице № 2, а также в пунктах 35-42 настоящего Приложения.

Таблица № 2

Класс	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (пункты 35-37 настоящего Приложения)
A	Наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации
C	Приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации. Наполнение продукции
D	Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (пункты 38-42 настоящего Приложения)
A	Асептическое приготовление и наполнение
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Операции с материалами после мойки

25. (18) При выполнении асептических процессов необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора досье на серию для выдачи

разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала. Также должен проводиться дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса, в частности, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

26. (19) Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице № 3.

Таблица № 3

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации (a)			
	В воздухе, КОЕ/куб. м	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (b)	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечание:
(a) Приведены средние значения.
(b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

27. (20) По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: уровень тревоги и уровень действия. В операционных процедурах должны быть описаны корректирующие действия в случае превышения этих пределов.

V. ИЗОЛИРУЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

28. (21) Использование изолирующей технологии сводит к минимуму вмешательство человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробной контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из производственной среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и его комплектующие должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Передаточные устройства могут быть разными: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих устройства для стерилизации.

29. (22) Передача материалов внутрь и наружу изолятора является одним из самых больших потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций, представляющих высокие риски для качества продукции. В то же

время допускается, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

30. (23) Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды необходимо контролировать, и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D.

31. (24) Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, в частности, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

32. (25) Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов «перчатки - рукава».

VI. ТЕХНОЛОГИЯ «ВЫДУВАНИЕ - НАПОЛНЕНИЕ - ГЕРМЕТИЗАЦИЯ»

33. (26) Устройство «выдувание - наполнение - герметизация» представляет собой устройство специальной конструкции, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Устройство «выдувание - наполнение - герметизация», используемое в асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено, по крайней мере, в зоне класса С при условии использования одежды, применяемой в зонах для классов А и (или) В. Производственная среда в оснащенном состоянии должна соответствовать установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии – только по микроорганизмам. Устройство «выдувание - наполнение - герметизация», используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, должно устанавливаться, по крайней мере, в зоне класса D.

34. (27) Учитывая особенности указанной технологии, необходимо обращать особое внимание на:

конструкцию и квалификацию оборудования;

валидацию и воспроизводимость процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»;

пространство чистого помещения, которое является производственной средой для размещенного там оборудования;

обучение операторов и их одежду;

действия в критической зоне оборудования, включая выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения.

VII. ПРОДУКЦИЯ, ПОДВЕРГАЕМАЯ

ФИНИШНОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

35. (28) Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень рисков контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет высокие или особенные риски для продукции (в частности, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов либо ее стерилизации предшествует длительный период времени, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях), приготовление следует осуществлять в производственной среде класса С.

36. (29) Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса С.

37. (30) При повышенном риске контаминации продукта от производственной среды, в частности, если операции наполнения проходят медленно или упаковки имеют широкое горло, или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации, наполнение должно проводиться в зоне класса А с окружающей средой, по крайней мере, класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед финишной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в производственной среде класса С.

VIII. АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

38. (31) Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

39. (32) Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в производственной среде класса С. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовка мат ериалов и производство продукции должна осуществляться в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

40. (33) Обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, необходимо проводить в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

41. (34) Передачу (транспортировку) не окончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне

класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса В.

42. (35) Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

IX. ПЕРСОНАЛ

43. (36) В чистых зонах допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала, что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции, при наличии возможности, следует проводить, находясь за пределами чистых зон.

44. (37) Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если существует необходимость того, чтобы посторонние лица, не прошедшие такого обучения (например, работающие по договору строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то указанные лица должны пройти подробный инструктаж и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

45. (38) Вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с сырьем из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, допускается только в случае, если персонал соблюдает установленные процедуры в отношении входа.

46. (39) Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен быть проинструктирован о том, что он обязан сообщать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения недопустимых количества или видов контаминантов; при возникновении таких обстоятельств необходимы периодические медицинские осмотры сотрудников. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать источником микробной контаминации, должны определяться специально назначенным лицом, обладающим необходимыми полномочиями.

47. (40) В чистых зонах запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

48. (41) Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с утвержденными производителем инструкциями, разработанными таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах или внесения контаминантов в чистые зоны.

49. (42) Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и классу рабочей зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от контаминации.

50. (43) Описание необходимой одежды для каждого класса чистоты помещений приведено ниже:

класс D: волосы, а также борода и усы (при наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне;

класс C: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви практически не должны отделяться волокна или частицы;

класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии), и должен быть вставлен в воротник костюма, на лице необходимо носить маску для предотвращения распространения капелек. Также необходимо носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанин должны быть заправлены внутрь обуви, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокон или частиц и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

51. (44) Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый работник в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

52. (45) Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она впоследствии не становилась причиной контаминации. Эти операции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями. Для подготовки такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

X. ПОМЕЩЕНИЯ

53. (46) В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволять многократно применять моющие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

54. (47) Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки, использовать раздвижные двери нежелательно.

55. (48) Подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания контаминантов из пространства над ними.

56. (49) Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования необходимо выполнять так, чтобы не было углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

57. (50) Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В, используемых для асептического производства. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

58. (51) Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно обтекаться отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащенном состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

59. (52) Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.

60. (53) Подача отфильтрованного воздуха должна поддерживать положительный перепад давления относительно производственных зон с более низким классом при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (нормативное значение). Особое внимание следует уделять защите зоны наибольших рисков для качества продукции, то есть производственной среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные варианты в отношении подачи воздуха и перепада давлений, которые могут потребоваться из-за присутствия некоторых материалов, в частности, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов или бактериальных материалов, или препаратов из них. Для некоторых операций может быть

необходима деконтаминация помещений и оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистой зоны.

61. (54) Необходимо подтвердить, что направление воздушных потоков не представляет рисков для контаминации продукта, в том числе, следует удостовериться, что в зону, представляющую наибольшие риски для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

62. (55) Должна быть предусмотрена система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.

XI. ОБОРУДОВАНИЕ

63. (56) Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента подвергается непрерывной стерилизации (например, в стерилизационном туннеле).

64. (57) Оборудование, фитинги (места соединения) и зоны обслуживания рекомендуется проектировать и устанавливать таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт можно было проводить снаружи чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полной сборки оборудования.

65. (58) Если техническое обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны и необходимые нормы чистоты и (или) асептики были нарушены во время этой работы, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и (или) простерилизована (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

66. (59) Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70°С.

67. (60) Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию, а на их повторное введение в эксплуатацию должно быть выдано разрешение лицом, имеющим соответствующие полномочия.

XII. САНИТАРНАЯ ОБРАБОТКА

68. (61) Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо тщательно очищать в соответствии с утвержденной производителем инструкцией. В случае проведения дезинфекции должны применяться несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития резистентных штаммов микроорганизмов необходимо проводить регулярный контроль.

69. (62) Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы необходимо держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков, за исключением тех растворов, которые простерилизованы. Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

70. (63) Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

XIII. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

71. (64) На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

72. (65) Производство лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств, не допускается. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

73. (66) Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду необходимо выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

74. (67) Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Также необходимо учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации «наихудшего случая».

75. (68) Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного

изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания должны повторяться дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

76. (69) Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом подлежат применению следующие нормы:

а) если наполняли менее 5 000 единиц продукции, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

б) если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц продукции, то:

одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред;

две (2) контаминированные единицы – проводится расследование причин и повторная валидация;

в) если наполняли свыше 10 000 единиц, то:

одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин;

две (2) контаминированные единицы – проводится расследование причин и повторная валидация.

77. (70) При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации необходимо рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

78. (71) Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риск для технологических процессов.

79. (72) Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и в необходимых случаях на эндотоксины. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий необходимо оформлять документально.

80. (73) В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение должно быть размеренным и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

81. (74) Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте.

82. (75) В чистых зонах необходимо сводить к минимуму наличие контейнеров и материалов, от которых возможно отделение волокон.

83. (76) Необходимо принимать меры по предотвращению контаминации готовой продукции частицами.

84. (77) По окончании процесса очистки компонентов, контейнеров и оборудования с ними необходимо обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

85. (78) Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

86. (79) Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Для каждого вида продукции необходимо установить максимально допустимое время с учетом ее состава и установленного порядка хранения.

87. (80) Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации необходимо количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации можно контролировать только через соответствующие интервалы времени согласно графику. При использовании систем выпуска по параметрам определение микробной контаминации необходимо проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости должен осуществляться контроль уровня эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

88. (81) Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

89. (82) Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

XIV. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

90. (83) Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо, если применяемый метод стерилизации не описан в Государственной фармакопее Российской Федерации или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье.

91. (84) Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи с результатами.

92. (85) Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что должная эффективность будет достигнута.

93. (86) Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и должны пройти валидацию способы загрузки.

94. (87) Применение биологических индикаторов должно рассматриваться только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы необходимо хранить и использовать в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировать методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию от самих индикаторов.

95. (88) Должны быть четко определены меры, обеспечивающие разделение продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию. На каждой корзине, лотке или другой емкости для продукции или компонентов должна быть четкая этикетка с наименованием материала, номером серии и указанием, прошел он стерилизацию или нет. При необходимости могут быть использованы такие индикаторы, как автоклавная лента, для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения того, действительно ли серия стерильна.

96. (89) Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять записи, которые должны быть утверждены в рамках процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

XV. ТЕРМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

97. (90) Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

98. (91) Допускается использовать химические и биологические индикаторы, но они не должны заменять проведение физических измерений.

99. (92) Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

100. (93) После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

XVI. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПАРОМ

101. (94) При стерилизации паром необходимо контролировать температуру и давление. Рекомендуется, чтобы средства управления были независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать их соответствие требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры необходимо постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то необходимо регулярно проводить проверки камеры на герметичность.

102. (95) Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

103. (96) Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

XVII. СУХОЖАРОВАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

104. (97) При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

XVIII. РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

105. (98) Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Как правило, облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

106. (99) Во время процесса стерилизации должно проводиться измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную самой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры должны применяться лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать в течение короткого отрезка времени после облучения.

107. (100) В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

108. (101) Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции.

109. (102) Процедуры обращения с материалами должны предотвращать перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждую упаковку должны быть нанесены чувствительные к излучению цветовые индикаторы для того, чтобы различать упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

110. (103) Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

XIX. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ОКСИДОМ ЭТИЛЕНА

111. (104) Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в допустимых пределах, установленных для данного вида продукции или материала.

112. (105) Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами. Необходимо принять меры предосторожности от включения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или высушенный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

113. (106) Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Требуемое для этого время должно быть, по возможности, минимальным.

114. (107) Каждый цикл стерилизации должен контролироваться с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть досье на серию готовой продукции.

115. (108) Для каждого цикла стерилизации должны быть оформлены записи с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру необходимо регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Эти записи должны составлять часть досье на серию готовой продукции.

116. (109) Загрузку после стерилизации необходимо хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс должен пройти валидацию.

XX. ФИЛЬТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ НЕ МОГУТ БЫТЬ ПРОСТЕРИЛИЗОВАНЫ В ОКОНЧАТЕЛЬНОЙ УПАКОВКЕ

117. (110) Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке. Предпочтительным является метод стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной

способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

118. (111) В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

119. (112) Необходимо использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

120. (113) Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования необходимо проверять его целостность таким методом, как «точка пузырька», методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации должны определяться время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давлений на фильтре. Любые существенные отклонения от указанных параметров во время текущего производства необходимо регистрировать и исследовать. Результаты этих проверок должны быть включены в досье на серию продукции. Сразу после использования необходимо подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени.

121. (114) Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда возможность более длительного его использования подтверждена валидацией.

122. (115) Фильтр не должен оказывать влияние на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

XXI. ОКОНЧАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ

123. (116) Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса А до их окончательного укупоривания пробкой.

124. (117) Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции должен проводиться установленными методами.

125. (118) Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на

укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка). В связи с этим обжим колпачка после укупоривания пробкой необходимо выполнять как можно раньше.

126. (119) Поскольку при обжиме колпачков может выделяться большое количество механических частиц, оборудование для обжима необходимо размещать отдельно и снабжать системой вытяжки воздуха.

127. (120) Обжим колпачков на флаконах может проводиться как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем укупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты колпачки.

128. (121) Флаконы без пробки или со смещенной пробкой необходимо удалять до обжима колпачка. В случае если при обжиме колпачков необходимо вмешательство человека, для исключения прямого контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации должна использоваться соответствующая технология.

129. (122) Эффективным средством защиты могут быть барьеры или изоляторы, ограничивающие доступ в рабочую зону, обеспечивающие требуемые условия и сводящие к минимуму прямой доступ человека к операции обжима.

130. (123) Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени.

131. (124) Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Визуальный контроль должен проводиться при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Необходимо регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля необходимо валидировать, состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

XXII. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

132. (125) Испытание готовых продуктов на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность должна быть валидирована для каждого продукта.

133. (126) В случаях, когда получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам (Приложение № 17 к настоящим Правилам), особое внимание должно уделяться валидации и контролю всего технологического процесса.

134. (127) Выборка образцов продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, должна быть репрезентативной для всей серии, и обязательно включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, в частности:

а) (a) для продуктов, наполненных в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходило наполнение в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) (b) для продуктов, прошедших термическую стерилизацию в окончательной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

Приложение № 2
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов (далее – «биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты»), является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Фармацевтические субстанции и лекарственные препараты могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Настоящее Приложение служит руководством для всего спектра биологических фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

2. Требования, установленные настоящим Приложением, распространяются на антибиотики на биологических стадиях их производства. Правила производства лекарственных препаратов, полученных из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены Приложением № 14 к настоящим Правилам, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов – Приложением № 7 к настоящим Правилам.

3. Настоящее Приложение разделено на две основные части:

а) (a) Общее руководство (Часть А) – содержит дополнительные правила производства биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная от контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

б) (b) Специальное руководство по отдельным типам продукции (Часть В) – содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

4. Область применения настоящего Приложения включает два аспекта:

а) (a) стадия производства: до того момента, пока биологические фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является глава IV настоящих Правил. Правила для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в главе III настоящих Правил;

б) (b) вид продукции: настоящее Приложение является руководящим

документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

5. Эти два аспекта представлены в таблице № 1. Уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических фармацевтических субстанций, однако принципы настоящих Правил должны соблюдаться всегда.

6. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования:

а) (a) для тканей и клеток, используемых для производства лекарственных средств, которые становятся биологическими фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов;

б) (b) в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья в части установления требований к отбору доноров, к качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранении и транспортировке человеческой крови и ее компонентов;

в) (c) для производства и контроля генетически модифицированных организмов, в отношении которых должна быть обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами, в целях установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности, – такие требования должны соблюдаться.

Таблица № 1. Область применения настоящего Приложения

Тип и источник материалов	Пример продукции	Применение настоящих Правил к стадиям производства (выделено серым фоном)			
1. Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные препараты, иммунные сыворотки	Сбор растений, органов, тканей или жидкостей[1]	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2.Вирусы или бактерии/ферментация/культуры клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного[2] и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	Культура клеток и (или) ферментация	Инактивация при необходимости, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
3.Биотехнология /ферментация/ культуры клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии (вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	Культура клеток и (или) ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4. Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные препараты	Главный и рабочий трансгенный банк	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция, очистка и модификация	Приготовление, наполнение
5.Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор растений[3]	Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
6.Человеческого происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей	Смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
7.Человеческого и (или) животного происхождения	Лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Производство векторов[4], очистка клеток и обработка Очистка и обработка производственных векторов[5] и клеток	Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Приготовление, наполнение
	Лекарственные препараты терапии соматическими клетками	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
	Лекарственные препараты тканевой инженерии	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток[6]	Первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
Усиление требований					

Термины приведены в настоящем Приложении.

[1] Пункты 87-94 настоящего Приложения.

[2] Пункты 54-62 настоящего Приложения.

[3] Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, может применяться Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения.

[4] Когда это вирусные векторы, применяется строка 2 таблицы.

[5] Требования к человеческим тканям и клеткам, используемым при производстве лекарственных средств, содержатся в нормативных правовых актах Российской Федерации.

II. ПРИНЦИП

7. Производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

8. В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использованием химических и физических методов, способных демонстрировать высокую степень надежности, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Указанные биологические процессы могут демонстрировать свойственную им изменчивость, что приводит к существенному диапазону побочных продуктов различной природы. Поэтому принципы управления рисками для качества особенно важны для данного класса материалов и должны соблюдаться при разработке методов контроля на всех стадиях производства для минимизации вариабельности и уменьшения возможности контаминации и перекрестной контаминации.

9. Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. Многие лекарственные препараты имеют ограниченную устойчивость к широкому спектру методов очистки, в особенности к методам, предназначенным для инактивации или устранения посторонних вирусных контаминантов. Для сведения к минимуму возможности такой контаминации производитель должен уделять основное внимание планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

10. Спецификации на продукцию (в частности, спецификации в общих фармакопейных статьях, фармакопейных статьях, регистрационное досье) должны определять, могут ли (и если могут, то до какой степени и до какой стадии) вещества и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или же они должны быть стерильными. Производство также должно соответствовать другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования (например, количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

11. Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы (например, путем фильтрации), производство должно проводиться в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например, для удаления или инактивации вирусов, необходимо

руководствоваться соответствующими утвержденными процедурами. Применение соответствующего контроля и мониторинга за состоянием производственной среды, и, где это является возможным, системы уборки и стерилизации «на месте» вместе с использованием закрытых систем может значительно уменьшить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации.

12. Контроль включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс, и особое значение имеет контроль в процессе производства.

13. Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные препараты, должны соответствовать требованиям законодательства Российской Федерации в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного федерального органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток. Забор материалов и проведение испытаний должны проводиться в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования.

14. Биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и для применения в ветеринарии.

III. ОБЩЕЕ РУКОВОДСТВО (ЧАСТЬ А)

Персонал

15. (1) Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), должен проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и охраны окружающей среды.

16. (2) Для обеспечения безопасности продукции должно приниматься во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе осуществляющие контроль), при необходимости должны быть

вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также должны проходить регулярные медицинские осмотры.

17. (3) Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, должны препятствовать работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники должны проходить медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены. Медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

18. (4) С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, должны быть приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

Помещения и оборудование

19. (5) Степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды должны быть дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

20. (6) Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и устранение, хотя контаминация может проявиться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные измерения, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, должны проводиться в соответствии с принципами

управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных препаратов). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества должны учитывать принципы, изложенные в соответствующих пунктах Приложения № 1 к настоящим Правилам.

21. (7) Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, должна осуществляться в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то также необходимо использовать только специально предназначенные для этого производственные помещения.

22. (8) Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если перечисленные ниже или эквивалентные факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции) являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

а) (a) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инактивации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

б) (b) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий) на стадии разработки стратегии контроля должны учитываться такие факторы, как состояние здоровья доноров с целью снижения риска полной потери продукции;

в) (c) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

г) (d) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор должны быть отвалидированы (в том числе для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха);

д) (e) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, необходимо проводить в смежных зонах во время

производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

е) (f) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (в частности, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

ж) (g) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

23. (9) Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (в частности, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных выше факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небиологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, контроля времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

24. (10) Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не должны противоречить мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

25. (11) Системы воздухоподготовки должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции должно быть принято на основании принципов управления рисками для качества.

26. (12) Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами) используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления должны быть четко определены и должны находиться под

постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

27. (13) Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации во время проведения работ.

28. (14) Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что должно быть подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

29. (15) При наличии возможности рекомендуется использовать системы «очистки на месте» и «обработки паром на месте» («стерилизации на месте»). Конструкция вентилей на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

30. (16) Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, срок их службы должен быть определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

31. (17) Конструкция дренажных систем должна позволять проводить эффективную нейтрализацию и деконтаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Должно быть обеспечено выполнение требований законодательства Российской Федерации с целью минимизации риска контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

32. (18) Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее и (или) критическое исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

Животные

33. (19) Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Можно выделить две большие группы источников:

а) (a) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

б) (b) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства

высокотехнологичных лекарственных препаратов или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

34. Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

35. (20) В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных, другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) должны контролироваться и регистрироваться согласно постоянно действующей программе мониторинга. Для организации таких программ необходимо получать консультацию соответствующего специалиста. В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, должны быть проведены и зарегистрированы соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. Должна быть разработана процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой материал животного происхождения в качестве исходного материала или исходного сырья. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, там где применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем взятии материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы должен учитываться период выведения лекарственных средств, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья, что должно быть оформлено документально.

36. (21) Особое внимание необходимо уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

37. (22) Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена

отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

38. (23) Особое внимание должно быть уделено выполнению требований нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении виварием, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

39. (24) Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

40. (25) Для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, должна существовать система их идентификации.

Документация

41. (26) Для исходного сырья и исходных материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике, происхождении, цепи поставок, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

42. (27) Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. В отношении аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора, продукция должна рассматриваться как одна серия.

43. (28) Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются человеческие клетки или ткани доноров, должна быть обеспечена полная прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения лекарственного препарата в месте его применения. Одновременно с этим должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата, должны храниться в течение тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для

использования в особых случаях, как например клетки от специально подобранного донора. Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. При производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должна быть обеспечена прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

Производство

44. (29) Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость. Повторная оценка должна проводиться в процессе обзоров качества продукции.

45. (30) Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

Исходное сырье и исходные материалы

46. (31) Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства должна проводиться идентификация

всех исходных материалов. Дополнительные требования для биологических лекарственных препаратов изложены в главе III настоящих Правил и Приложении № 8 к настоящим Правилам, а для биологических фармацевтических субстанций в главе IV настоящих Правил.

47. (32) При оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание необходимо уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами. Также должно быть уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом).

48. (33) Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов должно основываться на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения № 1 к настоящим Правилам. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки, например, на стадии получения фармацевтической субстанции, тогда стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

49. (34) При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, такая стерилизация, при наличии возможности, должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, использующиеся для инактивации биологических материалов (в частности, радиация и фильтрация).

50. (35) Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей и клеток. Рекомендуется по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости их использование должно быть обосновано, а их применение в технологическом процессе должно быть прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

51. (36) Для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

а) (а) их приобретение, донация и проведение испытаний должно

осуществляться в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации. Организации, поставляющие исходное сырье, должны иметь разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти в соответствии с законодательством Российской Федерации. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

б) (b) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных п равовых акт ов Российской Федерации;

в) (c) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях по взятию и (или) проверке тканей, в том числе для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток. В таких случаях в соответствии с законодательством Российской Федерации должно быть назначено лицо, которое отвечает за указанные этапы работы;

г) (d) ответственное лицо в организации по взятию и (или) проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей и клеток, поставляемых организацией по взятию и (или) проверке тканей, должны быть предоставлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по взятию и (или) проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками. Такая доставка возможна с разрешения ответственного лица в организации по взятию и (или) проверке тканей;

д) (e) транспортировка человеческих тканей и клеток к производственной площадке должно осуществляться в соответствии с соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортировки;

е) (f) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с организации по взятию и (или) проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

ж) (g) должно быть заключено соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями по взятию и (или) проверке тканей, спонсорами, лицами, на имя которых выданы регистрационные удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и уполномоченных лиц).

52. (37) В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

а) (a) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которыми трансфицируют пакующие клетки, и главный банк клеток, используемый для линии пакующих клеток;

б) (b) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

в) (c) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

г) (d) принципы настоящих Правил применяются, начиная от системы банка клеток, используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

53. (38) При производственных процессах, в которых клетки человека и животных используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортировки и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации.

Система посевной культуры и банка клеток

54. (39) Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система может быть неприменимой ко всем типам высокотехнологичных лекарственных препаратов.

55. (40) Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

56. (41) Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в надлежащих условиях.

Производственная среда должна находиться под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одной и той же зоне или одного и того же персонала. Должна быть доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы настоящих Правил. Данная документация должна включать информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка, если применимо.

57. (42) После формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению банков к использованию. Должны быть проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей должно позволять проводить оценку тенденций.

58. (43) Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования должны быть приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

59. (44) Лекарственные препараты на основе клеток обычно производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации должен учитывать изменения клеточного запаса.

60. (45) Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их необходимо содержать при соответствующей температуре. Необходимо вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые

корректирующие и предупреждающие действия должны быть оформлены документально.

61. (46) Рекомендуется разделять запасы на части и хранить раздельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

62. (47) Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

Принципы работы

63. (48) При управлении изменениями с установленной периодичностью должны рассматриваться эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

64. (49) Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, должны быть определены, валидированы, документированы и поддерживаться в соответствии с установленными требованиями.

65. (50) Стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, при наличии возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие исходное сырье и исходные материалы должны вноситься через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхностей.

66. (51) Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны при наличии возможности стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам при наличии возможности рекомендуется использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

67. (52) Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении

добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

68. (53) Если это необходимо, должен осуществляться постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования необходимо соблюдать специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода.

69. (54) Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации такие процессы следует проводить в изолированных зонах.

70. (55) При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, должны быть приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов должны быть предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

71. (56) Если материалы, использующиеся для производства и контроля, включая бумажные документы, явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они должны быть соответственно дезинфицированы, или информация должна передаваться другими способами.

72. (57) При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

73. (58) Для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс должен гарантировать полную инактивацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента должны учитываться все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

74. (59) При применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества должны соблюдаться при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

75. (60) Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов изложены в Приложении № 12 к настоящим Правилам.

76. (61) Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и проливов, в случае если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке должны существовать процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

77. (62) Работа с контейнерами (например, с ампулами, флаконами), содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

78. (63) Необходимо уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись «только для аутологичного применения». Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной упаковке.

79. (64) В случае использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам должна быть подтверждена.

80. (65) Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это должно учитываться в процедурах отзыва.

Контроль качества

81. (66) Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

82. (67) В случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из

промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

83. (68) Если это допускается регистрационным досье, для определенных типов клеток (например, аутологичных клеток, используемых в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов), которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

84. (69) Для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность должны проводиться на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (если применимо).

85. (70) Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок до 14 дней, для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса и должен учитывать контроль и характерные свойства исходного сырья и исходных материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Должна проводиться непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

а) (a) оценка ответственным(-ыми) лицом(-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые должны охватывать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску уполномоченным лицом;

б) (b) оценка уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

86. Должна быть предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи должны расследоваться в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, должны регистрироваться документально.

IV. СПЕЦИАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ОТДЕЛЬНЫМ ТИПАМ ПРОДУКЦИИ (ЧАСТЬ B)

Лекарственные препараты животного происхождения (B1)

87. Настоящее руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать требования Государственной фармакопеи Российской Федерации, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

88. (1) Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны быть приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро.

89. (2) Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание сведения от уполномоченного федерального органа исполнительной власти, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации и (или) других стран, из которых сырье импортируется в Российскую Федерацию.

90. (3) Мероприятия по контролю исходного сырья и исходных

материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности.

91. (4) Должны быть предусмотрены мероприятия по контролю исходных материалов или исходного сырья, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество указанных материалов или сырья, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или исходного сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Данные мероприятия должны проводиться в отношении перемещения указанных материалов или сырья от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Необходимо осуществлять детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

92. (5) Должны проводиться постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель должен иметь полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

93. (6) Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Необходимо вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

94. (7) При ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов должны соблюдаться требования нормативных правовых актов Российской Федерации, касающиеся поставки и испытаний клеток животных.

Лекарственные препараты аллергенов (B2)

95. Исходные материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

96. (1) Для гарантии соответствия поставки исходных материалов

должно существовать их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения должны быть получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), которые используются для экстракции аллергенов, должна существовать соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

97. (2) Стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

98. (3) Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, аллергоидов, конъюгатов), должны быть описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе должны быть идентифицированы и проконтролированы.

99. (4) Смеси экстрактов аллергенов должны быть приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт должен быть определен как отдельная фармацевтическая субстанция.

Лекарственные препараты иммунных сывороток животных (B3)

100. (1) Производитель должен уделять особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование и (или) ведение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с документально оформленными процедурами.

101. (2) Процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

102. (3) Условия производства лекарственных препаратов из суб-фрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и $F(ab')_2$) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

Вакцины (B4)

103. (1) При использовании эмбрионов птиц должно быть обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

104. (2) Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

105. (3) В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

106. (4) Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта должна соответствовать технологическим инструкциям.

107. (5) В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы) должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных федеральных органов исполнительной власти. Данная документация должна быть в наличии и доступна для проверки.

Рекомбинантные продукты (B5)

108. (1) Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

109. (2) Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

Лекарственные препараты моноклональных антител (B6)

110. (1) Моноклональные антитела могут быть произведены из мышиных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих

клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

111. (2) Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

112. (3) Производственные условия для приготовления суб-фрагментов антител (например, Fab, $F(ab')_2$, scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

Лекарственные препараты трансгенных животных (B7)

113. Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

114. (1) Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться взятие и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

115. (2) Условия содержания и ухода за животными должны обеспечивать наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Должны быть разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

116. (3) Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

117. (4) Условия, при которых производится взятие материалов,

должны соответствовать нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

Лекарственные препараты трансгенных растений (B8)

118. Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

119. (1) Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры, предшествующие или следующие за мероприятиями, указанными в Общем руководстве (пункты 15-86 настоящего Приложения). Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

120. (2) Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, должно контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания.

121. (3) Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Должны быть приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

122. (4) Должны быть четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Необходимо установить пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Должно быть подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

123. (5) Должны быть зафиксированы условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный

выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных правовых актах Российской Федерации, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

Лекарственные препараты генной терапии (B9)

124. Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются пунктами 124-136 настоящего Приложения. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые положения, изложенные в пунктах 137-144 настоящего Приложения.

125. (1) Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены или от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны, быть предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов, надежность контрольных и испытательных мероприятий должна быть основана на принципах управления рисками для качества и должна соответствовать регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий должны также основываться на принципах управления рисками для качества. В случае необходимости, должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

126. (2) На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или не вирусный) и тип клеток, что должно быть учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе данной стратегии должны быть разработаны технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения и оборудование, разработаны процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

127. (3) Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля соответственно установленному

классу биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации.

128. (4) Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды) должны организовываться на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Должно учитываться перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами, содержащими генетически не модифицированные организмы.

129. (5) При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. Программа мониторинга состояния производственной среды, если это возможно, должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

130. (6) При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации должны приниматься меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

131. (7) Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План должен включать описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Должно быть оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

132. (8) Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, где это применимо, следует использовать закрытые системы. Должен быть предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

133. (9) Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке должно контролироваться согласно принципам управления рисками для качества. Должна быть показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

134. (10) Для обеспечения прослеживаемости лекарственного

препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата должно быть в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

135. (11) Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна соответствовать требованиям законодательства.

136. (12) К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

а) (a) такой процесс должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

б) (b) необходимо принять меры (включая требования, указанные в пункте 24 настоящего Приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

в) (c) требования прослеживаемости должны быть соблюдены. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

г) (d) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небиологические средства доставки гена, должны быть исследованы и документально подтверждены.

Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии (B10)

137. Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут применяться пункты 124-136 настоящего Приложения.

138. (1) Для производства данных лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные к применению лекарственные средства или медицинские изделия) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

139. (2) В случае если изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) (a) между производителем лекарственного препарата и

производителем медицинского изделия должно быть заключено соглашение, содержащее достаточную информацию о медицинском изделии, для того, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного препарата. Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) (b) соглашение производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно также предусматривать обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

140. (3) Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров должны, быть предусмотрены особые мероприятия. Должна быть обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

141. (4) Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

142. (5) Должное внимание необходимо уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации, например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания. Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения должны сводить к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться документально оформленные процедуры.

143. (6) Должны быть проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Должна также учитываться необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

144. (7) В случае необходимости должна проводиться программа мониторинга стабильности, включающая наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

V. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

145. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

адъювант – химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

аллергены – вещества антигенной или гаптенной природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию;

аллергоиды – химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина Е (IgE);

антигены – вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки ткани), способные вызвать специфические иммунные реакции;

антитела моноклональные – гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК;

антитела поликлональные – антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и (или) выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена;

антитело – белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых различий в методах их производства выделяют два главных типа антител: моноклональные антитела и поликлональные антитела;

банк клеток – совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Содержимое каждого контейнера представляет собой кратный единый пул клеток;

биологическая фармацевтическая субстанция – фа рмацевтическая субстанция, произведенная с использованием биологического источника или экстрагированная из биологического источника, которая должна быть охарактеризована с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов её производства;

биологический лекарственный препарат – лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция которого является биологической фармацевтической субстанцией;

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

вектор – агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы;

вирусный вектор – вектор, произведенный путем модификации

вируса с помощью методов молекулярной биологии для удерживания некоторых, но не всех, материнских генов вируса. При удалении генов, ответственных за способность вируса к репликации, созданный вектор является неспособным к репликации;

вне живого организма – процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

внутри живого организма – процедуры, проводимые внутри живых организмов;

вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств*, кроме фармацевтических субстанций и упаковочного материала;

гаптен – молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с «молекулой-носителем»;

ген – последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

генетически модифицированный организм (ГМО) – любой организм, за исключением организма человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что достичь такого изменения в результате естественного скрещивания и (или) естественной рекомбинации невозможно;

гибридома – иммортализованная («бессмертная») линия клеток, производящая желаемые (моноклональные) антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками;

главный банк клеток – аликвота одного пула клеток, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

главный вирусный посевной материал – аликвота одного пула вирусов, который был получен из конкретного клона вирусов при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

главный трансгенный банк – аликвота одного пула клеток трансгенных растений или животных, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

закрытая система – система, в которой фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не имеют непосредственного контакта с производственной средой;

зона – определенный набор помещений в пределах одного здания, в

---

* Пункт 3 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

зооноз – инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые могут передаваться человеку;

использование в условиях изоляции – любая деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом и при которой используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и охраны окружающей среды;

исходные материалы – все материалы, из которых лекарственное средство или фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется, за исключением упаковочных материалов. Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

клеточный запас – первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, разделенные на аликвоты и используемые в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

ответственное лицо – специально назначенное лицо в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что биологический материал (в том числе клетки и (или) ткани человека) получен, проверен, использован в процессе производства лекарственного средства включая контроль качества готового продукта, а также хранился и был отпущен в соответствии с законодательством Российской Федерации;

предоставление уполномоченным федеральным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, всех требований законодательства Российской Федерации.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское, фармацевтическое или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях соответствующего профиля.

Указанные выше обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должна сразу уведомить уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

перенос генов – процесс переноса гена в клетки, включая систему экспрессии, содержащуюся в системе доставки, которая называется вектором. Вектор может быть как вирусного, так и невирусного происхождения. После переноса генов генетически модифицированные клетки также могут называться «трансформированные клетки»;

питающие клетки – клетки, используемые в комбинированной культуре для поддержания плюрипотентности (способности дифференцироваться в множество специализированных типов клеток) стволовых клеток. Для культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток типичные питающие слои состоят из эмбриональных фибробластов мыши (ЭФМ) или эмбриональных фибробластов человека (ЭФЧ), в которых специальными методами предотвращено деление;

плазмида – часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточной хромосом. Плазмида может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса и встраивания ее ДНК в геном другой клетки;

поддерживающая система (scaffold) – средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул;

помещение для производства нескольких лекарственных препаратов – помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждой отдельной группы субстанций или лекарственных препаратов;

преднамеренный выброс – преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

производство по принципу кампаний – последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата в течение определенного периода времени, после которого проводятся строгие контрольные мероприятия перед переключением на производство другого лекарственного препарата. Лекарственные препараты не производятся одновременно, но для их производства может быть использовано одно и то же оборудование;

процедура ретроспективного анализа – документально оформленная процедура, обеспечивающая отслеживание биологических фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов несоответствующего качества вследствие использования забракованных животных или человеческих материалов из-за присутствия в этих материалах контаминирующего(щих) агента(ов) или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов;

рабочий банк клеток – гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

рабочий вирусный посевной материал – гомогенный пул вирусов, полученных из главного вирусного посевного материала и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий вирусный посевной материал хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

рабочий трансгенный банк – гомогенный пул клеток трансгенных растений или животных, полученных из главного трансгенного банка и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий трансгенный банк хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

свободные от специфических патогенов – животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), использующиеся для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стад или стай), свободных от определенных патогенов. Такие стада или стаи определяются как группы животных, которые живут в общей среде и имеют ухаживающий за ними персонал, который не пребывает в контакте с животными, несвободными от специфических патогенов;

соматические клетки – все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от

животного) соматическими живыми клетками, манипуляции с которыми или изменение которых проводились в условиях вне живого организма с последующим введением в организм человека для достижения терапевтического, диагностического или профилактического действия;

трансгенный – организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

уровень биологической безопасности – условия изоляции, требующиеся для безопасной работы с микроорганизмами разных уровней патогенности, начиная от 4-й группы патогенности (наименьший риск, маловероятно приводящий к заболеванию человека) и до 1-й группы патогенности (наивысший риск, вызывающий тяжелые легко распространяемые заболевания);

чистая культура (аксеничная культура) – культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.

Приложение № 3
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

I. ПРИНЦИП

1. Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно быть организовано в соответствии с принципами, приведенными в главах III-IV настоящих Правил. Настоящее Приложение устанавливает специальные правила для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

2. При применении настоящих Правил необходимо учитывать следующее:

а) данное Приложение не распространятся на изготовление радиофармацевтических лекарственных средств в аптечных организациях и ветеринарных аптечных организациях;

б) настоящее Приложение распространяется также на радиофармацевтические лекарственные средства, использующиеся в клинических исследованиях;

в) транспортировка радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации;

г) допускается использовать методы, отличающиеся от приведенных в настоящем Приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции. Такие методы должны быть валидированы и обеспечивать уровень качества, не ниже, чем уровень качества в соответствии с требованиями, установленными настоящим Приложением.

II. ВВЕДЕНИЕ

3. (1) Производство радиофармацевтических лекарственных средств и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень рисков зависит, в частности, от типа ионизирующего излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание необходимо уделять предотвращению перекрестной контаминации, хранению остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

4. (2) Вследствие того, что некоторые радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать в обращение содержащие их радиофармацевтические лекарственные средства до завершения испытаний

контроля качества. В этом случае в специальной процедуре должен быть четко и подробно определен порядок выдачи разрешения на выпуск, включая ответственность персонала и непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества.

5. (3) Областью применения настоящего Приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества следующих типов продукции:

радиофармацевтических лекарственных средств;

радиофармацевтических лекарственных средств для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии);

радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических лекарственных средств;

радионуклидных генераторов.

Вид производства	Настоящие Правила не распространяются <*>	Необходимо выполнять требования глав III-IV настоящих Правил (по мере приближения стадии производства к готовому продукту требования усиливаются), включая соответствующие Приложения			
Радиофармацевтические лекарственные средства Радиофармацевтические лекарственные средства для ПЭТ Радиоактивные предшественники	Продукция реакторов и циклотронов [1]	Химический синтез	Стадии очистки	Обработка, приготовление, дозирование	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов [2]	Технологический процесс (сборка колонки, генератора, зарядка генератора)			

<*> Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства фармацевтических субстанций.

[1)] - Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени;

[2)] - Продукция, полученная в результате радиохимического выделения материнского радионуклида из облученной радиоактивной мишени

6. (4) Производитель готового радиофармацевтического лекарственного средства должен иметь описание технологического процесса производства фармацевтической субстанции, готового лекарственного средства и указать, какие требования настоящих Правил (глава III или глава IV настоящих Правил) распространяются на различные технологические операции и (или) стадии.

7. (5) Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

8. (6) Производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких лекарственных средств, с соблюдением в соответствующих случаях асептических условий производства в соответствии с Приложением № 1 к настоящим Правилам.

9. (7) Спецификации и методы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств установлены в Государственной фармакопее Российской Федерации или в регистрационных досье на эти лекарственные средства.

Клинические исследования

10. (8) На производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования Приложения № 13 к настоящим Правилам.

III. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

11. (9) Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических лекарственных средств имеет особое значение в виду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости их медицинского применения до завершения операций по контролю качества.

12. (10) Защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых лекарственных средств. В данном случае предъявляется дополнительное требование по защите производственной среды и персонала от ионизирующего излучения.

13. (11) Большое значение имеет надлежащая регистрация данных мониторинга помещений и процессов. Оценка этих данных является частью процесса выпуска серии в обращение.

14. (12) При производстве радиофармацевтических лекарственных средств следует в необходимом объеме проводить квалификацию и валидацию. Для определения объема работ по квалификации и валидации должен применяться подход, основанный на управлении рисками, с особым вниманием к комбинации требований настоящих Правил и радиационной безопасности.

IV. ПЕРСОНАЛ

15. (13) Все технологические операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических лекарственных средств, должен пройти обучение, связанное с особенностями системы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных средств. Уполномоченное лицо является ответственным за выпуск радиофармацевтических лекарственных средств.

16. (14) Персонал, работающий в зонах производства радиофармацевтических лекарственных средств (включая персонал, занятый

уборкой и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

17. (15) Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то персонал, участвующий в исследованиях, должен пройти обучение настоящим Правилам. Действия по обеспечению качества заключаются в рассмотрении и выдаче разрешения на проведение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить их опасное влияние на производство.

V. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Общие положения

18. (16) Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно проводиться в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к производственной среде и радиационной безопасности. Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, которые предназначены для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

19. (17) Необходимо принять меры по предотвращению перекрестной контаминации от персонала, исходного сырья, материалов, радионуклидов. Там, где это возможно, необходимо использовать закрытое или изолированное оборудование. При использовании оборудования открытого типа или при открывании оборудования должны быть приняты меры по сведению риска контаминации к минимуму. При оценке рисков необходимо показать, что чистота производственной среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

20. (18) Вход в производственные зоны должен осуществляться через комнаты для переодевания (санпропускники) и должен быть разрешен только для персонала, имеющего право доступа в них.

21. (19) Необходимо проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня радиации, концентрации частиц и микроорганизмов. Порядок проведения мониторинга устанавливается при квалификации эксплуатации.

22. (20) Для гарантии того, что используемые помещения и оборудование соответствуют предъявляемым к ним требованиям и прошли квалификацию, необходимо проводить профилактическое техническое обслуживание, калибровку и квалификацию. Такие работы должны выполняться подготовленным персоналом, а факт их проведения и полученные результаты должны оформляться документально.

23. (21) Необходимо принимать меры по защите производственной зоны от радиоактивного загрязнения. Должен быть организован надлежащий контроль радиоактивных загрязнений прямым методом с помощью дозиметров или косвенно – методом мазков в установленном порядке.

24. (22) Поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом, не должны вступать с ним в реакцию, не должны ничего выделять и не должны абсорбировать продукт, чтобы таким образом не изменить качество радиофармацевтического лекарственного средства.

25. (23) Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с радиофармацевтическими лекарственными средствами, не допускается, за исключением случаев, когда применение рециркуляции обосновано. В вытяжных системах должна быть предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах должна быть предусмотрена защита от контаминации частицами и микроорганизмами.

26. (24) Для того, чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, в зонах, где находится открытый продукт, необходимо поддерживать отрицательное давление по отношению к окружающим зонам. В то же время продукт должен быть защищен от контаминации из производственной среды, в том числе посредством применения барьерной технологии и воздушных шлюзов, работающих по принципу каскада давлений.

Производство стерильной продукции

27. (25) Стерильные радиофармацевтические лекарственные средства разделяются на две группы: лекарственные препараты, выпускаемые в асептических условиях, и лекарственные препараты, подлежащие финишной стерилизации. В производстве должен поддерживаться уровень чистоты производственной среды, соответствующий виду выполняемых операций. Должны соблюдаться установленные Приложением № 1 к настоящим Правилам требования к чистоте рабочих зон, в которых продукция или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом.

28. (26) Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качества могут использоваться методы оценки рисков.

29. (27) В закрытых автоматизированных системах, представляющих собой, как правило, горячие камеры с размещением в них установок химического синтеза, систем очистки, стерилизующей фильтрации «на линии», достаточно обеспечить класс чистоты С. В горячие камеры, находящиеся в закрытом состоянии, должен подаваться воздух после фильтрации с высокой степенью чистоты. Асептические операции должны выполняться в зоне класса А.

30. (28) До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), подсоединение линий подачи жидкостей к укупоренным герметичным стерильным флаконам, должны выполняться в асептических условиях.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ

31. (29) Все документы, касающиеся производства радиофармацевтических лекарственных средств, должны разрабатываться, согласовываться, утверждаться и распределяться в соответствии с утвержденной процедурой.

32. (30) Требования к исходному сырью, упаковочным материалам, материалам для маркировки, критической промежуточной продукции и готовым радиофармацевтическим лекарственным средствам должны быть указаны в спецификациях. Должны быть также спецификации на критические материалы и компоненты (в частности, на вспомогательные материалы, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации), используемые в процессе производства и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

33. (31) Для радиофармацевтических лекарственных средств необходимо установить критерии приемлемости, включая спецификации на момент выпуска и на период срока годности (например, для радиохимической чистоты, объемной активности, радионуклидной чистоты и удельной активности).

34. (32) В записях по использованию, очистке, дезактивации или стерилизации, техническому обслуживанию основного оборудования должны быть указаны дата и время выполнения операции, проставлена подпись лица, выполнившего работу, а при необходимости также указываются наименование продукции и номер серии.

35. (33) Записи необходимо хранить в течение не менее трех лет, если нормативными правовыми актами Российской Федерации не установлен иной срок хранения.

VII. ПРОИЗВОДСТВО

36. (34) Одновременное производство различных радиофармацевтических лекарственных средств в одной рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу) не допускается с целью сведения к минимуму риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов.

37. (35) Особое внимание необходимо уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с Приложением № 11 к настоящим Правилам. Новые процессы должны пройти перспективную валидацию.

38. (36) Критические параметры должны быть определены до или в процессе проведения валидации. При этом следует определять допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

39. (37) Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, должен проводиться контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

40. (38) Учитывая радиационную активность готовой продукции, допускается наносить маркировку на первичную упаковку до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы может быть нанесена маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не должна быть нарушена и не должно быть помех для визуального контроля наполненных флаконов.

VIII. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

41. (39) Радиофармацевтические лекарственные средства могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

42. Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических лекарственных средств может быть выполнено в два и более этапа до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

а) (a) оценка уполномоченным лицом досье производства серии, которое должно охватывать условия производства и аналитический контроль, проведенные до момента разрешения транспортировки радиофармацевтического лекарственного средства в статусе «карантин» в клиническое подразделение;

б) (b) уполномоченное лицо выдает разрешение на выпуск после проведения оценки окончательных результатов аналитического контроля, всех отклонений от нормального процесса, которые должны быть оформлены документально, обоснованы и утверждены. Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования лекарственного средства, то уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск лекарственного средства условно до начала его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск лекарственного средства после получения всех результатов контроля.

43. (40) Большинство радиофармацевтических лекарственных средств используется в течение короткого периода времени, что обусловлено коротким периодом полураспада радионуклидов, поэтому срок годности лекарственного средства должен быть четко указан.

44. (41) Радиофармацевтические лекарственные средства, содержащие радионуклиды с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск уполномоченным лицом.

45. (42) Контроль проб может быть проведен не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, должны проводиться как можно быстрее.

46. (43) Утвержденная производителем процедура должна устанавливать порядок оценки продукции и результатов контроля до отправки продукции.

47. (44) Продукция, не соответствующая установленным требованиям, должна быть отклонена. Если предусмотрена переработка материала, то она должна выполняться по заранее утвержденной процедуре. Готовая продукция должна соответствовать установленным требованиям, что должно быть подтверждено до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.

48. (45) В специальной процедуре должен быть определен порядок действий уполномоченного лица в случае обнаружения несоответствия продукции требованиям спецификации после ее отгрузки до истечения срока годности. Такие случаи должны быть расследованы, должны быть выполнены необходимые предупреждающие и корректирующие мероприятия для недопущения подобных ситуаций в будущем. Этот процесс должен быть документально оформлен.

49. (46) При необходимости производитель должен информировать ответственный персонал медицинской организации. Для содействия этому должна быть обеспечена прослеживаемость в отношении радиофармацевтических лекарственных средств.

50. (47) Должен быть установлен порядок контроля исходного сырья и материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться в том, что поставляемые им исходное сырье и материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходное сырье, упаковочные материалы и вспомогательные материалы для критических процессов должны приобретаться только у утвержденных поставщиков.

IX. КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

51. (48) От каждой серии нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств должно быть отобрано достаточное количество образцов, которые должны храниться не менее шести месяцев после истечения срока годности готовой продукции, если иное не установлено при использовании процедур управления рисками.

52. (49) Образцы используемого в производстве исходного сырья, за исключением растворителей, газов и воды, должны храниться не менее двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, если в спецификации на сырье указан более короткий период стабильности.

53. (50) Для от бора и хранения проб исходного сырья, материалов, продукции, произведенных по индивидуальному заказу или в малых количествах или если их хранение может вызвать особые трудности, может быть определен иной порядок отбора и хранения.

X. РЕАЛИЗАЦИЯ

54. (51) Для радиофармацевтических лекарственных средств допускается реализация готовой продукции в контролируемых условиях до

получения результатов всех необходимых испытаний. При этом должно быть гарантировано, что лекарственный препарат не будет применен в медицинской организации до получения удовлетворительных результатов испытаний и их оценки уполномоченным лицом.

XI. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

55. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

горячая камера – изолированное или неизолированное экранированное рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами;

приготовление – подготовка набора в медицинской организации путем внесения в него радионуклида, элюированного из генератора, или с помощью радиоактивных предшественников. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники должны быть зарегистрированы в установленном порядке;

радиоактивный предшественник – радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество перед его применением;

радиофармацевтические лекарственные средства – лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов)*;

* Пункт 10 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815).

Приложение № 4
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (КРОМЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ)

1. Настоящее Приложение относится ко всем лекарственным средствам для ветеринарного применения, за исключением иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения, производство которых регулируется Приложением № 5 к настоящим Правилам.

I. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ЭКТОПАРАЗИТОВ

2. (5) Несмотря на ограничение, установленное пунктом 52 настоящих Правил, лекарственные препараты против эктопаразитов, которые предназначены для наружного применения, относятся к лекарственным средствам для ветеринарного применения и включены в лицензию на производство, могут производиться и фасоваться в зонах, предназначенных для производства пестицидов, по принципу разделенных во времени циклов производства. Однако в этих помещениях не должны производиться другие виды лекарственных средств для ветеринарного применения.

3. (6) Для предотвращения перекрестной контаминации производитель должен использовать соответствующие валидированные методы очистки. Необходимо принять меры по обеспечению безопасного хранения лекарственных препаратов для ветеринарного применения в соответствии с требованиями настоящих Правил.

II. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

4. (7) Использование пенициллинов в ветеринарии не представляет такого риска с точки зрения гиперсенсибилизации животных, как в случае их использования человеком. Зарегистрированные случаи гиперсенсибилизации у лошадей и собак были обусловлены другими токсичными веществами (например, ионофорными антибиотиками для лошадей). Такие лекарственные препараты рекомендуется производить в специально предназначенных изолированных помещениях, за исключением случаев, когда помещения предназначены только для производства лекарственных

средств для ветеринарного применения. В любом случае производитель должен принять все необходимые меры по предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению безопасности персонала в соответствии с требованиями настоящих Правил. При использовании общих помещений производство продукции, содержащей пенициллины, должно быть организовано по принципам разделенных во времени циклов производства и должно сопровождаться соответствующими валидированными методиками деконтаминации и очистки.

III. ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

5. (8)_ В связи с большими объемами окончательных упаковок некоторых лекарственных средств для ветеринарного применения (в частности, добавок), допускается хранить образцы каждой серии продукции не в их окончательной упаковке. Однако производитель должен обеспечить хранение достаточного количества архивных образцов каждой серии продукции в соответствии с требованиями настоящих Правил.

6. (9) В любом случае упаковка для хранения архивных образцов должна быть произведена из того же материала, что и первичная упаковка, в которой этот продукт реализуется на рынке.

IV. СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

7. (10) В случаях, предусмотренных нормативными правовыми актами Российской Федерации, лекарственные средства для ветеринарного применения, подлежащие финишной стерилизации, могут производиться в чистых зонах более низкого класса по сравнению с тем, как это определено в Приложении № 1 к настоящим Правилам, но не ниже класса D.

Приложение № 5
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

I. ПРИНЦИП

1. Производство иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения имеет особенности, которые необходимо учитывать при внедрении и оценке эффективности фармацевтической системы качества.

2. Из-за большого количества видов животных и сопутствующих патогенных микроорганизмов спектр производимой продукции может быть очень широким при небольшом объеме производства. Производство обычно организуется по принципу отдельных циклов. Ввиду особенностей такого производства (стадии культивирования, отсутствие финишной стерилизации, иные особенности) необходима тщательная защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации. Производственная окружающая среда должна защищаться, особенно при использовании патогенных или экзотических микроорганизмов. При использовании микроорганизмов, патогенных для человека, особенно тщательно необходимо защищать персонал.

3. С учетом указанных факторов, а также вариабельности свойств иммунобиологических лекарственных препаратов и относительно низкой эффективности проводимых испытаний для получения достаточной информации о продукции (в частности, при контроле качества готовой продукции), особенно важное значение имеет фармацевтическая система качества.

II. ПЕРСОНАЛ

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

5. (2) Лица, ответственные за производство и контроль качества, в соответствии с выполняемыми ими функциями должны иметь подготовку по таким предметам, как: бактериология, биология, биометрия, химия, иммунология, медицина, паразитология, фармация, фармакология,

вирусология и ветеринария, а также обладать необходимыми знаниями по охране окружающей среды.

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

7. В случае необходимости персонал должен быть вакцинирован. Работники должны проходить медицинское обследование.

8. (4) Необходимо принимать соответствующие меры против переноса микроорганизмов людьми за пределы производственной зоны. В зависимости от вида микроорганизмов к таким мерам могут относиться полное переодевание и обязательное принятие душа перед выходом из производственной зоны.

9. (5) При производстве иммунобиологической продукции особую опасность представляет риск контаминации и перекрестной контаминации, вызываемой персоналом. Для предотвращения контаминации, вызываемой персоналом, персонал должен выполнять ряд мер и процедур, включающих в себя использование защитной одежды на различных стадиях технологического процесса.

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

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

III. ПОМЕЩЕНИЯ

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

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

14. (8) Операции с инактивированными микроорганизмами должны проводиться в чистых зонах. Чистые зоны необходимо также использовать при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов, и в некоторых случаях при работе со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию.

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

16. (10) Если производство иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения находится в том же здании, то другие операции с живыми микроорганизмами (в частности, контроль качества, исследования и диагностика) должны выполняться в отдельных изолированных помещениях. Степень изоляции зависит от патогенности данного вида микроорганизмов и от того, был ли он классифицирован как экзотический. При выполнении диагностических операций существует риск внесения высокопатогенных микроорганизмов. Степень изоляции должна соответствовать всем вышеперечисленным рискам. Изоляция может потребоваться также в случаях, когда контроль качества и другие операции проводятся в зданиях, расположенных вблизи производственных зданий.

17. (11) Изолированные помещения должны быть легко дезинфицируемыми и должны отвечать следующим требованиям:

а) (a) отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу;

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

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

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

д) (e) комнаты для переодевания должны проектироваться и использоваться как воздушные шлюзы и быть оборудованы, при необходимости, умывальниками и душевыми кабинами. Схема перепада давления воздуха должна предотвращать движение воздуха между производственной зоной и окружающей средой, а также риск контаминации одежды, используемой вне производственной зоны;

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

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

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

19. (13) Стадии технологического процесса, при которых может произойти контаминация продукции (например, хранение клеток, приготовление сред, культивирование вирусов), должны выполняться в отдельных зонах. Особая предосторожность требуется при работе с животными и продуктами животного происхождения.

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

21. (15) В производственной зоне допускается одновременно проводить работы с микроорганизмами только одного вида, за исключением процессов смешивания и последующей фасовки.

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

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

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

25. (19) Доступ в производственные зоны может иметь только работники, имеющие на это разрешение. Необходимо иметь ясную и краткую инструкцию по режиму доступа в производственные зоны, которую рекомендуется вывесить на стене.

26. (20) Документация, содержащая данные о производственных помещениях, должна быть доступной в составе основного досье производственной площадки.

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

28. Планы изолированных и (или) чистых помещений и зон должны содержать описание схемы вентиляции с указанием мест притока и вытяжки воздуха, используемых фильтров и их спецификаций, кратностей воздухообмена и перепадов давления. Необходимо указать, между какими

помещениями предусмотрен мониторинг перепада давления с помощью манометров.

IV. ОБОРУДОВАНИЕ

29. (21) Используемое оборудование должно быть сконструировано и смонтировано таким образом, чтобы соответствовать требованиям для каждого вида продукции.

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

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

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

33. Вводы и выводы газов должны быть защищены таким образом, чтобы обеспечивать нужную степень изоляции, например, путем использования стерилизующих гидрофобных фильтров.

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

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

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

37. Все методы стерилизации должны быть валидированы.

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

39. Для контейнеров с инфицированными и неинфицированными материалами, а также, как правило, для различных организмов или клеток необходимо использовать отдельные инкубаторы. Содержание в одном инкубаторе более одного типа организмов или типа клеток допускается только в случае принятия необходимых мер по герметизации, поверхностной деконтаминации и разделению контейнеров. Сосуды с культурами и прочим

содержимым должны быть промаркированы индивидуально. Очистка и дезинфекция этих сосудов и инкубаторов могут быть затруднены и требовать особого внимания.

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

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

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

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

44. Стерилизация лиофильных сушильных установок должна проводиться в соответствии с пунктами 35-37 настоящего Приложения. В случае организации работ по принципу отдельных циклов производства их необходимо стерилизовать, по крайней мере, после каждого цикла.

V. ЖИВОТНЫЕ И ВИВАРИИ

45. (28) Общие требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину приведены в соответствующих нормативных правовых актах Российской Федерации.

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

47. (30) Санитарное состояние животных, используемых в производстве, необходимо оценивать, контролировать и регистрировать. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены правила обращения с отдельными видами животных (например, линии животных, свободных от патогенов), такие правила должны соблюдаться.

48. (31) Животные, биологические агенты и проводимые испытания должны быть четко идентифицированы в соответствии с установленной

системой во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей.

VI. ДЕЗИНФЕКЦИЯ. УДАЛЕНИЕ ОТХОДОВ

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

VII. ПРОИЗВОДСТВО

50. (33) Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения и характера биологических процессов особое внимание необходимо уделять строгому соблюдению валидированных технологических процессов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению контроля в процессе производства. Особое внимание необходимо обратить на исходное сырье, среды культивирования и использование систем посевных культур.

VIII. ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ

51. (34) Требования к исходному сырью должны быть определены в спецификациях. Спецификации должны содержать данные о поставщике, методе производства, его месте расположения и видах животных, из которых получено это исходное сырье, а также о способах его контроля. Особенную роль играют микробиологические методы контроля.

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

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

54. (37) При наличии возможности необходимо стерилизовать исходное сырье термическим методом. Допускается использовать и другие валидированные методы, например, ионизирующее излучение.

Среды

55. (38) Ростовые свойства сред должны заранее подтверждаться соответствующим образом.

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

Система посевных культур и банков клеток

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

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

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

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

61. (44) Происхождение, форма и условия хранения посевных культур должны быть полностью описаны в соответствующей документации. Необходимо иметь доказательства стабильности и воспроизводимости посевных культур и клеток. Емкости для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы и храниться при требуемой температуре. Производитель должен контролировать условия хранения посевных культур и клеток. Необходимо вести тщательный учет каждого хранящегося контейнера.

62. (45) К работе с материалом допускаются только специально назначенные работники. Работа должна проводиться под контролем ответственного лица. Различные посевные культуры и банки клеток необходимо хранить таким образом, чтобы не допускать перепутывания или

перекрестной контаминации. Рекомендуется разделять посевные культуры и банки клеток и разные части хранить отдельно во избежание их полной утраты.

Принципы работы

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

64. (47) Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов должны использоваться валидированные процедуры деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов процедура деконтаминации может быть валидирована в отношении только одного из них при отсутствии существенных различий в устойчивости к воздействию деконтаминации.

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

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

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

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

69. (52) Жидкие или твердые отходы, такие как скорлупа после отбора материала из яиц, одноразовые бутыли для культур, нежелательные культуры или биологические агенты необходимо стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. В некоторых случаях приемлемыми считаются и другие методы, например использование герметичных контейнеров или трубопроводов.

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

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

72. (55) Производитель должен принимать соответствующие меры предосторожности во избежание контаминации или перепутывания культур клеток или микроорганизмов на протяжении периода инкубации. Необходимо утвердить методику очистки и дезинфекции инкубаторов. Контейнеры, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

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

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

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

76. (59) Необходимо уделять особое внимание валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления вирусов и их инактивации.

77. (60) Наполнение должно проводиться в течение как можно более короткого промежутка времени после завершения производственных операций. Емкости с нерасфасованной продукцией до начала операции наполнения должны быть герметично закрыты, соответствующим образом маркированы и храниться при установленных температурных условиях.

78. (61) Производитель должен разработать систему, обеспечивающую контроль целостности и герметичности упаковок после наполнения.

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

80. (63) Между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой по различным причинам может пройти определенный промежуток времени. Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров для предотвращения возможности их перепутывания и обеспечивающие надлежащие условия хранения. Особое внимание необходимо уделять хранению термолабильной и светочувствительной продукции Производитель должен установить требования к температуре хранения.

81. (64) На каждой технологической стадии необходимо проводить сопоставление фактического и ожидаемого выхода продукции. Все существенные отклонения должны быть расследованы.

IX. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

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

83. (66) Для повторного проведения контроля качества серии продукции или подтверждения результатов такого контроля может возникнуть необходимость хранения достаточного объема образцов промежуточных продуктов при соответствующих условиях.

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

85. (68) При непрерывном культивировании биологической продукции необходимо соблюдать специальные требования к организации контроля качества продукции.

Приложение № 6
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

I. ПРИНЦИП

1. Настоящее Приложение регулирует производство газов как фармацевтических субстанций (ФС) и производство газов для медицинского применения (далее – медицинские газы). Производство медицинских газов, относящихся к лекарственным средствам необходимо осуществлять согласно соответствующим нормативным правовым актам Российской Федерации.

2. Настоящее Приложение не распространяется на получение и обращение медицинских газов в медицинских организациях, если такой процесс не является промышленным производством.

3. Разграничение между производством ФС и производством лекарственных препаратов должно быть четко определено в каждом регистрационном досье. Обычно стадии производства и очистки газов относятся к производству ФС. Газы относятся к лекарственным препаратам с момента первого сохранения газа, предназначенного для такого использования.

4. В исключительных случаях непрерывные процессы, где невозможно промежуточное хранение газа между производством ФС и производством лекарственного препарата, необходимо рассматривать как производство лекарственных препаратов, что должно быть четко указано в регистрационном досье.

II. ПРОИЗВОДСТВО ГАЗОВ КАК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

5. Газы как фармацевтические субстанции могут быть произведены путем химического синтеза или из натуральных источников, в том числе путем их очистки (например, на заводах по выделению газов из воздуха).

6. (1) Производитель должен осуществлять технологические процессы получения газов указанными выше способами в соответствии с требованиями главы IV настоящих Правил, при этом:

а) (а) требования к исходному сырью для фармацевтических субстанций (пункты 400-421 настоящих Правил) не применимы к производству фармацевтических субстанций - газов методом разделения воздуха (однако производитель должен гарантировать, что качество используемого воздуха соответствует установленному и изменения качества

воздуха из внешней среды не будут оказывать влияние на качество газов, производимых как ФС);

б) (b) требования к непрерывному изучению стабильности газов как фармацевтических субстанций (пункты 497-503 настоящих Правил), осуществляемому с целью подтверждения условий хранения и срока годности или даты повторного контроля (пункты 487-490 настоящих Правил) не применяются в случае, если для первичного изучения стабильности были использованы данные, содержащиеся в научной литературе;

в) (c) требования к контрольным и архивным образцам (пункты 508-510 настоящих Правил) не применяются к газам как фармацевтическим субстанциям, если нормативными правовыми актами Российской Федерации не предусмотрено иное.

7. (2) Производитель должен проводить постоянный мониторинг качества газов как фармацевтических субстанций, производимых непрерывным методом (например, разделением воздуха). Результаты мониторинга необходимо хранить в виде, позволяющем осуществлять оценку тенденций.

8. (3) (a) Условия транспортировки и доставки нерасфасованных газов как фармацевтических субстанций должны соответствовать требованиям, установленным для медицинских газов (пункты 29-31 настоящего Приложения);

9. (b) Операции наполнения баллонов или переносных криогенных емкостей газами как фармацевтическими субстанциями необходимо проводить в соответствии с требованиями, установленными для медицинских газов (пункты 32-48 настоящего Приложения), и требованиями, установленными пунктами 450-469 настоящих Правил.

III. ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

10. Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. В связи с этим риск контаминации данной продукции из производственной среды является минимальным. Однако существует риск контаминации или перекрестной контаминации другими газами, особенно при повторном использовании емкостей.

11. (4) Требования, применяемые к баллонам, также распространяются на группы (связки) баллонов (за исключением случаев хранения и транспортировки в специальных контейнерах).

Персонал

12. (5) Персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, должен пройти обучение по организации производства и контроля качества лекарственных средств применительно к данному виду продукции. Персонал должен знать критически важные аспекты и возможную опасность лекарственных препаратов в виде медицинских газов. Водители,

осуществляющие перевозку медицинских газов, также должны пройти соответствующее обучение.

13. (6) Пер сонал привлекаемых по договору исполнителей, который может оказать влияние на качество медицинских газов (например, персонал, осуществляющий техническое обслуживание баллонов или клапанов), должен пройти соответствующее обучение.

Помещения и оборудование

Помещения

14. (7) Баллоны и переносные криогенные емкости необходимо проверять, подготавливать, наполнять и хранить в зонах, отделенных от зон работы с немедицинскими газами. Запрещается обмен баллонами и переносными криогенными емкостями между этими зонами. Однако в одних и тех же зонах допускается контроль, подготовка, наполнение и хранение медицинских и немедицинских газов, если требования к немедицинским газам соответствуют требованиям к медицинским газам, а производственные операции с немедицинскими газами осуществляются в соответствии с требованиями настоящих Правил.

15. (8) Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, должны иметь достаточную площадь для исключения риска перепутывания. Планировка помещений должна обеспечивать:

а) (a) отдельные маркированные зоны для различных газов;

б) (b) однозначное обозначение и разделение пустых баллонов и (или) переносных криогенных емкостей, а также баллонов и (или) переносных криогенных емкостей, находящихся на разных стадиях производства (например, «ожидает контроля», «ожидает наполнения», «карантин», «разрешен», «забракован», «готов к отправке»).

16. Способы разделения зависят от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами по разделению могут быть зоны с разметками на полу, перегородки, барьеры, обозначения.

17. (9) Пустые баллоны и (или) переносные криогенные емкости после сортировки или технического обслуживания и наполненные баллоны и (или) переносные криогенные емкости необходимо хранить под навесами, защищающими их от неблагоприятных погодных условий. Наполненные баллоны и (или) переносные криогенные емкости необходимо хранить в условиях, гарантирующих их доставку в чистом виде, отвечающем условиям их использования.

18. (10) Производитель должен обеспечивать особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье (например, для газовых смесей, в которых происходит разделение фаз в случае замораживания).

Оборудование

19. (11) Оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы гарантировать, что газ наполняется в соответствующий контейнер. Как правило, не должно быть соединений между трубопроводами, по которым проходят различные газы. В случае если такие соединения необходимы (например, оборудование, используемое для наполнения смесями газов), производитель должен провести соответствующую квалификацию для гарантии того, что отсутствует риск перекрестной контаминации разными газами. В дополнение к данному требованию распределительные коллекторы должны быть оборудованы специфическими соединительными элементами. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены требования к использованию распределительных коллекторов и их соединений с клапанами баллонов, такие требования должны соблюдаться. Использование на одном производственном участке соединений, соответствующих различным стандартам, необходимо тщательно контролировать, так же как и использование адаптеров, применение которых необходимо в некоторых случаях соединения специфических систем наполнения.

20. (12) Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки должны быть предназначены только для одного вида газа определенного качества. Медицинские газы допускается хранить или транспортировать в тех же резервуарах, что и аналогичные немедицинские газы при условии, что качество последних, по крайней мере, эквивалентно качеству медицинских газов, и соблюдаются требования настоящих Правил. В таких случаях производитель должен осуществлять и документально оформить процедуру управления рисками.

21. (13) Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения допускается лишь при наличии валидированного метода недопущения обратного потока газа из немедицинской системы в медицинскую.

22. (14) Производитель должен иметь коллекторы наполнения, предназначенные для одного медицинского газа или для определенной смеси медицинских газов. В исключительных случаях допускается наполнение газов для других медицинских целей с использованием коллекторов, предназначенных для медицинских газов, если доказана такая возможность и такой процесс контролируется. В этих случаях качество немедицинского газа должно быть, по крайней мере, эквивалентным качеству медицинского газа и должны соблюдаться требования настоящих Правил. Наполнение должно производиться по принципу организации циклов производства.

23. (15) Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования (включая очистку и продувку) не должны влиять на качество медицинских газов. В частности, производитель должен разработать и документально оформить мероприятия, проводимые после ремонта и технического обслуживания, сопровождающихся разгерметизацией систем. Производитель должен гарантировать, что оборудование свободно от любой контаминации, которая может оказать влияние на качество готового

продукта до его выпуска. Производитель должен хранить записи о проведенных работах.

24. (16) Производитель должен разработать и документально оформить процедуры, осуществляемые при возврате цистерны на участок работы с медицинскими газами после транспортировки немедицинского газа в условиях, указанных в пункте 20 настоящего Приложения, или после операций по техническому обслуживанию. Такая процедура должна включать аналитические испытания.

Документация

25. (17) Данные, включенные в досье на каждую серию наполненных баллонов (переносных криогенных емкостей), должны позволять проследить информацию обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения для каждого наполненного баллона.

26. Досье на серию должно содержать следующую информацию (если это применимо):

а) (a) наименование продукции;

б) (b) номер серии;

в) (c) дату и время проведения операции по наполнению;

г) (d) персонал, выполнявший основные стадии процесса (например, очистку линий, приемку материалов, подготовку линий наполнения, проведение наполнения);

д) (e) ссылку на номер(а) серии(ий) газа(ов), который использовался для операций по наполнению согласно пункту 32 настоящего Приложения, включая его статус (разрешение к наполнению);

е) (f)используемое оборудование (например, коллектор наполнения);

ж) (g) количество баллонов и (или) переносных криогенных емкостей до операции наполнения, включая идентификационные данные каждой емкости и ее геометрический объем;

з) (h) операции, выполненные до наполнения (пункт 41 настоящего Приложения);

и) (i) ключевые параметры, необходимые для подтверждения правильности проведения операции по наполнению при стандартных условиях;

к) (j) результаты соответствующих проверок, гарантирующих, что баллоны и (или) переносные криогенные емкости были наполнены;

л) (k) образец этикетки серии;

м) (l) спецификацию лекарственного средства и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

н) (m) количество забракованных баллонов и (или) переносных криогенных емкостей с приведением их индивидуальных идентификационных данных и причины забраковки;

о) (n) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях,

утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

п) (o) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с проставленными датой и подписью.

27. (18) Производитель должен хранить досье на каждую серию газа, предназначенную для наполнения резервуаров в медицинских организациях. Досье должно включать следующую информацию (если это применимо):

а) (a) наименование продукции;

б) (b) номер серии;

в) (c) ссылку на идентификационный номер емкости (цистерны), в которой серия разрешена к реализации;

г) (d) дату и время операции по наполнению;

д) (e) персонал, выполнивший наполнение емкости (цистерны);

е) (f) информацию о емкости (цистерне), из которой производилось наполнение, информация о газе, использовавшемся для наполнения;

ж) (g) сведения обо всех существенных деталях наполнения;

з) (h) спецификацию на готовый лекарственный препарат и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

и) (i) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

к) (j) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с проставленными датой и подписью.

28. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к содержанию указанного досье, такие требования должны соблюдаться.

Процесс производства

Перемещение и доставка криогенных и сжиженных газов

29. (19) Перемещение криогенных или сжиженных газов с места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, должно осуществляться в соответствии с валидированными процедурами, разработанными с целью предотвращения возможной контаминации. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим соответствующим устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием должны быть промыты потоком соответствующего газа.

30. (20) Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, должны быть оборудованы средствами для соединения, специально предназначенными для данной продукции. Использование адаптеров, позволяющих подключать резервуары и цистерны, должно надлежащим образом контролироваться.

31. (21) Подача газа в резервуары, содержащие аналогичный газ такого же уровня качества, может быть осуществлена при наличии положительных результатов испытаний качества подаваемого газа. Образец может быть отобран как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа. Особые условия в отношении контроля качества при наполнении резервуаров, расположенных у приобретателей, изложены в пункте 56 настоящего Приложения.

Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных емкостей

32. (22) Перед наполнением баллонов и переносных криогенных емкостей серия(ии) газа(ов) должна(ы) быть идентифицирована(ы) и проконтролирована(ы) в соответствии со спецификациями и разрешена(ы) для проведения наполнения.

33. (23) В случае осуществления непрерывных процессов для обеспечения соответствия газа спецификациям необходимо установить соответствующие точки контроля производства.

34. (24) Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны должны отвечать установленным техническим спецификациям и требованиям регистрационного досье. Они должны быть предназначены только для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. Баллоны должны быть маркированы с использованием цветовой маркировки в соответствии с установленными требованиями. Для обеспечения защиты от контаминации баллоны должны быть оснащены клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения потока в обратном направлении.

35. (25) Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны должны быть проверены перед первым использованием в производстве и обслуживаться надлежащим образом. При использовании изделий медицинского назначения их техническое обслуживание должно осуществляться согласно инструкциям производителя баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

36. (26) Операции по проверке и техническому обслуживанию не должны оказывать отрицательного воздействия на качество и безопасность лекарственного препарата. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, должна отвечать требованиям в отношении качества питьевой воды.

37. (27) Для гарантии отсутствия контаминации внутреннее состояние баллонов до установки клапана должно подвергаться визуальному осмотру на предмет отсутствия остатков воды или других контаминантов. Указанную операцию необходимо выполнять как часть проверок и технического обслуживания. Она должна осуществляться:

в отношении новых баллонов, впервые использующихся для медицинских газов;

после проведения испытаний гидростатическим давлением или

эквивалентным испытанием с демонтажем клапана;

каждый раз при замене клапана.

38. После установки клапан должен находиться в закрытом состоянии для предотвращения любой контаминации. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан должен быть демонтирован, а внутреннее состояние баллона подвергнуто осмотру для обеспечения уверенности в отсутствии контаминации.

39. (28) Производитель должен осуществлять техническое обслуживание и ремонт баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов. При выполнении этих работ по договору работы должны выполняться только исполнителями, указанными в договоре. В договоры, в соответствии с которыми работы передаются на аутсорсинг, рекомендуется включать технические условия выполнения таких работ. Производитель должен проводить проверки выполнения исполнителями условий договора, включая условия о соблюдении требований настоящих Правил.

40. (29) Производитель должен разработать систему, позволяющую обеспечить прослеживаемость баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

41. (30) Проверки, проводимые перед операцией наполнения, должны включать:

а) (a) проверку баллонов по утвержденной процедуре в отношении наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона:

если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления, должна быть проведена проверка клапана, если клапан функционирует неправильно, баллон должен быть отправлен на техническое обслуживание;

если баллон не оборудован клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон должен быть отправлен для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами; дополнительные меры могут включать визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода;

б) (b) проверку того, что идентификационные этикетки предыдущей серии отсутствуют;

в) (c) проверку того, что все поврежденные идентификационные этикетки продукта удалены и заменены;

г) (d) внешний визуальный осмотр каждого баллона, переносной криогенной емкости и клапана с целью выявления раковин, сварочных прожигов, других повреждений и контаминации маслами, а также при необходимости проведение очистки;

д) (e) проверку соединения патрубка каждого баллона или переносной криогенной емкости на соответствие типу соединения для наполняемого газа;

е) (f) проверку даты следующего испытания клапана (для клапанов,

подлежащих периодической проверке);

ж) (g) проверку баллонов или переносных криогенных емкостей на предмет проведения всех необходимых испытаний (например, проверку гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием), проведение которых требуется в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации, и проверку действительности результатов этих испытаний;

з) (h) проверку цветовой маркировки каждого баллона в соответствии с регистрационным досье (цветовая кодировка согласно установленным требованиям).

42. (31) Размер серии должен быть определен в зависимости от операции наполнения.

43. (32)Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, должны быть тщательно подготовлены с целью минимизации риска контаминации в соответствии с установленными процедурами. Методики, включающие процедуры откачивания и (или) продувки, должны быть валидированы. Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар должно составлять не более 500 объемных частей на миллион при температуре 15°C. Для другого давления определяются эквивалентные значения.

44. (33) С целью минимизации риска контаминации переносные криогенные емкости, возвращаемые на повторную заправку, должны тщательно подготавливаться согласно утвержденным процедурам. В частности, переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, должны быть подготовлены с использованием валидированного метода.

45. (34) Производитель должен проводить соответствующие проверки для обеспечения правильного наполнения каждого баллона и (или) переносной криогенной емкости.

46. (35) Каждый наполненный баллон до установки устройства контроля первого вскрытия (пункт 47 настоящего Приложения) должен быть проконтролирован с использованием соответствующего метода на отсутствие утечки. Используемый метод контроля не должен приводить к контаминации поверхности патрубка клапана баллона. При наличии возможности такой контроль должен осуществляться после отбора всех образцов для контроля качества.

47. (36) После наполнения патрубки клапанов баллонов должны быть закрыты колпачками для защиты от контаминации. На баллоны и переносные криогенные емкости должны быть установлены устройства контроля первого вскрытия.

48. (37) Каждый баллон или переносная криогенная емкость должны быть промаркированы с помощью этикеток. Номер серии и срок годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

49. (38) При производстве медицинских газов путем смешивания двух или более различных газов (в линии для наполнения либо непосредственно в баллонах) производитель должен использовать валидированный метод

смешивания, который гарантирует, что газы должным образом смешаны в каждом баллоне, и обеспечивает гомогенность смеси.

Контроль качества

50. (39) Каждая серия медицинского газа (баллоны, переносные криогенные емкости, резервуары в медицинских организациях) должна быть проконтролирована в соответствии с установленными требованиями. В отношении каждой серии должно быть получено разрешение уполномоченного лица на выпуск.

51. (40) План отбора проб и объем проводимых испытаний должны отвечать следующим требованиям в отношении баллонов (если в процедурах не установлено иное):

а) (a) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, газ должен быть проконтролирован, как минимум, из одного баллона для установления подлинности и количественного определения, образцы должны отбираться от каждого цикла наполнения при замене баллонов, подключенных к коллектору;

б) (b) если только один медицинский газ наполняется в баллоны в рамках одного производственного цикла в один промежуток времени, то по крайней мере один баллон 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, который расфасовывался;

в) (c) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то газ из каждого баллона должен быть проконтролирован на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ (при их наличии) испытание на подлинность может выполняться для одного баллона из цикла наполнения (или для каждого непрерывного цикла наполнения). Меньшее количество баллонов может подвергаться испытаниям в случае использования валидированных автоматизированных систем наполнения;

г) (d) в отношении газов, смешивание которых происходит до наполнения, необходимо соблюдать те же принципы, что и в отношении наполнения одним газом, когда на линии осуществляется непрерывный контроль смеси газов, используемых для наполнения.

52. В отношении газов, смешивание которых происходит до стадии наполнения, необходимо придерживаться тех же принципов, как и для газов, смешивание которых проводится в баллонах, при отсутствии на линии непрерывного контроля смеси газов, используемых для наполнения.

53. Должны выполняться испытания на содержание воды, если производителем не обосновано иное.

54. Допускается использование других методик отбора образцов и испытаний при наличии такого же уровня обеспечения качества.

55. (41) Завершающие испытания переносных криогенных емкостей должны включать испытания на подлинность и количественное определение в каждой емкости, если иное не предусмотрено установленными требованиями. Выборочный посерийный контроль может использоваться только в случае, если было доказано, что перед повторным наполнением критические характеристики остаточного газа в каждой емкости остались без изменений.

56. (42) Не требуется проведение отбора образцов после повторного наполнения криогенных емкостей приобретателей в месте использования (резервуары в медицинских организациях или переносные криогенные емкости) из специально предназначенных цистерн при наличии документа, подтверждающего качество содержимого используемой цистерны. При этом после последовательных повторных наполнений производитель должен доказать, что качество газа в емкостях поддерживается на установленном уровне.

57. (43) Не требуется сохранять контрольные и архивные образцы серий продукции, если это не предусмотрено документацией.

58. (44) Не требуется проведение продолжающегося изучения стабильности, если первичное изучение стабильности было заменено использованием данных, содержащихся в научной литературе.

Транспортировка газов

59. (45) Наполненные газовые баллоны и переносные криогенные емкости должны быть защищены во время транспортировки, в частности, доставляться заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям их дальнейшего использования.

IV. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

60. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

амбулаторный криогенный сосуд – переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженного кислорода и использования газообразного кислорода на дому у пациента;

газ – вещество или смесь веществ, которые при давлении 1,013 бар и температуре плюс 20^0C находятся полностью в газообразном состоянии или при температуре плюс 50^0C давление их паров превышает 3 бар;

газ как фармацевтическая субстанция – газ, предназначенный для использования в качестве фармацевтической субстанции для производства лекарственного препарата;

группа (связка) баллонов – собранные и закрепленные вместе баллоны, подключенные через распределительный коллектор, транспортируемые и используемые как единое целое;

испытание гидростатическим давлением – испытание, проводимое с целью обеспечения безопасности в соответствии с установленными требованиями для проверки того, что баллоны или резервуары могут выдержать запланированные высокие давления;

клапан – устройство для открывания и закрывания контейнера;

клапан удержания остаточного давления – клапан, установленный на баллоне и поддерживающий в использованном баллоне давление выше атмосферного с целью предотвращения контаминации внутреннего объема баллона;

контейнер – криогенный сосуд (бак, цистерна или мобильная криогенная емкость другого типа), баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая находится в непосредственном контакте с медицинским газом;

криогенный газ – газ, который сжижается при давлении 1,013 бар при температуре ниже минус 150^0С;

максимальный теоретический остаточный уровень примеси – газообразная примесь от возможного обратного потока газов, оставшаяся после предварительной обработки баллонов перед их наполнением. Расчет максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов при предположении, что эти газы ведут себя как идеальные;

медицинский газ – любой газ или смесь газов, являющиеся лекарственными препаратами;

обратный клапан – клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении;

откачивать – удалять остаточный газ из контейнера и (или) системы с помощью вакуума до давления меньше чем 1,013 бар;

переносной криогенный сосуд – переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения в нем веществ в жидком состоянии. В целях применения настоящего Приложения данный термин не включает понятие «цистерна» (tanker);

продувка – удаление остаточного газа из контейнера и (или) системы путем первоначального нагнетания давления с помощью используемого газа с последующим сбросом давления газа до 1,013 бар;

разделение воздуха – разделение атмосферного воздуха на составляющие его газы путем фракционной дистилляции при криогенных температурах;

распределительный коллектор – оборудование или устройство, сконструированные для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров;

резервуар – стационарный термически изолированный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа, также называемый «стационарный криогенный сосуд»;

сброс давления – операция по удалению остаточного газа из контейнера и (или) системы до величины остаточного давления 1,013 бар путем соединения контейнера и (или) системы с атмосферным воздухом;

сжатый газ – газ, расфасованный под давлением с целью транспортировки, который остается полностью в газообразном состоянии при температуре выше минус 50^0С;

сжиженный газ – газ, расфасованный с целью транспортировки, который остается частично жидким или твердым при температуре выше минус 50^0С;

цистерна – термически изолированный контейнер, установленный на транспортное средство для перевозки сжиженного или криогенного газа.

Приложение № 7
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. ПРИНЦИП

1. Лекарственные растительные препараты имеют сложную природу и разнообразные характеристики, по этой причине при их производстве особую роль играет контроль исходных материалов, условий хранения и переработки. Исходным материалом при производстве лекарственных растительных препаратов является лекарственное растительное сырье. Лекарственное растительное сырье должно иметь требуемое качество, а подтверждающие этот факт данные должны быть предоставлены поставщиком исходных материалов производителю лекарственного растительного препарата. Для обеспечения качества лекарственного растительного сырья может потребоваться более подробная информация о способе его получения (выращивания). Отбор семян, условия культивирования и сбора урожая являются важными аспектами качества лекарственного растительного сырья и могут влиять на постоянство качества готового лекарственного растительного препарата. Для целей надлежащего выращивания и сбора растений в отношении соответствующей системы обеспечения качества рекомендуется применять утвержденное Комитетом по растительным лекарственным препаратам Европейского агентства по лекарственным средствам Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP)*.

2. Настоящее Приложение распространяется на все исходные материалы растительного происхождения, в том числе на лекарственное растительное сырье.

3. Особенности применения различных правил, в том числе настоящих Правил, к производству лекарственных растительных препаратов приведены в таблице № 1.

---

* Справочно: Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP) опубликовано по адресу в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

Таблица № 1. Особенности применения Правил к производству лекарственных растительных препаратов*

Виды работ	Правила надлежащего выращивания и сбора (GACP)	Глава IV настоящих Правил	Глава III настоящих Правил
Культивирование и сбор растений, водорослей, грибов и лишайников, сбор экссудатов (выделений)			
Резка и сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и экссудатов (выделений)*			
Отжим растений и перегонка**			
Измельчение, обработка экссудатов, экстракция из растений, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация растительных субстанций			
Дальнейшая обработка для получения лекарственной формы, включая упаковку лекарственного препарата			

Примечания:

* Производители должны гарантировать, что данные стадии осуществляются в соответствии с установленными требованиями. Для начальных стадий применимы стандарты Руководства по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP). Настоящие Правила применяются к производственным стадиям резки и сушки.

** В отношении стадий отжима растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть операций заготовки с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций) считается приемлемым их проведение в условиях заготовки, если культивирование осуществляется в соответствии с GACP. Такие условия следует рассматривать как исключение и обосновывать в документах регистрационного досье. Для таких работ, осуществляемых в условиях заготовки, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам настоящих Правил.

II. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Зоны хранения

4. (1) Лекарственное растительное сырье необходимо хранить в отдельных зонах. Эти зоны должны быть защищены от проникновения в них насекомых и животных, особенно грызунов. Должны быть приняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привносимых с лекарственным растительным сырьем, для предотвращения ферментации или роста плесени, а также перекрестной контаминации. Необходимо использовать выделенные зоны

* В данной таблице представлена расширенная подробная информация в отношении раздела по лекарственным растительным препаратам таблицы № 1 в главе IV настоящих Правил.

для карантина поступающего лекарственного растительного сырья и лекарственного растительного сырья, разрешенного для использования.

5. (2) Зона хранения должна хорошо вентилироваться. Порядок размещения упаковок не должен препятствовать свободной циркуляции воздуха.

6. (3) Особое внимание необходимо уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

7. (4) Если для хранения исходных материалов и лекарственных растительных препаратов требуются особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света, такие условия необходимо обеспечивать и контролировать.

Производственная зона

8. (5) При отборе проб, взвешивании, смешивании и других технологических операциях с лекарственным растительным сырьем, сопровождающихся пылеобразованием, необходимо принимать особые меры по поддержанию чистоты, а также по предотвращению перекрестного загрязнения (удаление пыли, выделение специальных помещений).

Оборудование

9. (6) Оборудование, фильтрующие и иные материалы, используемые в производственном процессе, должны быть совместимы с растворителем, используемым для экстракции, для предотвращения какого-либо выделения или нежелательной абсорбции лекарственного растительного сырья, которые могут повлиять на продукцию.

III. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Спецификации на исходное сырье

10. (7) Производители лекарственных растительных препаратов должны убедиться в том, что они используют только то лекарственное растительное сырье, которое произведено в соответствии с настоящими Правилами (с учетом таблицы № 1 настоящего Приложения) и регистрационным досье. Необходимо иметь исчерпывающую документацию, касающуюся оценки поставщиков исходного сырья растительного происхождения, проведенной либо самим производителем лекарственного растительного препарата, либо по его поручению иными лицами. Результаты оценки поставщиков в отношении лекарственного растительного сырья являются основополагающими для качества исходного сырья. Производитель обращает внимание на то, что поставщики лекарственного растительного сырья или препарата работают в соответствии с Руководством по правилам

надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP).

11. (8) Для того чтобы соответствовать требованиям, установленным пунктами 92-134 настоящих Правил, в спецификации на лекарственное растительное сырье или лекарственные растительные препараты необходимо включать:

научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, виды, подвиды и (или) разновидности, а также автора (например, Линней), при необходимости также следует представить иную информацию (например, название сорта, хемотипическую разновидность);

подробные данные о происхождении растения (в частности, страна или регион произрастания либо культивирования, время и способ заготовки, вероятно использованные пестициды, возможное радиоактивное загрязнение);

сведения о том, какая(ие) часть(и) растения используется(ются);

информацию о способе сушки, если используют высушенные растения;

описание лекарственного растительного сырья, а также данные его макро- и микроскопического исследований;

данные о необходимых испытаниях на подлинность, включая при необходимости испытания на подлинность для ингредиентов с известной терапевтической активностью или маркеров. Если лекарственное растительное сырье можно фальсифицировать и (или) подменить, то необходимы специфичные дифференцирующие испытания. Для определения подлинности в распоряжении должен быть аутентичный образец для сравнения;

содержание влаги в лекарственном растительном сырье, определяемое в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации;

методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров, а также методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации, или, при отсутствии фармакопейных требований, соответствующий валидированный метод, если не обосновано иное;

методики испытаний по определению грибковой и (или) микробной контаминации, включая афлатоксины, другие микотоксины и инвазию паразитами, а также допустимые пределы, если необходимо;

методики испытаний на наличие токсичных металлов, а также на возможные контаминанты и примеси, если необходимо;

методики испытаний на наличие инородных материалов, если необходимо;

другие виды контроля в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации.

12. Любая проведенная обработка для снижения грибковой и (или) микробной контаминации либо другой инвазии должна оформляться документально. Необходимо иметь в распоряжении спецификации и методики, которые должны включать подробные сведения о процессе обработки и испытаниях, а также предельные значения остаточной контаминации.

Технологические инструкции

13. (9) В технологических инструкциях должны быть описаны различные операции, осуществляемые с лекарственным растительным сырьем, такие как очистка, сушка, измельчение и просеивание, а также данные о продолжительности и температуре сушки и методах, используемых для контроля размеров фрагментов кусочков или частиц.

14. (10) Должны быть утвержденные инструкции и записи, которые гарантируют, что каждое тарное место с лекарственным растительным сырьем проверено с целью обнаружения какой-либо фальсификации, подмены, наличия посторонних материалов (таких как фрагменты металла или стекла, остатки животных или их экскременты, камни, песок) либо признаков гниения.

15. (11) Технологические инструкции должны содержать методы удаления посторонних материалов и соответствующие методики очистки и (или) отбора материала растительного происхождения перед его хранением в качестве разрешенного лекарственного растительного сырья или перед началом производства.

16. (12) Инструкции по производству лекарственных растительных препаратов должны включать подробные сведения о растворителе, продолжительности и температуре экстрагирования, информацию о любых стадиях концентрирования и используемых способах.

IV. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Отбор проб

17. (13) Поскольку лекарственное растительное сырье по своей природе неоднородно, отбор проб из него должен осуществлять персонал, обладающий специальными навыками. Каждую серию следует идентифицировать по документации на эту серию.

18. (14) Необходимо сохранять контрольные образцы лекарственного растительного сырья. При производстве порошков необходимо сохранять образцы неизмельченного лекарственного растительного сырья.

19. (15) Персонал, проводящий контроль качества, должен иметь специальную подготовку и опыт работы с лекарственным растительным сырьем, промежуточными продуктами или лекарственными растительными препаратами для проведения испытаний на подлинность и наличие примесей,

выявления в полученном сырье роста грибов, заражения амбарными вредителями, выявления неоднородности сырья.

20. (16) Подлинность и качество лекарственного растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов необходимо определять в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации, нормативной документации или нормативного документа.

Приложение № 8
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ОТБОР ПРОБ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

I. ПРИНЦИП

1. Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии. Достоверные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, проведенных на непредставительных пробах. Правильный отбор проб является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества. Правила отбора проб установлены пунктами 214-217 настоящих Правил. Настоящее Приложение содержит дополнительные требования по отбору проб исходного сырья и упаковочных материалов.

II. ПЕРСОНАЛ

2. (1) Пе рсонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать рассмотрение следующих вопросов:

порядок отбора проб;

утвержденные производителем инструкции по отбору проб;

методы и оборудование, используемые при отборе проб;

риск перекрестной контаминации;

меры предосторожности, которые необходимо принимать в отношении нестабильных и (или) стерильных веществ;

важность принятия во внимание результатов визуальной оценки внешнего вида материалов, упаковок и этикеток;

важность документального оформления любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

III. ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ

3. (2) Подлинность всей серии исходного сырья, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию процедура, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не была неправильно маркирована.

4. (3) При такой валидации необходимо учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

данные о производителе и поставщике (их тип и текущее состояние), а также их понимание требований настоящих Правил;

наличие системы обеспечения качества у производителя исходного сырья;

условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;

характер и свойства исходного сырья и лекарственных препаратов, для производства которых оно будет использоваться.

5. При такой системе процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного сырья в каждой поступающей емкости, может быть приемлема для:

исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одной производственной площадки;

исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, причем этот поставщик имеет безупречную репутацию, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного препарата) или официально аккредитованным органом.

6. Такая процедура не может удовлетворительно пройти валидацию и использоваться для:

исходного сырья, поставляемого посредниками, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;

исходного сырья, используемого для производства парентеральных лекарственных препаратов.

7. (4) Качество серии исходного сырья может быть оценено при отборе и проведении испытания представительной пробы. Для этой цели могут быть использованы пробы, отобранные для испытаний подлинности. Количество проб, отобранных для получения представительной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане отбора проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования средней пробы, также должно быть определено с учетом вида сырья, сведений о поставщике и однородности средней пробы.

IV. УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

8. (5) В плане по отбору проб упаковочных материалов должно быть учтено, по крайней мере, следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, первичные упаковочные материалы и (или) печатные упаковочные материалы), методы производства, а также сведения о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов. Количество отбираемых проб должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб.

Приложение № 9
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКОСТЕЙ, КРЕМОВ И МАЗЕЙ

I. ПРИНЦИП

1. Жидкости, кремы и мази особенно подвержены микробной и иной контаминации. Поэтому необходимо принимать специальные меры по предупреждению любой контаминации.

II. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

2. (1) Для защиты от контаминации при производстве и перемещении продукции рекомендуется использовать закрытые системы. Производственные зоны, в которых находится открытая продукция или открытые чистые упаковки, как правило, необходимо эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

3. (2) Конструкция и расположение реакторов, емкостей, трубопроводов и насосов должны предусматривать удобство их очистки и, при необходимости, санитарной обработки. В частности, в конструкции оборудования должно быть сведено к минимуму наличие недоступных зон или участков, в которых могут скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

4. (3) При наличии возможности не следует использовать аппаратуру из стекла. Как правило, части оборудования, контактирующие с продукцией, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

III. ПРОИЗВОДСТВО

5. (4) Необходимо установить и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. Во избежание риска размножения микроорганизмов обслуживание систем подготовки воды должно быть организовано надлежащим образом. После любой химической санитарной обработки систем подготовки воды их необходимо промывать в соответствии с процедурой, прошедшей валидацию, которая гарантирует полное удаление дезинфицирующих средств.

6. (5) Качество сырья, получаемого в емкостях большого объема, должно проверяться до их перемещения в емкости для хранения.

7. (6) Необходимо контролировать передачу сырья по трубопроводам, чтобы гарантировать их поступление в нужное место.

8. (7) В помещениях, где содержится открытая продукция или открытые чистые упаковки, не допускается нахождение материалов, от которых возможно отделение волокон и других контаминантов (например, картон или деревянные поддоны).

9. (8) Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и иных нерасфасованных продуктов. Процессы смешивания и фасовки должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо уделять обеспечению однородности смеси в начале, после остановок и в конце процесса наполнения.

10. (9) Если готовый продукт упаковывается не сразу, необходимо установить максимально допустимое время до его упаковки, а также соответствующие условия хранения, которые следует строго соблюдать.

Приложение № 10
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

I. ПРИНЦИП

1. Производство аэрозольных лекарственных препаратов под давлением с дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Оно должно осуществляться в условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а в случае суспензий – их однородность.

II. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

2. (1) Как правило, используются два метода производства и наполнения:

а) (a) система двухстадийного наполнения (наполнение под давлением): фармацевтическая субстанция суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер, вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового лекарственного препарата, при этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии фармацевтической субстанции в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

б) (b) процесс однократного наполнения (холодное наполнение): фармацевтическую субстанцию суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, либо одновременно под давлением и при низкой температуре, затем проводится наполнение упаковки суспензией в один прием.

III. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

3. (2) Производство и наполнение при наличии возможности необходимо проводить в закрытых системах.

4. (3) Зона, в которой продукция или чистые компоненты содержатся открытыми, должна снабжаться отфильтрованным воздухом и

соответствовать требованиям к производственной среде, по крайней мере, класса D. Входить в зону следует через воздушные шлюзы.

IV. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

5. (4) Дозирующие клапаны для аэрозолей являются более сложными по сравнению с большинством устройств, используемых в фармацевтической промышленности. Это должно быть учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита фармацевтической системы качества у производителя дозирующих клапанов.

6. (5) Все жидкости (в том числе жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) должны быть профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. Там, где это возможно, рекомендуется проведение дополнительной фильтрации непосредственно перед наполнением.

7. (6) Контейнеры и клапаны необходимо очищать согласно валидированной процедуре, которая соответствует назначению лекарственного препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация. После очистки клапаны должны храниться в чистых закрытых емкостях, также должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки должны поступать на линию наполнения в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

8. (7) Необходимо обеспечить однородность суспензии в точке наполнения в ходе всего процесса наполнения.

9. (8) При использовании метода двухстадийного наполнения для достижения правильного состава необходимо обеспечить точную массу вводимых веществ на обеих стадиях. Поэтому во многих случаях целесообразен 100%-ный контроль массы на каждой стадии.

10. (9) Контроль после наполнения должен подтвердить отсутствие утечек. Проверку на наличие утечек следует проводить так, чтобы не допустить микробной контаминации или остаточной влаги.

Приложение № 11
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

I. ПРИНЦИП

1. Настоящее Приложение применяется ко всем типам компьютеризированных систем, используемых в рамках деятельности, регулируемой требованиями настоящих Правил.

2. Компьютеризированная система представляет собой набор программных и аппаратных компонентов, которые совместно выполняют определенные функции.

3. Применение компьютеризированной системы должно быть валидировано, информационно-технологическая инфраструктура должна пройти квалификацию.

4. Если компьютеризированная система заменяет ручное управление, это не должно приводить к снижению качества продукции, технологического контроля или обеспечения качества. Общие риски процесса не должны возрастать.

II. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Управление рисками (1)

5. Управление рисками должно применяться в течение жизненного цикла компьютеризированной системы в целях обеспечения безопасности пациентов, целостности данных и качества продукции. В рамках системы управления рисками решения по объему валидационных испытаний и проведению контролей целостности данных должны основываться на обоснованной и документально оформленной оценке рисков компьютеризированной системы.

Персонал (2)

6. Необходимо поддерживать тесное сотрудничество между всем значимым персоналом, вовлеченным в данный процесс, таким как владелец процесса, владелец системы, уполномоченные лица и технический персонал. Весь персонал должен иметь необходимую квалификацию, уровень доступа и определенные полномочия для выполнения возложенных на него обязанностей.

Поставщики и провайдеры услуг (3)

7. (3.1) В случае если для поставки, установки, настройки, задания конфигурации, интегрирования, валидации, технического обслуживания (в том числе через удаленный доступ), модификации или поддержания компьютеризированных систем, оказания связанных с ними услуг или обработки данных привлекаются третьи лица (в частности, поставщики, провайдеры услуг), то между производителем и указанными третьими лицами заключаются договоры. Такими договорами рекомендуется устанавливать ответственность третьих лиц за надлежащее исполнение своих обязанностей.

8. (3.2) Компетентность и надежность поставщиков являются ключевыми условиями выбора поставщика программного продукта или услуг. Необходимость оценки поставщика должна быть основана на оценке рисков.

9. (3.3) Документация, прилагаемая к коммерчески выпускаемым готовым для использования программным продуктам, должна быть рассмотрена уполномоченными работниками производителя на предмет соответствия требованиям производителя.

10. (3.4) Информация о системе качества и оценках поставщиков или разработчиков программного обеспечения и установленных компьютеризированных систем должна быть доступна для предоставления лицам, осуществляющим проверку, по их требованию.

III. СТАДИЯ ПРОЕКТА

Валидация (4)

11. (4.1) Валидационная документация и отчеты должны охватывать соответствующие стадии жизненного цикла компьютеризированной системы. Производитель должен обосновать свои стандарты, протоколы, критерии приемлемости, процедуры и записи на основе оценки рисков.

12. (4.2) Валидационная документация должна включать записи контроля изменений (если применимо) и отчеты о любых отклонениях, выявленных в ходе процесса валидации.

13. (4.3) Должен быть в наличии текущий перечень (реестр) всех используемых компьютеризированных систем с указанием их функциональности, подпадающей под требования настоящих Правил.

14. Для критических компьютеризированных систем должны быть в наличии подробное текущее описание физических и логических взаимосвязей, потоков данных и интерфейсов с другими системами или процессами, требуемые ресурсы всего компьютерного оборудования и программного обеспечения, доступные меры безопасности.

15. (4.4) Спецификации требований пользователя должны описывать необходимые функции компьютеризированной системы на основе

документально оформленной оценки рисков и влияния с точки зрения соблюдения настоящих Правил. Требования пользователя должны прослеживаться на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы.

16. (4.5) Производитель должен предпринять все меры, гарантирующие, что компьютеризированная система разработана в соответствии с надлежащей системой управления качеством. Поставщик должен быть оценен соответствующим образом.

17. (4.6) С целью валидации компьютеризированных систем, изготовленных по индивидуальному заказу или модифицированных в соответствии с требованиями заказчика, необходимо разработать документированную процедуру оценки качества и эксплуатационных характеристик компьютеризированной системы на всех этапах ее жизненного цикла с оформлением соответствующих отчетов.

18. (4.7) Необходимо представить доказательства соответствия методов и схем тестирования компьютеризированной системы. В частности, должны быть рассмотрены пределы параметров системы (процесса), границы данных и обработка ошибок. Необходимо документально оформить оценку соответствия применения автоматизированных средств тестирования и режимов их работы.

19. (4.8) Если данные переводятся в другой формат или систему данных, валидация должна включать проверку неизменности значения и смысла данных в процессе их миграции.

IV. СТАДИЯ ЭКСПЛУАТАЦИИ

Данные (5)

20. Компьютеризированные системы, осуществляющие электронный обмен данных с другими системами, должны включать соответствующие встроенные средства контроля правильного и безопасного ввода и обработки данных с целью минимизации рисков.

Контроль точности (6)

21. Для критических данных, вводимых вручную, необходимо предусмотреть дополнительный контроль точности ввода данных. Этот контроль может осуществляться вторым оператором или с помощью валидированных электронных средств. Критичность и потенциальные последствия ошибочного или неправильного ввода данных в систему должны охватываться системой управления рисками.

Хранение данных (7)

22. (7.1) Данные должны быть защищены от повреждений как физическими, так и электронными мерами. Сохраненные данные должны проверяться на доступность, читаемость и точность. Доступ к данным должен быть обеспечен на протяжении всего периода их хранения.

23. (7.2) Необходимо выполнять регулярное резервное копирование всех необходимых данных. Сохранность и точность резервных копий, а также возможность восстановления данных должны быть проверены в процессе валидации и периодически контролироваться.

Распечатки (8)

24. (8.1) Необходимо иметь возможность получения четких печатных копий данных, хранящихся в электронном виде.

25. (8.2) Для записей, сопровождающих разрешение на выпуск серии, должна быть предусмотрена возможность получения распечаток, указывающих, изменялись ли какие-либо данные с момента их первоначального ввода.

Контрольные следы (9)

26. На основе оценки рисков необходимо уделить внимание встраиванию в систему возможности создания записей всех существенных изменений и удалений, связанных с областью действия настоящих Правил (система, создающая «контрольные следы»). Причины таких связанных с настоящими Правилами изменений или удалений данных должны быть оформлены документально. Контрольные следы должны быть доступными, иметь возможность их преобразования в понятную для пользователей форму, регулярно проверяться.

Управление изменениями и конфигурацией (10)

27. Любые изменения в компьютеризированной системе, включая конфигурацию системы, должны проводиться только контролируемым способом в соответствии с установленной процедурой.

Периодическая оценка (11)

28. Компьютеризированные системы должны периодически оцениваться для подтверждения того, что они остаются в валидированном состоянии и соответствуют требованиям настоящих Правил. Такие оценки должны включать, в случае необходимости, оценку текущего диапазона функциональных возможностей, записей отклонений, сбоев, проблем, истории обновлении, отчеты об эксплуатации, надежности, защищенности и о валидационном статусе.

Защита (12)

29. (12.1) Для обеспечения доступа к компьютеризированной системе только лицами, имеющими на это право, необходимо использовать физические и (или) логические элементы контроля. Соответствующие способы предотвращения несанкционированного доступа к системе могут включать в себя использование ключей, карточек доступа, персональных кодов с паролями, биометрических данных, ограничения доступа к компьютерному оборудованию и зонам хранения данных.

30. (12.2) Степень защиты зависит от критичности компьютеризированной системы.

31. (12.3) Создание, изменение и аннулирование прав доступа должно быть зарегистрировано.

32. (12.4) Должна быть разработана система управления данными и документами для идентификации операторов, осуществляющих вход, а также для регистрации изменения, подтверждения или удаления данных, включая дату и время.

Управление инцидентами (13)

33. Все инциденты (непредвиденные случаи), включая системные сбои и ошибки данных, должны быть записаны и оценены. Необходимо установить основную причину критических сбоев и использовать эту информацию в качестве основы корректирующих и предупреждающих действий.

Электронная подпись (14)

34. Электронные записи могут быть подписаны в электронном виде. Электронные подписи должны:

а) (a) в рамках организации иметь такое же значение, как рукописные подписи;

б) (b) быть неразрывно связанными с соответствующими записями;

в) (c) включать время и дату, когда они были поставлены.

Выпуск серии (15)

35. Если для регистрации процедуры одобрения и выпуска серии используется компьютеризированная система, она должна предоставлять доступ для выпуска серии только уполномоченному лицу, а также должна четко идентифицировать и регистрировать уполномоченное лицо, которое одобрило и выпустило серию. Эти действия должны осуществляться с использованием электронной подписи.

Непрерывность работы (16)

36. С целью обеспечения работоспособности компьютеризированных систем, сопровождающих критические процессы, необходимо принять меры предосторожности для гарантии непрерывности поддержки этих процессов в случае выхода системы из строя (например, с использованием ручной или альтернативной системы). Время, необходимое для введения в действие альтернативных средств, должно учитывать риски и соответствовать конкретной компьютеризированной системе и сопровождаемому рабочему процессу. Эти меры должны быть надлежащим образом оформлены документально и проверены.

Архивирование (17)

37. Данные могут архивироваться. Эти данные должны проверяться на доступность, удобство чтения и целостность. Если в компьютеризированной системе необходимо провести существенные изменения (например, компьютерного оборудования или программного обеспечения), должна быть обеспечена и проверена возможность восстановления данных.

V. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

38. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

владелец процесса – лицо, ответственное за рабочий процесс;

владелец системы – лицо, ответственное за доступность и техническое обслуживание компьютеризированной системы и безопасность данных, находящихся в этой системе;

жизненный цикл – все стадии существования компьютеризированной системы от формирования первоначальных требований до прекращения эксплуатации, включая проектирование, определение технических требований, программирование, тестирование, установку, работу и обслуживание;

информационно-технологическая инфраструктура– компьютерное оборудование и программное обеспечение, такое как сетевое программное обеспечение и операционные системы, которые позволяют применить их для выполнения определенных функций;

компьютеризированная система, изготовленная по индивидуальному заказу – индивидуально спроектированная компьютеризированная система для обеспечения конкретного рабочего процесса;

приложение – программное обеспечение, установленное на определенной платформе или компьютерном оборудовании и предоставляющее специальные функциональные возможности;

серийное программное обеспечение – коммерчески доступное программное обеспечение, пригодность которого для использования продемонстрирована большим количеством пользователей.

Приложение № 12
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Производитель продукции, для которой ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, должен также руководствоваться нормативными правовыми актами Российской Федерации, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных средств.

I. ВВЕДЕНИЕ

2. Ионизирующее излучение может использоваться в производственном процессе для различных целей, включая снижение степени бионагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковки или продукции, а также обработки препаратов крови.

3. Используется два вида ионизирующего излучения: гамма-излучение от радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение), полученное с помощью ускорителя.

4. При гамма-излучении могут быть использованы два различных режима обработки:

а) (i) порционный режим: продукция размещается в фиксированном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник ионизирующего излучения;

б) (ii) непрерывный режим: автоматизированная система транспортирует продукцию в камеру для облучения мимо открытого источника ионизирующего излучения, перемещает ее с соответствующей скоростью по заданному маршруту, а затем выводит из камеры.

5. Радиационные установки с ускорителями электронов: продукцию перемещают через непрерывный или пульсирующий пучок электронов высокой энергии (бета-излучение), развертку которого производят в обоих направлениях перпендикулярно к перемещению продукции.

II. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

6. (1) Радиационную обработку лекарственных препаратов может проводить непосредственно ее производитель или по договору с ним организация, имеющая в распоряжении радиационную установку. При этом каждый из них должен иметь соответствующую лицензию на производство лекарственных средств.

7. (2) Производитель несет ответственность за качество продукции, в том числе за результаты воздействия ионизирующего излучения. Организация, проводящая радиационную обработку, несет ответственность за то, чтобы каждая упаковка получила дозу, определенную производителем (в том числе самая удаленная от источника излучения упаковка с продукцией).

8. (3) Требуемая доза с обоснованными предельными значениями должна быть указана в регистрационном досье на лекарственный препарат.

III. ДОЗИМЕТРИЯ

9. (4) Дозиметрия – это измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для валидации, ввода установки в эксплуатацию и контроля процесса.

10. (5) Калибровка каждой партии рабочих дозиметров должна быть прослеживаемой вплоть до национального или международного эталонов. Срок действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.

11. (6) Для определения изменения показаний штатных дозиметров после облучения и при их калибровке должен использоваться один и тот же прибор. При использовании разных приборов они должны быть калиброваны в абсолютных единицах поглощения.

12. (7) В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешностей, включая влажность, изменения температуры, период времени между облучением и измерением, а также мощность поглощенной дозы.

13. (8) Длину волны прибора, используемого для измерения изменений в поглощении дозиметров, и прибор, используемый для измерения толщины дозиметров, необходимо регулярно проверять путем калибровки через определенные временные интервалы, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения прибора.

IV. ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА

14. (9) Валидация – это действие, доказывающее, что процесс, то есть получение продукцией заданной поглощенной дозы, достигает ожидаемых результатов. Если при использовании ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены дополнительные требования к валидации, такие требования должны соблюдаться.

15. (10) Валидация должна включать в себя составление карты дозного поля, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера с продукцией при определенной схеме размещения продукции в нем.

16. (11) Технические требования к процессу облучения должны включать в себя, в частности, следующее:

а) (a) подробные сведения об упаковке продукции;

б) (b) схему(ы) укладки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции должен быть определен в соответствующей процедуре и должен пройти валидацию;

в) (c) схему расположения контейнеров вокруг источника (порционный режим) или маршрут облучаемых объектов внутри камеры для облучения (непрерывный режим);

г) (d) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы излучения для продукции и соответствующие методы дозиметрии;

д) (e) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы;

е) (f) другие параметры процесса, включая мощность поглощенной дозы, максимальное время экспозиции, число экспозиций, количество циклов облучения.

17. Если облучение проводят по договору, то в таком договоре рекомендуется предусмотреть, по крайней мере, подпункты «г» и «д» пункта 16 настоящего Приложения, определяющие технические требования к процессу облучения.

V. ВВОД УСТАНОВКИ В ЭКСПЛУАТАЦИЮ

Общие требования

18. (12) Ввод в эксплуатацию – это экспериментально полученное и документально оформленное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии с техническими требованиями к процессу постоянно будет работать в заранее установленных пределах. Согласно настоящему Приложению заранее установленные пределы – это максимальное и минимальное допустимые значения дозы, предназначенной для поглощения облучаемым контейнером. Изменения в работе установки, которые могут привести к выходу значений поглощенной контейнером дозы за эти пределы, ни при каких условиях не должны происходить без ведома оператора.

19. (13) Ввод в эксплуатацию должен включать в себя следующие элементы:

а) (a) планирование;

б) (b) составление карты дозного поля;

в) (c) документальное оформление;

г) (d) определение требований к повторному вводу установки в эксплуатацию.

Источники гамма-излучения

Конструкция

20. (14) Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в частности, от следующих факторов:

а) (a) активность и геометрия источника излучения;

б) (b) расстояние от источника до контейнера;

в) (c) продолжительность облучения, контролируемая таймером или скоростью движения конвейера;

г) (d) состав и плотность материала, включая другую продукцию между источником и определенной частью контейнера.

21. (15) Суммарная поглощенная доза зависит также от маршрута, по которому движутся контейнеры при непрерывном режиме облучения, или от схемы загрузки при порционном режиме облучения, а также от количества циклов облучения.

22. (16) При фиксированном маршруте (при непрерывном облучении) или при фиксированной схеме загрузки (при порционном режиме облучения), а также при постоянной мощности источника и виде продукции основным параметром установки, контролируемым оператором, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

Составление карты дозного поля

23. (17) При составлении карты дозного поля камера для облучения должна быть заполнена контейнерами с муляжами или образцами продукции однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены не менее чем в трех заполненных контейнерах, которые проходят через излучатель. Эти контейнеры должны быть окружены аналогичными контейнерами или муляжами продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть размещены в большем количестве контейнеров.

24. (18) Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1×1×0,5 м, дозиметры могут располагаться в узлах трехмерной решетки с шагом 20 см с учетом внешней поверхности контейнера. Если предполагаемые зоны с максимальной и минимальной дозами известны из предыдущих опытов, то часть дозиметров может быть изъята из зон со средними значениями доз и помещена в зоны с экстремальными значениями дозы с шагом 10 см.

25. (19) В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и поверхностью контейнера при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме загрузки.

26. (20) В идеальном случае для определения карты дозного поля необходимо использовать эталонные дозиметры, поскольку они имеют большую точность. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная дозы, и в обычно контролируемом месте в каждом модельном контейнере для облучения. Полученные значения поглощенной дозы будут иметь случайную погрешность, которая может быть определена путем многократных измерений.

27. (21) Измеренная обычным дозиметром минимальная наблюдаемая доза, необходимая для гарантии того, что все облученные контейнеры получили минимальную требуемую дозу, должна быть установлена на основании знания случайной погрешности измерения штатных дозиметров.

28. (22) Во время определения карты дозного поля параметры установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями необходимо сохранять.

Радиационные установки с ускорителями электронов

Конструкция

29. (23) Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит от следующих основных факторов:

а) (a) характеристики пучка, а именно: энергия электронов, средний поток пучка, ширина развертки и равномерность пучка по ширине развертки;

б) (b) скорость конвейера;

в) (c) состав и плотность продукции;

г) (d) состав, плотность и толщина материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;

д) (e) расстояние от выходного окна до контейнера.

30. (24) Основными параметрами, контролируемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

Составление карты дозного поля

31. (25) При составлении карты дозного поля дозиметры необходимо располагать между слоями гомогенного поглотителя, моделирующего реальную продукцию, или между слоями образцов продукции однородной плотности так, чтобы не менее 10 измерений были проведены в пределах максимального пробега электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в пунктах 24-27 настоящего Приложения.

32. (26) При определении карты дозного поля параметры радиационной установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями необходимо сохранять.

Повторный ввод установки в эксплуатацию

33. (27) Процедура повторного ввода в эксплуатацию должна проводиться заново каждый раз, когда происходят изменения процесса или параметров радиационной установки, способные повлиять на распределение поглощенной дозы в облучаемом контейнере (например, при замене стержней облучателя). Объем работ по повторному вводу в эксплуатацию зависит от степени изменений, внесенных в конструкцию облучателя радиационной установки или в конфигурацию загрузки. При наличии сомнений процедуру повторного ввода установки в эксплуатацию необходимо провести заново.

VI. ПОМЕЩЕНИЯ

34. (28) Помещения следует проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы облученные контейнеры были отделены от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатывают в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические и нефармацевтические материалы друг от друга при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

35. Любая возможность загрязнения продукции радионуклидами должна быть исключена.

VII. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

36. (29) Контейнеры с продукцией необходимо загружать в соответствии со схемой(ами) загрузки, установленной(ыми) в процессе валидации.

37. (30) Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших аттестацию дозиметрических методик. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при валидации процесса и вводе радиационной установки в эксплуатацию.

38. (31) Для того чтобы различать облученные и необлученные контейнеры, необходимо использовать индикаторы ионизирующего излучения. Однако такие индикаторы не должны использоваться в качестве единственного средства различения или как единственный показатель удовлетворительных результатов обработки.

39. (32) Одновременную обработку разных видов продукции в одной загрузке в радиационной камере необходимо проводить только тогда, когда по результатам эксплуатации установки или по другим данным установлено, что поглощенная доза в каждом отдельном контейнере находится в установленных пределах.

40. (33) Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или более чем за один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с юридическим лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение. При этом указанная доза должна быть получена в течение предварительно установленного промежутка времени. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, должно быть уведомлено о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

41. (34) Облученная продукция всегда должна быть отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (пункт 38 настоящего Приложения), а также соответствующую планировку помещений (пункт 34 настоящего Приложения).

Гамма-излучатель

42. (35) При непрерывном режиме облучения дозиметры должны быть расположены таким образом, чтобы под воздействием излучения одновременно находились не менее двух дозиметров в течение всего процесса.

43. (36) При порционном режиме не менее двух дозиметров должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

44. (37) При непрерывном режиме облучения должна быть предусмотрена индикация требуемого рабочего положения источника. Положение источника и движение конвейера должны быть связаны блокировкой. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

45. (38) При порционном режиме облучения перемещение источника и время экспозиции для каждой серии продукции должны контролироваться и регистрироваться.

46. (39) Для получения желаемой дозы необходимо корректировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом распада или дозарядки источника излучения. Срок действия параметров установки или скорости конвейера необходимо фиксировать документально и строго соблюдать.

Радиационные установки с ускорителями электронов

47. (40) В каждый контейнер должен быть помещен дозиметр.

48. (41) Необходимо непрерывно регистрировать среднее значение потока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, необходимо

контролировать в установленных пределах, определенных во время ввода в эксплуатацию, поскольку они подвержены спонтанным изменениям.

VIII. ДОКУМЕНТАЦИЯ

49. (42) Количество поступивших контейнеров и контейнеров, прошедших облучение и вывезенных с производственной площадки, должно совпадать и соответствовать значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения должны регистрироваться и расследоваться.

50. (43) Оператор радиационной установки должен удостоверять в письменном виде диапазон значений поглощенных доз, полученных каждым контейнером при каждой загрузке или в серии продукции.

51. (44) Технологические записи и записи по контролю для каждой серии продукции, прошедшей облучение, должны проверяться и подписываться специально назначенным лицом и сохраняться. Метод и место хранения должны быть согласованы между организацией, проводившей облучение, и юридическим лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат.

52. (45) Документация, относящаяся к валидации радиационной установки, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение пяти лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

IX. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

53. (46) Ответственность за микробиологический мониторинг несет производитель лекарственных средств. Этот мониторинг может включать мониторинг производственной среды и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

Приложение № 13
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. ПРИНЦИП

1. Лекарственные препараты для клинических исследований должны быть произведены в соответствии с настоящими Правилами и с учетом положений соответствующих нормативных правовых актов Российской Федерации в зависимости от стадии разработки лекарственного препарата. Методы работы должны быть гибкими, чтобы обеспечивать возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и должны отвечать стадии разработки лекарственного препарата.

2. При клинических исследованиях могут возникнуть дополнительные риски для участвующих в них пациентах по сравнению с рисками для тех пациентов, которые принимают зарегистрированные лекарственные препараты.

3. Применение настоящих Правил к производству исследуемых лекарственных препаратов направлено на исключение рисков для пациентов, а также на то, чтобы на результаты клинических исследований не повлияли недостаточные безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата, являющиеся следствием его ненадлежащего производства.

4. В равной мере эти требования предназначены для обеспечения постоянства от серии к серии одного и того же исследуемого лекарственного препарата, используемого в одном или в разных клинических исследованиях, а также для документального оформления и обоснования изменений в процессе разработки такого лекарственного препарата.

5. Производство исследуемых лекарственных препаратов связано с дополнительной сложностью по сравнению с производством зарегистрированных лекарственных препаратов из-за отсутствия установленных процедур, существующих различий в схемах клинических исследований и, как следствие, разных требований к упаковкам, необходимости рандомизации и кодирования (маскирования, использование «слепого» метода), а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания лекарственных препаратов. Кроме того, данные об эффективности и токсичности лекарственного препарата могут быть неполными, валидация процесса может быть неполной или могут использоваться зарегистрированные лекарственные препараты, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы. Персонал производителя должен пройти подготовку по применению настоящих

Правил в отношении исследуемых лекарственных препаратов. Должно быть установлено взаимодействие со спонсорами клинических исследований, которые являются ответственными за организацию клинических исследований, включая качество исследуемых лекарственных препаратов. Возросшая сложность технологических процессов требует применения высокоэффективной фармацевтической системы качества.

6. Настоящим Приложением также установлены требования к оформлению заказов, отгрузке, транспортировке и возврату лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

Лекарственные препараты, не являющиеся исследуемыми

7. Пациентам могут быть предоставлены лекарственные препараты, которые не являются исследуемыми препаратами, плацебо или препаратами сравнения. Такие лекарственные препараты могут применяться в качестве сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и (или) вследствие необходимости обеспечения пациентам медицинского ухода. Такие препараты также допускается применять в соответствии с протоколом клинического исследования с целью стимулирования физиологической реакции. Эти лекарственные препараты не являются исследуемыми лекарственными препаратами и могут быть предоставлены спонсором или исследователем. Спонсор должен гарантировать, что данные лекарственные препараты соответствуют заявлению о выдаче разрешения на проведение клинического исследования и имеют требуемое для цели исследования качество. При этом он должен принять во внимание источник лекарственных препаратов, являются ли такие лекарственные препараты зарегистрированными и были ли они переупакованы. Рекомендуется привлекать к этой работе уполномоченное лицо и учитывать его мнение.

Лицензирование производства и подготовка к применению

8. Как полное производство, так и отдельные стадии производства исследуемых лекарственных препаратов, а также различные процессы их разделения, упаковки или их передача подлежат лицензированию. Лицензия на производство лекарственных средств не требуется для подготовки к применению исследуемых лекарственных препаратов в медицинских организациях.

9. В рамках указанных положений под подготовкой к применению понимается простой процесс, такой как:

растворение или диспергирование исследуемого лекарственного препарата для его введения пациенту, или

разведение или смешивание исследуемых(ого) лекарственных(ого) препаратов(а) с другим веществом (веществами), используемого(ых) как носитель с целью введения лекарственного препарата.

10. Смешивание нескольких ингредиентов вместе, включая действующее вещество, с целью получения исследуемого лекарственного препарата не является подготовкой к применению.

11. Исследуемый лекарственный препарат должен быть в наличии до процесса подготовки к применению.

12. Процесс подготовки к применению рекомендуется осуществлять непосредственно перед введением.

13. Такой процесс должен быть изложен в заявлении о выдаче разрешения на проведение клинического исследования и (или) досье исследуемого лекарственного препарата и в протоколе клинического исследования либо в соответствующей инструкции, имеющейся в медицинской организации.

II. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

14. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

досье на лекарственный препарат – комплект документов, содержащих всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных инструкций по производству, упаковке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного препарата;

заказ – задание на производство, упаковку и (или) доставку определенного количества единиц исследуемых(ого) лекарственных(ого) препаратов(а);

импортер исследуемого лекарственного средства – лицо, имеющее право на импорт исследуемого лекарственного препарата, оформленное в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации;

исследователь – физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в медицинской организации. В случае проведения исследования в медицинской организации группой лиц исследователем (именуемым также главным исследователем) является руководитель группы;

исследуемый лекарственный препарат – лекарственный препарат или плацебо, исследуемые или используемые в качестве препарата сравнения при проведении клинического исследования. К исследуемым лекарственным препаратам относятся также уже зарегистрированные лекарственные препараты, если способ их применения или производства (лекарственная форма или упаковка) отличается от зарегистрированного, а также в случае их использования по еще не одобренным показаниям или для получения дополнительной информации об уже зарегистрированной лекарственной форме;

клиническое исследование – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и (или) других фармакодинамических

эффектов исследуемого(ых) лекарственного(ых) препарата(ов) и (или) для выявления нежелательных реакций на него (них), и (или) для изучения его (их) всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценки его (их) безопасности и (или) эффективности;

отгрузка – операции по упаковке для отгрузки и по транспортировке заказанных исследуемых лекарственных препаратов;

препарат сравнения – исследуемый лекарственный препарат или зарегистрированный лекарственный препарат (для активного контроля) либо плацебо, используемые для сравнения при проведении клинических исследований;

рандомизационный код – список, позволяющий установить, какую терапию с учетом рандомизации получает каждый пациент;

рандомизация – процесс распределения пациентов по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

«слепой» метод («маскировка») – метод, при применении которого одна или более сторон, участвующих в исследовании, не информированы о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях). Простой «слепой» метод означает неосведомленность пациента(ов), а двойной «слепой» метод – неосведомленность о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях) пациента(ов), исследователя(ей), наблюдателей и в некоторых случаях лиц, анализирующих полученные данные. В отношении исследуемого лекарственного препарата «слепой» метод означает преднамеренную маскировку идентичности этого лекарственного препарата в соответствии с инструкциями спонсора. Раскрытие кода (снятие маскировки) означает раскрытие информации, позволяющей идентифицировать ранее замаскированный лекарственный препарат;

спонсор – юридическое лицо, осуществляющее организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

III. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

15. (1) Фармацевтическая система качества, разработанная и проверенная производителем, должна соответствовать требованиям настоящих Правил, относящимся к исследуемым лекарственным препаратам, должна быть документально оформлена и доступна спонсору.

16. (2) Спецификации и технологические инструкции на исследуемые лекарственные препараты могут изменяться в процессе их разработки, но при этом необходимо обеспечить их полный контроль и прослеживаемость всех изменений.

IV. ПЕРСОНАЛ

17. (3) Весь персонал, деятельность которого связана с исследуемыми лекарственными препаратами, должен пройти соответствующее обучение, связанное со спецификой данного вида продукции.

18. Даже в случаях, когда штат работников немногочисленный, для производства каждой серии исследуемых лекарственных препаратов должен быть определен отдельный персонал, отвечающий за производство и контроль качества.

19. (4) Уполномоченное лицо должно обеспечить наличие соответствующих систем, отвечающих требованиям настоящего Приложения. Для этого уполномоченное лицо должно иметь надлежащую подготовку в области разработки лекарственных препаратов и проведения клинических исследований. Руководство для уполномоченного лица по оценке исследуемых лекарственных препаратов приведено в пунктах 61-65 настоящего Приложения.

V. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

20. (5) При работе с исследуемыми лекарственными препаратами информация о токсичности, активности и сенсибилизирующих свойствах может быть неполной, в связи с этим производитель должен уделять особое внимание сведению к минимуму рисков перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы испытаний и контроля, а также пределы допустимых концентраций остатков после очистки должны учитывать характер указанных рисков. В соответствующих случаях производитель должен обращать внимание на организацию работы производственными циклами (кампаниями). При выборе моющего средства необходимо учитывать растворимость лекарственного препарата для клинических исследований.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Спецификации и инструкции

21. (6) Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованную и готовую продукцию), регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько полными, насколько это позволяет существующий уровень знаний о продукте. По ходу разработки лекарственного препарата их необходимо периодически оценивать и обновлять (при необходимости). В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, используемая в настоящее время технология, требования Государственной фармакопеи Российской Федерации и нормативных правовых актов Российской Федерации. Новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию для обеспечения прослеживаемости изменений. Производитель должен

утвердить процедуру для внесения любых изменений, которые могут повлиять на качество исследуемого лекарственного препарата, в частности, на его стабильность и биоэквивалентность.

22. (7) Обоснования для внесения изменений должны быть документально оформлены. Производитель должен проанализировать влияние внесенных изменений на качество исследуемого лекарственного препарата и на проводимые клинические исследования. Результаты такого анализа должны быть оформлены документально.

Заказ

23. (8) Заказ должен содержать требование на производство и (или) упаковку определенного числа единиц продукции и (или) ее отгрузку. Заказ производителю направляется спонсором или лицом, действующим по его поручению. Заказ должен быть оформлен на бумажном носителе и (или) в электронном виде и быть достаточно четким во избежание разночтений. Заказ должен быть утвержден лицом, имеющим соответствующие полномочия, и иметь ссылку на досье на лекарственный препарат и на протокол клинических исследований.

Досье на лекарственный препарат

24. (9) Досье на лекарственный препарат должно непрерывно обновляться по мере разработки лекарственного препарата. При этом производитель должен обеспечить прослеживаемость предыдущих версий досье на лекарственный препарат.

25. Досье на лекарственный препарат должно включать в себя, в частности, следующие документы (или содержать ссылки на них):

спецификации и аналитические методики на исходное сырье и упаковочные материалы;

спецификации и аналитические методики на промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

технологические инструкции;

методики контроля в процессе производства;

утвержденную копию этикетки;

протоколы клинических исследований и, в соответствующих случаях, рандомизационные коды;

договоры с исполнителями, указанные в пунктах 237-255 настоящих Правил (при необходимости);

данные о стабильности;

условия хранения и транспортировки.

26. Приведенный перечень документов может изменяться в зависимости от лекарственного препарата и стадии его разработки. Содержащаяся в досье информация должна служить основой при оценке готовности для приемки и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии

уполномоченным лицом, которое должно иметь доступ к такой информации. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные уполномоченные лица, допускается вести отдельные досье с ограниченной информацией, имеющей отношение к деятельности на соответствующих участках.

Регламент и технологические инструкции

27. (10) Каждая производственная операция или операция по отгрузке должна выполняться в соответствии с четкой и достаточно полной инструкцией и сопровождаться оформлением соответствующих записей. Если операция не является повторяемой, то не обязательно составлять регламент и технологические инструкции. Записи имеют особое значение для подготовки окончательных текстов документов, которые будут использоваться при серийном производстве после получения регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

28. (11) Информация, содержащаяся в досье на лекарственный препарат, должна использоваться при разработке подробных инструкций по производству, упаковке, испытаниям для контроля качества, условиям хранения и транспортировки.

Инструкции по упаковке

29. (12) Исследуемые лекарственные препараты, как правило, должны упаковываться индивидуально для каждого пациента. Количество единиц упаковываемой продукции должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и отбора архивных образцов для хранения. После окончания упаковки и маркировки необходимо составить материальный баланс, чтобы гарантировать правильный учет каждого вида продукции для каждой стадии производства.

Записи по производству, контролю и упаковке серии продукции

30. (13) Досье на серию должно содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Это досье должно содержать все существенные замечания, обосновывающие использованные процедуры или внесенные изменения, дающие новую информацию о лекарственном препарате и позволяющие усовершенствовать производственные операции.

31. (14) Записи по производству серии продукции должны храниться не менее пяти лет после завершения или прекращения последнего клинического исследования, в котором была использована эта серия.

VII. ПРОИЗВОДСТВО

Упаковочные материалы

32. (15) В спецификациях и методиках контроля качества должны быть предусмотрены специальные меры по предотвращению случайного раскодирования из-за различий внешнего вида разных серий упаковочных материалов.

Технологические операции

33. (16) На стадии разработки лекарственного препарата необходимо определить критические параметры и виды контроля в процессе производства. Временные параметры и виды контроля в процессе производства могут быть определены на основе приобретенного опыта, в том числе предыдущих исследований по разработке. Ответственный персонал должен уделять особое внимание разработке необходимых инструкций и постоянному их совершенствованию с учетом опыта, приобретаемого в процессе производства. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованы в соответствии с имеющейся в данное время информацией.

34. (17) Допускается не проводить валидацию технологических процессов производства исследуемых лекарственных препаратов в объеме, предусматриваемом для серийного производства. В любом случае помещения и оборудование должны быть квалифицированы. Для стерильных лекарственных препаратов валидация процессов стерилизации должна проводиться в том же объеме, что и для зарегистрированных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, для обеспечения безопасности биотехнологических лекарственных препаратов для клинических исследований производитель должен подтвердить эффективность инактивации и (или) удаления вирусов и (или) других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах.

35. (18) Валидация асептических процессов представляет особую трудность при малых размерах серий продукции. В этих случаях число единиц продукции, наполняемых средами, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. При наличии возможности (в том числе для имитации процесса) производитель должен наполнять средами наибольшее число единиц продукции для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с этим необходимо уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

Требования к препарату сравнения

36. (19) Если препарат сравнения подвергается изменениям, производитель должен обеспечить доступность данных (например, по стабильности, сравнительному изучению растворимости, биодоступности), подтверждающих, что такие изменения не окажут существенного влияния на исходные параметры качества этого лекарственного препарата.

37. (20) Срок годности препарата сравнения, указанный на первоначальной упаковке, может не совпадать со сроком годности препарата, переупакованного в другую упаковку, не обеспечивающую эквивалентный уровень защиты или если такая упаковка несовместима с препаратом. В связи с этим спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой допускается использовать препарат, учитывая природу препарата, характеристики упаковки и условия, в которых будет храниться этот препарат. Новый срок годности должен быть обоснован и не может превышать срок годности, указанный на первоначальной упаковке. Срок годности должен согласовываться с длительностью клинического исследования.

Операции по кодированию («слепой» метод)

38. (21) Если исследуемые лекарственные препараты кодируют, то должны быть разработаны системы, обеспечивающие кодировку и ее сохранение, но при необходимости позволяющие идентифицировать закодированную («слепую») продукцию, в том числе номера серий исследуемого лекарственного препарата до операции по кодированию. Производитель должен предусмотреть возможность быстрой идентификации исследуемого лекарственного препарата в экстренных случаях.

Код рандомизации

39. (22) В инструкциях должны быть описаны все процедуры по созданию, защите, распределению, обработке и хранению любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых лекарственных препаратов, а также методы раскрытия кода. Производитель должен вести соответствующие записи.

Операции по упаковке

40. (23) При упаковке исследуемого лекарственного препарата может оказаться необходимым одновременное нахождение различных видов продукции на одной упаковочной линии. Производитель должен свести к минимуму риск перепутывания лекарственных препаратов путем выполнения соответствующих процедур и (или) применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

41. (24) Операции по упаковке и маркировке исследуемых лекарственных препаратов могут быть более сложными и подверженными ошибкам, которые труднее выявлять, чем при производстве зарегистрированных лекарственных препаратов. Особенно это касается исследуемых лекарственных препаратов с похожим внешним видом при использовании «слепого» метода. В связи с этим требуется принимать особые меры по предотвращению ошибок в маркировке, например, за счет сведения баланса этикеток, очистки линии, осуществления контроля в процессе производства специально обученным персоналом.

42. (25) Упаковка должна гарантировать сохранность исследуемого лекарственного препарата в надлежащем состоянии при транспортировке и хранении в промежуточных пунктах назначения. Вторичная упаковка должна быть такой, чтобы было сразу заметно ее вскрытие или любое иное вмешательство во время транспортировки.

Маркировка

43. (26) В таблице № 1 объединены требования, содержащиеся в пунктах 43-48 настоящего Приложения. Маркировка должна обеспечивать защиту пациента, возможность прослеживания и идентификации лекарственного препарата и исследования, а также способствовать правильному применению исследуемого лекарственного препарата.

44. На этикетках должна содержаться следующая информация, если не обосновано ее отсутствие (например, при наличии централизованной электронной системы рандомизированного кодирования):

а) (a) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, юридического лица, привлеченного спонсором к организации проведения клинического исследования (далее – контрактная исследовательская организация) или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

б) (b) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования – наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии);

е) (f) фам илия и инициалы исследователя (если не указано в подпунктах «а» или «г»);

ж) (g) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);

з) (h) надпись «Для клинических исследований»;

и) (i) условия хранения;

к) (j) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат для клинических исследований, срок годности или дата повторного контроля);

л) (k) надпись «Хранить в недоступном для детей месте», за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара.

45. (27) Адрес и номер телефона основного контактного лица для передачи информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования могут быть не указаны на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению или карточка, на которой указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе постоянно.

46. (28) Данные должны быть приведены на русском языке. Данные, указанные в пункте 44 настоящего Приложения, должны находиться как на первичной, так и на вторичной упаковке (кроме случаев, описанных в пунктах 47-48 настоящего Приложения). Требования к содержанию маркировки на этикетках на первичной и вторичной упаковках приведены в таблице 1. Также на этикетках может быть приведена информация на других языках.

47. (29) В случаях, когда исследуемый лекарственный препарат, передаваемый пациенту или лицу, осуществляющему введение исследуемого лекарственного препарата, сопровождается вторичной упаковкой, содержащей информацию, указанную в пункте 44 настоящего Приложения, маркировка первичной упаковки (или любого запечатанного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) должна содержать следующую информацию:

а) (a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (b) лекарственная форма, способ введения (может не указываться для твердых пероральных форм), количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования – наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

48. (30) Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер (например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, указанные в пункте 44 настоящего Приложения), должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей эти данные. При этом на первичной упаковке должны быть указаны:

а) (a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (b) способ введения (можно не указывать для твердых пероральных форм), и в случае проведения открытого исследования – наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

Таблица 1. Суммарная информация о маркировке (пункты 43-48)

	ОБЩИЙ СЛУЧАЙ Для первичной упаковки и вторичной упаковки (пункт 44)	**ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА** Если первичную упаковку и вторичную упаковку хранят вместе (пункт 47) [5]	**ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА** Блистеры или упаковки малого размера (пункт 48)[5]
а) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);	Информация, указанная в подпунктах «а»[1]-«л»		
б) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность; в) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке; г) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте; д) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии); е) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в подпунктах «а» или «г»); ж) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);		Информация, указанная в подпунктах «а»[2] «б»[3] «в» «г» «д»	
з) надпись «Для клинических исследований»; и) условия хранения; к) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат, срок годности или дата повторного контроля); л) надпись «Хранить в недоступном для детей месте», за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара			Информация, указанная в подпунктах «а»[2] «б»[3,4] «в» «г» «д»

Примечания:

[1] Адрес и номер телефона основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования может не содержаться на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению лекарственного препарата или карточка, где указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе все время (пункт 45 настоящего Приложения).

[2] Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования.

[3] Способ введения можно не указывать для твердых пероральных лекарственных форм.

[4] Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

[5] Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в пункте 44 настоящего Приложения.

49. (31) Для пояснения указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережения и (или) инструкции по обращению с лекарственным препаратом.

50. (32) В случае проведения клинических исследований, когда:

а) нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

б) при исследовании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные в соответствии с законодательством Российской Федерации;

в) в исследовании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, утвержденным при регистрации, –

на первичной упаковке так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены следующие данные:

(i) название (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

(ii) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать медицинскую организацию, исследователя и субъекта исследования.

51. (33) Если необходимо изменить дату, до которой может использоваться исследуемый лекарственный препарат, на упаковку должна быть нанесена дополнительная этикетка. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой допускается использовать лекарственный препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, который необходим для контроля качества. Нанесение дополнительной этикетки должно осуществляться организациями, имеющими лицензию на производство лекарственных средств или лицензию на фармацевтическую деятельность (хранение лекарственных препаратов для медицинского применения). При необходимости нанесение дополнительной этикетки может осуществляться в медицинской организации фармацевтическим работником данной организации или под его контролем, либо медицинским работником медицинской организации в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации. Если это невозможно, нанесение дополнительной этикетки может осуществлять монитор клинического исследования, который прошел соответствующее обучение. Указанную операцию необходимо проводить в соответствии с настоящими Правилами, специальными и стандартными операционными процедурами, а при необходимости передавать их выполнение другой организации по договору. Проведение указанной операции должен контролировать другой работник. Нанесение дополнительной этикетки должно быть тщательным образом оформлено документально как в документах клинического исследования, так и в досье на серию.

VIII. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

52. (34) Поскольку процессы могут быть не окончательно определены или не в полной мере валидированы, необходимо уделять особое внимание испытаниям для обеспечения гарантии того, что каждая серия продукции соответствует спецификации.

53. (35) Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье на лекарственный препарат. Производитель должен проводить проверку эффективности кодирования и документально оформлять ее результаты.

54. (36) Образцы исследуемых лекарственных препаратов должны храниться в двух целях: для обеспечения наличия образца для аналитических испытаний и для обеспечения наличия образца готового лекарственного препарата. Таким образом, образцы можно разделить на две категории:

контрольный образец – образцы серии исходного сырья, упаковочных материалов, лекарственного препарата в первичной упаковке или готового лекарственного препарата, которые хранят для проведения анализа в случае возникновения такой необходимости. Производитель должен сохранять образцы с критических промежуточных стадий (например, со стадий, после которых предусматривается проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск) и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если это позволяет стабильность образцов;

архивный образец – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности.

55. Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые. Контрольные и архивные образцы исследуемого лекарственного препарата, в том числе закодированного лекарственного препарата, должны сохраняться не менее двух лет после завершения или прекращения последнего клинического исследования, в котором использовалась данная серия (в зависимости от того, какой из периодов дольше).

56. Производитель должен уделять внимание хранению архивных образцов до тех пор, пока не будет составлен отчет о клиническом исследовании, для обеспечения возможности подтверждения идентичности лекарственного препарата, что необходимо при расследованиях непредвиденных случаев или противоречивых результатов таких исследований.

57. (37) Место хранения контрольных и архивных образцов должно быть определено в соглашении между спонсором и производителем(ями).

К таким местам необходимо обеспечить своевременный доступ представителей уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

58. Контрольные образцы готового лекарственного препарата должны сохраняться в Российской Федерации или в третьей стране, если между Российской Федерацией и третьей страной-экспортером существуют соглашения, которые гарантируют, что производитель исследуемого лекарственного препарата придерживается правил надлежащего производства, требования которых не ниже требований настоящих Правил. В исключительных случаях контрольные образцы готового лекарственного препарата могут храниться у производителя в третьей стране. В указанном случае это должно быть обосновано и документально оформлено в виде соглашения между спонсором, импортером в Российскую Федерацию и производителем лекарственного препарата в третьей стране.

59. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее двух полных аналитических исследований серии продукции в соответствии с требованиями досье на лекарственный препарат, поданного в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти для получения разрешения на проведение клинического исследования.

60. Для архивных образцов допускается хранить информацию в отношении окончательно упакованных единиц лекарственных препаратов в виде письменных или электронных записей, если такие записи обеспечивают достаточную информацию. В последнем случае система хранения должна соответствовать требованиям, установленным Приложением № 11 к настоящим Правилам.

IX. ВЫДАЧА РАЗРЕШЕНИЯ НА ВЫПУСК СЕРИЙ

61. (38) Не допускается выдача разрешения на выпуск исследуемых лекарственных препаратов до тех пор, пока уполномоченное лицо не удостоверит выполнение установленных требований с учетом положений, предусмотренных пунктами 62-63 настоящего Приложения.

62. (39) На выполнение уполномоченным лицом своих обязанностей в отношении исследуемых лекарственных препаратов влияют разные факторы, которые перечислены ниже:

а) лекарственный препарат произведен в Российской Федерации, но не зарегистрирован в Российской Федерации: при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования необходимо удостоверить, что исследуемый лекарственный препарат произведен и проверен в соответствии с требованиями настоящих Правил, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти;

б) лекарственный препарат зарегистрирован в Российской Федерации, поставляется организацией оптовой торговли, которая находится в

Российской Федерации, независимо от того, где производится лекарственный препарат: действуют требования, перечисленные в подпункте «а» настоящего пункта, но объем предоставленных данных может быть ограничен подтверждением того, что лекарственный препарат соответствует заявлению на выдачу разрешения на проведение клинического исследования и любой последующей обработки с целью кодирования, осуществления специальной упаковки или маркировки для этого исследования. Досье на лекарственный препарат также может быть ограниченным по объему (пункты 24-26 настоящего Приложения);

в) лекарственный препарат импортирован непосредственно из третьей страны: необходимо подтвердить, что он произведен и проверен в соответствии с правилами надлежащего производства, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования. Если исследуемые лекарственные препараты ввезены из третьей страны и являются объектом соглашения, принятого между Российской Федерацией и этой страной, например таким, как соглашение о взаимном признании, любое подобное соглашение предусматривает применение требований в отношении этого лекарственного препарата, не ниже, чем требования настоящих Правил. При отсутствии соглашения о взаимном признании уполномоченное лицо на основе информации о системе качества производителя должно установить, что применяются требования не ниже, чем требования настоящих Правил. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите фармацевтической системы качества производителей. И в первом, и во втором случае уполномоченное лицо может выполнить оценку соответствия на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (пункт 63 настоящего Приложения);

г) при ввозе препаратов сравнения, когда невозможно гарантировать, что каждая серия продукции была произведена в соответствии с требованиями не ниже, чем требования настоящих Правил, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая произведенная серия прошла все виды контроля и испытаний, необходимых для подтверждения ее качества, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования.

63. (40) При оценке каждой серии продукции перед выдачей разрешения на выпуск должны быть рассмотрены следующие факторы, обстоятельства и документы:

досье на серию, в том числе записи по контролю качества, записи по контролю в процессе производства и записи разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии серии продукции досье на лекарственный препарат, заказу, протоколу исследования и коду рандомизации. В эти записи

должны быть внесены все отклонения или внесенные в плановом порядке изменения, а также любые дополнительные проверки или испытания. Записи должны быть полными и должны быть согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с фармацевтической системой качества;

условия производства;

данные о валидации оборудования, процессов и методик;

проверка окончательной упаковки;

результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;

отчеты о стабильности;

данные о поставщике и проверке условий хранения и транспортировки;

отчеты об аудитах системы качества производителя;

документы, подтверждающие право производителя на производство исследуемых лекарственных препаратов (включая препараты сравнения) на экспорт, выданные уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

требования нормативных правовых актов Российской Федерации в отношении регистрационного досье, применяемые требования настоящих Правил и любые подтверждения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о соблюдении требований настоящих Правил;

иные факторы, которые уполномоченное лицо считает значимыми в отношении качества серии.

64. Значимость вышеприведенных факторов зависит от страны, в которой производят лекарственный препарат, производителя, статуса регистрации лекарственного препарата (зарегистрирован ли он в Российской Федерации или в третьих странах), а также от фазы клинической разработки. Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые во внимание уполномоченным лицом, выполняющим оценку серии, соответствуют информации, предоставленной уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования (пункт 68 настоящего Приложения).

65. (41) Если исследуемые лекарственные препараты производят и упаковывают на разных участках, за которые несут ответственность разные уполномоченные лица, должны быть соблюдены требования, установленные Приложением № 16 к настоящим Правилам.

66. (42) Если настоящими Правилами, а также иными нормативными правовым актам Российской Федерации предусмотрено осуществление операций по упаковке или маркировке в медицинской организации фармацевтическим работником или под его контролем, либо медицинским работником медицинской организации, удостоверения данных операций уполномоченным лицом не требуется. Однако спонсор несет ответственность за обеспечение надлежащего документального оформления данной деятельности, соответствие требованиям настоящих Правил и при необходимости должен проводить консультации с уполномоченным лицом.

X. ТРАНСПОРТИРОВКА

67. (43) Исследуемые лекарственные препараты должны оставаться под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры выдачи разрешения на выпуск: оценки соответствия уполномоченным лицом и выдачи спонсором разрешения на выпуск для использования в клиническом исследовании после соблюдения установленных требований. Оба этапа должны быть оформлены документально, а записи должны храниться непосредственно у спонсора или у лица, которое действует от его имени.

68. (44) Транспортировку исследуемых лекарственных препаратов необходимо осуществлять в соответствии с инструкциями, предоставленными в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

69. (45) До поставки исследуемых лекарственных препаратов к месту проведения исследований должны быть установлены правила по раскодированию лекарственных препаратов персоналом, имеющим соответствующие полномочия.

70. (46) Необходимо хранить подробный перечень отгруженной продукции, составленный производителем или импортером. Особое внимание требуется уделять точности указания наименования и адреса получателя.

71. (47) Передачу исследуемых лекарственных препаратов из одного места проведения исследований в другое необходимо проводить только в исключительных случаях. Порядок такой передачи должен быть установлен стандартной операционной процедурой. Необходимо проверить совокупность имеющихся о лекарственном препарате сведений за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов о мониторинге клинических исследований или регистрации условий хранения на предыдущем месте проведения исследований. Такая проверка должна учитываться при оценке возможности передачи продукции. К участию в проверке необходимо привлекать уполномоченное лицо. При необходимости лекарственный препарат должен быть возвращен производителю для повторной маркировки и для его оценки уполномоченным лицом. Необходимо хранить записи и обеспечивать полное отслеживание подобных передач.

XI. ПРЕТЕНЗИИ

72. (48) Выводы по результатам любого расследования, проведенного в связи с поступлением претензии по качеству лекарственного препарата, рассматриваются производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). В этом должны участвовать уполномоченное лицо и лица, ответственные за проведение соответствующего клинического

исследования, чтобы оценить возможное влияние претензии на клиническое исследование, разработку лекарственного препарата и пациентов.

XII. ОТЗЫВЫ И ВОЗВРАТЫ

Отзывы

73. (49) Порядок отзыва исследуемых лекарственных препаратов и его документального оформления должен быть согласован между спонсором и производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор клинического исследования должны понимать свои обязанности при выполнении отзыва.

74. (50) Спонсор должен гарантировать, что поставщик любого препарата сравнения или других лекарственных препаратов, используемых в клиническом исследовании, имеет систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любого поставленного лекарственного препарата.

Возвраты

75. (51) Возврат исследуемых лекарственных препаратов должен осуществляться в соответствии с требованиями спонсора, установленными в соответствующих процедурах.

76. (52) Возвращенные исследуемые лекарственные препараты должны быть четко идентифицированы. Они должны храниться в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо сохранять записи по учету возвращенных лекарственных препаратов.

XIII. УНИЧТОЖЕНИЕ

77. (53) Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованных и (или) возвращенных исследуемых лекарственных препаратов. Не допускается уничтожение исследуемых лекарственных препаратов без получения письменного разрешения спонсора.

78. (54) Для каждой медицинской организации, проводящей клиническое исследование, и каждого периода исследования спонсор или лицо, действующее от его имени, должен фиксировать, составлять баланс и проверять количество исследуемого лекарственного препарата, которое поставлено, использовано и возвращено. Уничтожение неиспользованных исследуемых лекарственных препаратов для данной медицинской организации или данного периода исследований допускается осуществлять только после того, как будет проведено расследование, предоставлено удовлетворительное объяснение любым несоответствиям, а также составлен материальный баланс. Документальное оформление операций по уничтожению лекарственного препарата необходимо вести таким образом,

чтобы существовала возможность подготовить отчет обо всех операциях. Записи по уничтожению необходимо хранить у спонсора.

79. (55) В случае уничтожения исследуемых лекарственных препаратов спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или иной документ об уничтожении. В этих документах должны быть указаны номера серий и (или) коды пациентов (либо обеспечена возможность их отслеживания), а также количество уничтоженных лекарственных препаратов.

Приложение № 14
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ИЛИ ПЛАЗМЫ

I. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

компонент крови – терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами;

кровь – цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства;

лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы – лекарственные препараты на основе компонентов крови, произведенные промышленным способом;

обработка – любой из этапов получения компонентов крови, который осуществляется после взятия крови перед получением компонента крови, например, сепарация и заморозка компонентов крови. В настоящем Приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в организациях по взятию крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования;

основное досье плазмы – отдельный документ, который не входит в регистрационное досье на лекарственный препарат. Указанный документ содержит всю необходимую подробную информацию в отношении характеристик цельной донорской плазмы, используемой как исходное сырье для производства промежуточных фракций и (или) субфракций, вспомогательных веществ и фармацевтических субстанций, которые являются частью плазмы, лекарственных препаратов или изделий медицинского назначения;

ответственное лицо – специально назначенное лицо в организации по взятию и проверке крови, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с законодательством Российской Федерации;

предоставление уполномоченным федеральным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по взятию и проверке крови всех требований законодательства Российской Федерации.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях по взятию и проверке крови, осуществляющих забор и (или) испытания крови человека, ее компонентов, или их получение, хранение и распределение.

Указанные выше обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по взятию и проверке крови должны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по взятию и проверке крови должна сразу уведомить уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

плазма для фракционирования – жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, либо которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процедуры афереза. Плазма для фракционирования предназначена для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы, которые описываются в Государственной фармакопее Российской Федерации, в частности, альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулина человека;

препараты крови – лекарственные препараты, полученные из донорской крови или плазмы;

программа фракционирования по договору для третьих стран – фракционирование по договору на предприятии по фракционированию или производству лекарственных препаратов из донорской плазмы, которое находится в Российской Федерации, с использованием исходного сырья из других стран, при этом произведенная продукция не предназначена для применения в Российской Федерации;

организация по взятию и проверке крови – юридическое лицо, которое несет ответственность за любой аспект взятия и проверки донорской крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин не распространяется

на банки крови в больницах, но распространяется на организации, в которых проводят плазмаферез;

фракционирование, предприятие по фракционированию – технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию), во время которого выделяют компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, таких как осаждение, хроматография.

II. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ (1)

2. (1.1) Положения настоящего Приложения распространяются на лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы, фракционированной в Российской Федерации или импортированной в Российскую Федерацию. Настоящее Приложение распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных препаратов (например, донорскую плазму). Установленные настоящим Приложением требования применимы также к стабильным фракциям донорской крови или плазмы (например, альбумина), которые включают в изделия медицинского назначения.

3. (1.2) Настоящее Приложение устанавливает специальные требования в отношении производства, хранения и транспортировки донорской плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.

4. (1.3) В настоящем Приложении установлены специальные положения в случаях, когда исходное сырье импортируется из третьих стран, а также в случаях программ фракционирования по договору для третьих стран.

5. (1.4) Настоящее Приложение не применяется в отношении компонентов крови, предназначенных для трансфузии.

III. ПРИНЦИПЫ (2)

6. (2.1) Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (а также их фармацевтические субстанции, используемые как исходное сырье), должны соответствовать требованиям настоящих Правил, а также регистрационному досье на лекарственный препарат. Они рассматриваются как биологические лекарственные препараты и исходное сырье, в которых содержатся биологические субстанции, такие как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Вследствие биологической природы источников сырья последние имеют определенные характерные особенности. Например, исходное сырье может быть контаминировано инфицирующими агентами, в особенности вирусами. Поэтому качество и безопасность таких лекарственных препаратов зависят от контроля исходного сырья и источника его происхождения, а также от дальнейших технологических процедур, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

7. (2.2) Все фармацевтические субстанции, используемые как исходное сырье для лекарственных препаратов, должны отвечать требованиям настоящих Правил (пункт 6 настоящего Приложения). В отношении взятия и проверки исходного сырья, получаемого из донорской крови или плазмы, необходимо придерживаться нижеследующих требований. Взятие и проверка должны проводиться в соответствии с надлежащей системой качества, требованиями соответствующих нормативных правовых актов Российской Федерации и спецификациями. Должны выполняться установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях. При этом необходимо руководствоваться Государственной фармакопеей Российской Федерации.

8. (2.3) Импортированное из третьих стран исходное сырье для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы, если эти лекарственные препараты предназначены для применения или реализации в Российской Федерации, должно отвечать нормам не ниже, чем действующие в Российской Федерации нормы в отношении систем качества организаций по взятию и проверке крови. Также должны соблюдаться установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации требованиям к крови и ее компонентам.

9. (2.4) При выполнении программ фракционирования по договору с третьими странами исходное сырье, импортированное из других стран, должно соответствовать установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации требованиям. Работы, проводимые в Российской Федерации, должны в полной мере соответствовать настоящим Правилам. Необходимо выполнять действующие в Российской Федерации требования в отношении систем качества организаций по взятию и проверке крови. Также должны соблюдаться установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

10. (2.5) Настоящие Правила распространяются на все стадии после взятия и проверки крови (например, обработка, включая разделение, заморозка, хранение и транспортировка к производителю). Как правило, указанная деятельность должна находиться в сфере ответственности уполномоченного лица производителя. Если специфические этапы обработки предназначенной для фракционирования плазмы проводятся в организации по взятию и проверке крови, в такой организации может быть специально назначено уполномоченное лицо, однако его присутствие и ответственность

могут не совпадать с присутствием и ответственностью ответственного лица. Для разрешения такой ситуации и для обеспечения того, что обязанности уполномоченного лица, предусмотренные нормативными правовыми актами Российской Федерации, выполняются надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных препаратов) в соответствии с пунктами 237-255 настоящих Правил должно заключить договор с организацией по взятию и проверке крови. В указанный договор рекомендуется включать соответствующие обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное лицо организации по взятию и проверке крови и уполномоченное лицо предприятия по фракционированию (производителя лекарственных препаратов) должны принимать участие в составлении такого договора. Для подтверждения того, что организация по взятию и проверке крови исполняет условия такого договора, уполномоченное лицо должно обеспечить проведение соответствующих аудитов.

11. (2.6) Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных препаратов указывают в основном досье плазмы.

IV. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ (3)

12. (3.1) Управление качеством должно охватывать все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Необходимо соблюдать установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации требования в отношении прослеживаемости как на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, так и на этапе поставки, а также на всех стадиях, связанных со взятием и проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных препаратов.

13. (3.2) Сбор крови или плазмы, которые используются как исходное сырье для производства лекарственных препаратов, необходимо проводить в организациях по взятию и проверке крови, а проверку проводить в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации требованиям, имеют соответствующее разрешение, выданное уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и подлежат регулярному инспектированию в соответствии с законодательством Российской Федерации. При наличии у производителя программ фракционирования по договорам для третьих стран он обязан уведомить об этом уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

14. (3.3) В случае импорта плазмы из третьих стран она должна поставляться только утвержденными поставщиками (например, организациями по взятию и проверке крови, включая внешние склады). Такие поставщики должны быть указаны в спецификациях на исходное сырье, установленных предприятием по фракционированию или

производителем, и утверждены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в случаях и в порядке, предусмотренных нормативными правовыми актами Российской Федерации, а также уполномоченным лицом предприятия по фракционированию, расположенного в Российской Федерации. Оценка и выдача разрешения на использование плазмы (плазмы для фракционирования) как исходного сырья осуществляется в соответствии с пунктом 39 настоящего Приложения.

15. (3.4) Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных препаратов должны проводить квалификацию поставщиков, включая оценку поставщиков в соответствии с утвержденными процедурами. Необходимо проводить регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

16. (3.5) Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных препаратов должны заключить договоры с организациями по взятию и проверке крови, которые являются поставщиками.

17. В такие договоры рекомендуется включать, в частности, следующие условия:

определение обязанностей и ответственности;

требования к системе качества и документации;

критерии отбора доноров и проведение испытаний;

требования к сепарации крови на компоненты крови и плазму;

заморозка плазмы;

хранение и транспортировка плазмы;

прослеживаемость и информирование после сдачи и взятия крови (в том числе о побочных эффектах).

18. На предприятии по фракционированию или у производителя лекарственных препаратов должны быть в наличии результаты испытаний всех единиц исходного сырья, поставленных организацией по взятию и проверке крови. Если какая-либо из стадий осуществляется на основании договора субподряда, такой договор должен быть заключен в письменной форме.

19. (3.6) Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть установлена надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Должна быть определена необходимость дополнительных испытаний или проведения валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

20. (3.7) Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами и новыми инфицирующими агентами, должна быть внедрена надлежащая система мер в отношении безопасности. Такая система должна включать в себя оценку рисков для того, чтобы:

определить время удерживания производственного запаса (время внутреннего карантина) перед обработкой плазмы, чтобы изъять дозы,

которые вызывают сомнения (дозы, взятые в течение периода определенного нормативными правовыми актами Российской Федерации, прежде чем будет установлено, что дозы, взятые от доноров с высоким риском, должны быть исключены из обработки, например, в связи с положительным результатом теста);

учитывать все аспекты, связанные со снижением количества вирусов и (или) испытаниями на инфицирующие агенты или их аналоги;

определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и другие существенные аспекты процесса производства.

V. ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ И МЕРОПРИЯТИЯ, ПРОВОДИМЫЕ ПОСЛЕ ВЗЯТИЯ КРОВИ (4)

21. (4.1) Должна быть организована система, позволяющая проследить каждую сданную дозу крови или плазмы от донора и процедуры ее взятия через организацию по взятию и проверке крови до серии лекарственного препарата, а также в обратном направлении.

22. (4.2) Должна быть определена ответственность за прослеживаемость продукции (отсутствие какого-либо этапа не допускается):

от донора и дозы, взятой в организации по взятию и проверке крови, до предприятия по фракционированию, что является обязанностью ответственного лица организации по взятию и проверке крови;

от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного препарата и любого субподрядчика, независимо от того, является ли он производителем лекарственного препарата или изделия медицинского назначения, что является обязанностью уполномоченного лица.

23. (4.3) Данные, необходимые для полной прослеживаемости, должны храниться не менее 30 лет, если иное не установлено законодательством Российской Федерации.

24. (4.4) Договоры, указанные в пункте 16 настоящего Приложения, между организациями по взятию и проверке крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию или производителем включают условия, определяющие, что прослеживаемость и мероприятия после взятия крови охватывают всю цепочку от взятия плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

25. (4.5) Организации по взятию и проверке крови должны уведомлять предприятие по фракционированию или производителя о каком-либо случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также сообщать другую важную информацию, полученную после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы, например, обратную информацию (информацию, полученную после взятия крови). Если предприятие по фракционированию или производитель находятся на территории другой

страны, информацию необходимо сообщать производителю, находящемуся в Российской Федерации, ответственному за выдачу разрешения на выпуск лекарственных препаратов. В обоих случаях такая информация, если она имеет отношение к качеству и безопасности готовой продукции, должна быть доведена до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти, в ведении которого находятся предприятие по фракционированию или производитель.

26. (4.6) В случае если результатом инспектирования уполномоченным федеральным органом исполнительной власти организации по взятию и проверке крови является аннулирование лицензии, необходимо также направить уведомление в соответствии с пунктом 25 настоящего Приложения.

27. (4.7) В стандартных операционных процедурах должно быть описано управление информацией, полученной после взятия крови, при этом должны быть учтены лицензионные требования и процедуры информирования уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Мероприятия, проводимые после взятия крови, должны осуществляться в соответствии с требованиями, установленными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

VI. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ (5)

28. (5.1) В целях сведения к минимуму возможности микробной контаминации или внесения постороннего материала в серию плазмы оттаивание и объединение единиц плазмы должны производиться в зонах, которые соответствуют установленным Приложением № 1 к настоящим Правилам требованиям класса чистоты не ниже класса D. Необходимо использовать соответствующую одежду, включая маски на лице и перчатки. Все другие операции с открытой продукцией в ходе технологического процесса должны осуществляться в условиях, которые удовлетворяют соответствующим требованиям, установленным Приложением № 1 к настоящим Правилам.

29. (5.2) В соответствии требованиями, установленными Приложением № 1 к настоящим Правилам, должен осуществляться регулярный мониторинг производственной окружающей среды, особенно во время открывания контейнеров с плазмой, а также во время процессов оттаивания и объединения. Должны быть установлены критерии приемлемости.

30. (5.3) При производстве лекарственных препаратов, получаемых из донорской плазмы, должны использоваться соответствующие методы инактивации или удаления вирусов и приниматься меры по предотвращению контаминации обработанной продукции еще не обработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после вирусной инактивации, необходимо использовать специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

31. (5.4) Для того чтобы не создавать риски контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидация методов снижения количества вирусов не должна проводиться с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае необходимо проводить в соответствии с требованиями, установленными соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

VII. ПРОИЗВОДСТВО (6)

Исходное сырье

32. (6.1) Исходное сырье должно отвечать требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации, а также удовлетворять условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье, в том числе в основном досье плазмы. Указанные условия включаются в договор (пункт 16 настоящего Приложения) между организацией по взятию и проверке крови и предприятием по фракционированию либо производителем. Соблюдение указанных требований необходимо контролировать с помощью системы качества.

33. (6.2) Исходное сырье для программ фракционирования по договору для третьих стран должно соответствовать требованиям, предусмотренным пунктом 9 настоящего Приложения.

34. (6.3) В зависимости от типа сбора (например, сбор цельной крови или автоматический аферез) могут потребоваться различные стадии обработки. Все стадии обработки (например, разделение, в том числе центрифугирование, отбор проб, маркировка, замораживание) должны быть определены в инструкциях.

35. (6.4) Необходимо избегать какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации, например, при отрезании сегментов трубок или укупоривании контейнеров.

36. (6.5) Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. По этой причине замораживание должно осуществляться с помощью валидированных методов как можно быстрее после взятия крови. При этом необходимо придерживаться требований Государственной фармакопеи Российской Федерации.

37. (6.6) Условия хранения и транспортировки крови или плазмы к предприятию по фракционированию должны быть определены и документально оформлены на всех этапах цепи поставки. Предприятие по фракционированию необходимо уведомлять о любых отклонениях от установленной температуры. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

Оценка и выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье

38. (6.7) Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) может производиться только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество, необходимое для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию или производителю только после документального подтверждения ответственным лицом (или в случае взятия крови или плазмы в третьих странах – лицом с аналогичными обязанностями и квалификацией) того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих договорах, а также того, что все стадии были проведены в соответствии с настоящими Правилами.

39. (6.8) Использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию должно быть разрешено уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что плазма соответствует всем требованиям фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации, а также удовлетворяет условиям соответствующего регистрационного досье, в том числе основного досье плазмы, или в случае использования плазмы для программ фракционирования по договору для третьих стран всем требованиям, предусмотренным пунктом 9 настоящего Приложения.

Обработка плазмы для фракционирования

40. (6.9) Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают различные операции фракционирования, а некоторые из них могут способствовать инактивации или удалению возможной контаминации.

41. (6.10) Должны быть установлены требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования и инактивации или удаления вирусов, которые необходимо соблюдать.

42. (6.11) Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, необходимо применять со строгим соблюдением валидированных процедур. Такие методы должны соответствовать методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Должно проводиться тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риски для безопасности готовой продукции. Должны быть в наличии процедуры, которые учитывают указанные риски.

43. (6.12) Какую-либо повторную обработку или переработку можно производить только после проведения мероприятий по управлению рисками

для качества и только на определенных стадиях технологического процесса, что указывается в соответствующем промышленном регламенте.

44. (6.13) Должна быть организована система для четкого разделения и (или) различения лекарственных препаратов или промежуточной продукции, которые прошли и которые не прошли процедуру снижения вирусной нагрузки.

45. (6.14) В зависимости от результата тщательно проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) может быть разрешено производство по принципу производственных циклов в случае, если на одной производственной площадке обрабатывают плазму или промежуточную продукцию различного происхождения, включая необходимые процедуры четкого разделения и наличие установленных валилидированных процедур очистки. Требования для таких мероприятий должны основываться на соответствующих нормативных правовых актах Российской Федерации. С помощью процесса управления рисками должен быть решен вопрос о необходимости использования специального оборудования в случае реализации программ фракционирования по договору с третьими странами.

46. (6.15) Срок хранения для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, необходимо устанавливать на основании данных о стабильности.

47. (6.16) Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортировке промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставок. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

VIII. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (7)

48. (7.1) Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты должны устанавливаться с учетом новых знаний об инфицирующих агентах и наличия валидированных методов испытаний.

49. (7.2) Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от плазмы) необходимо контролировать с использованием валидированных методов с надлежащей чувствительностью и специфичностью согласно соответствующим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации.

IX. ВЫДАЧА РАЗРЕШЕНИЯ НА ВЫПУСК ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ (8)

50. (8.1) Должен быть разрешен выпуск только таких серий, которые произведены из пулов плазмы, признанных в результате контроля негативными в отношении маркеров вирусных инфекций, передаваемых через кровь, а также соответствующими требованиям фармакопейных статей

Государственной фармакопеи Российской Федерации (включая какие-либо специальные пределы, ограничивающие содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (в частности, основному досье плазмы).

51. (8.2) Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри производственной площадки или поставки на другую производственную площадку, а также выдача разрешения на выпуск готовых лекарственных препаратов должны осуществляться уполномоченным лицом с соблюдением установленных требований.

52. (8.3) Уполномоченное лицо должно осуществлять выдачу разрешения на выпуск промежуточной или готовой продукции, используемой для программ фракционирования по договору для третьих стран, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями настоящих Правил. Если такие лекарственные препараты не предназначены для применения в Российской Федерации, к ним могут не применяться требования фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации.

X. ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ПУЛОВ ПЛАЗМЫ (9)

53. (9.1) Один пул плазмы может быть использован для производства нескольких серий и (или) лекарственных препаратов. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующие записи должны храниться не менее одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного препарата с наибольшим сроком хранения из всех лекарственных препаратов, полученных из этого пула плазмы.

XI. УДАЛЕНИЕ ОТХОДОВ (10)

54. (10.1) Необходимо утвердить процедуры безопасного хранения и удаления отходов, одноразовых и забракованных материалов (например, контаминированных единиц, единиц от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной продукции или готовых лекарственных препаратов с истекшим сроком годности), что должно оформляться документально.

Приложение № 15
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

I. ПРИНЦИП

1. В настоящем Приложении изложены требования к квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных препаратов. С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители должны проводить валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидация также проводится при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые могут оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации необходимо использовать подход, основанный на оценке рисков.

II. ПЛАНИРОВАНИЕ ВАЛИДАЦИИ

2. Всю деятельность по валидации необходимо планировать. Ключевые элементы программы валидации необходимо четко определить и оформить документально в основном плане валидации или аналогичных документах.

3. Основной план валидации должен быть обобщающим документом, составленным в лаконичной, точной и ясной форме.

4. Основной план валидации должен содержать, в частности, следующую информацию:

а) (a) цель проведения валидации;

б) (b) организационную схему деятельности по валидации;

в) (c) перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

г) (d) форму документации в виде формы, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

д) (e) планирование и график выполнения работ;

е) (f) контроль изменений;

ж) (g) ссылки на существующие документы.

5. В случае осуществления крупных проектов может возникнуть необходимость составления отдельных основных планов валидации.

III. ДОКУМЕНТАЦИЯ

6. Необходимо разработать письменный протокол с указаниями относительно того, каким образом будут проведены квалификация и валидация. Такой протокол должен быть проверен и утвержден. В протоколе должны быть указаны критические этапы и критерии приемлемости.

7. Должен быть подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и (или) валидации, обобщающий полученные результаты, содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, необходимо оформлять документально с соответствующим обоснованием.

8. После успешного завершения квалификации необходимо оформить официальное письменное разрешение для перехода к следующему этапу квалификации и валидации.

IV. КВАЛИФИКАЦИЯ

Квалификация проекта

9. Первым элементом проведения валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта.

10. Необходимо показать и документально оформить соответствие проекта требованиям настоящих Правил.

Квалификация монтажа

11. Квалификацию монтажа необходимо проводить для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования.

12. Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие утвержденному проекту, включая техническую документацию, чертежи и спецификации;

б) (b) оценку полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

в) (c) оценку требований к калибровке;

г) (d) проверку материалов, использованных в конструкциях.

Квалификация функционирования

13. Квалификация функционирования должна следовать за квалификацией монтажа.

14. Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;

б) (b) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, то есть в условиях «наихудшего случая».

15. Успешное завершение квалификации функционирования должно способствовать окончательному оформлению инструкций по калибровке, эксплуатации и очистке, проведению обучения операторов, а также установлению требований к профилактическому техническому обслуживанию. Только после этого заказчиком может проводиться приемка помещений, систем и оборудования.

Квалификация эксплуатации

16. Квалификация эксплуатации выполняется после успешного завершения квалификации монтажа и квалификации функционирования.

17. Квалификация эксплуатации должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) испытания с использованием материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

б) (b) испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым предельным значениям.

18. Несмотря на то, что квалификация эксплуатации рассматривается как отдельный этап работ, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования.

Квалификация установленных (используемых) технических средств, помещений и оборудования

19. Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров заданным требованиям. Инструкции по калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации, а также по обучению операторов и ведению отчетов должны быть документально оформлены.

V. ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА

Общие требования

20. Требования и принципы, изложенные в настоящем Приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и повторную валидацию.

21. Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до начала реализации и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может возникнуть необходимость проведения валидации процессов во время текущего производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

22. Используемые помещения, системы и оборудование должны быть квалифицированы, а аналитические методики испытаний – валид ированы. Персонал, принимающий участие в проведении валидации, должен быть соответствующим образом обучен.

23. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов с целью подтверждения их работы в соответствии с заданными требованиями.

Перспективная валидация

24. Перспективная валидация должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) краткое описание процесса;

б) (b) перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;

в) (c) перечень используемых помещений и оборудования (включая измерительное, контрольное, регистрирующее оборудование) с указанием сведений об их калибровке;

г) (d) спецификации на готовую продукцию при выпуске;

д) (e) при необходимости перечень аналитических методик;

е) (f) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;

ж) (g) при необходимости дополнительные испытания, которые необходимо провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;

з) (h) план отбора проб;

и) (i) методы регистрации и оценки результатов;

к) (j) функции и обязанности;

л) (k) предполагаемый график выполнения работ.

25. С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным для того, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процесса считается достаточным выполнить три последовательные серии или цикла, при которых параметры находятся в заданных пределах.

26. Размер серии при валидации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции.

27. Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям настоящих Правил, включая удовлетворительный результат проведения валидации.

Сопутствующая валидация

28. В исключительных случаях допускается начинать серийное производство до завершения программы валидации.

29. Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, документально оформлено и утверждено лицами, имеющими соответствующее полномочие.

30. Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

Ретроспективная валидация

31. Ретроспективная валидация может проводиться только для хорошо отработанных процессов. Проведение ретроспективной валидации не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

32. Ретроспективная валидация указанных процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуются составление специального протокола и отчета, а также пр оведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

33. Источники данных для такой валидации должны включать (но не ограничиваться ими) записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в персонале, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, в том числе карты тенденций, а также результаты изучения ее стабильности при хранении.

34. Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, должны являться представительной выборкой для всех серий, произведенных в течение рассматриваемого периода, в том числе всех серий, не соответствующих спецификациям. Количество серий продукции должно быть достаточным для того, чтобы доказать стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

35. Для оценки стабильности процесса при проведении ретроспективной валидации необходимо выполнить анализ данных по 10-30 последовательно произведенным сериям, однако при наличии

соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

VI. ВАЛИДАЦИЯ ОЧИСТКИ

36. Валидацию очистки необходимо проводить для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков продукта, моющих средств, а также микробной контаминации должно основываться на свойствах применяемых материалов. Эти предельные значения должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

37. Для обнаружения остатков или контаминантов необходимо использовать валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

38. Как правило, необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако необходимо уделять внимание и деталям оборудования, не контактирующим с продукцией. Необходимо проводить валидацию длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Должны быть определены методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. Для процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и процессами, допускается выбрать представительный ряд сходных продуктов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода «наихудший случай», при котором учтены все критические факторы.

40. Для валидации процедуры очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

41. Метод «испытывать до тех пор, пока не будет чисто» не заменяет валидацию процедуры очистки.

42. Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них можно использовать препараты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

VII. КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ

43. Производитель должен утвердить процедуры с описанием действий, которые необходимо предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического оборудования, параметров окружающей производственной среды (или участка), способа производства или метода контроля или любое другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений должны обеспечить получение достаточного

количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

44. На все изменения, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть поданы заявки в рамках фармацевтической системы качества. Такие изменения должны быть документально оформлены, утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Должны быть определены необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

VIII. ПОВТОРНАЯ ВАЛИДАЦИЯ

45. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов, включая процедуры очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации достаточно составить отчет, свидетельствующий о том, что помещения, системы, оборудование и процессы соответствуют установленным требованиям.

IX. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

анализ рисков – метод оценки и описания критических параметров при функционировании оборудования, систем или процесса в связи с установленной опасностью;

валидация очистки – документально оформленное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки обеспечивает такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств;

валидация процесса – документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества;

квалификация монтажа – документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом и рекомендациями их производителя;

квалификация проекта – документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

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

квалификация эксплуатации – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса;

контроль изменений – документально оформленный порядок, согласно которому квалифицированные представители различных специальностей рассматривают предложенные или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на валидированное состояние помещений, оборудования, систем или процессов. Цель такого контроля – определить необходимость мероприятий, которые должны обеспечить и документально удостоверить поддержание системы в валидированном состоянии;

моделирующий препарат – материал, который по своим физическим и, по возможности, химическим характеристикам (например, вязкости, размерам частиц, pH) близок продукту, в отношении которого проводится валидация. Во многих случаях этими характеристиками может обладать серия препарата-плацебо (продукта, не содержащего фармацевтической субстанции);

наихудший случай – определенные стандартными операционными процедурами условия или комплекс условий, относящиеся к верхним и нижним предельным значениям рабочих параметров процесса и связанным с ними факторам, которые обусловливают наибольшую вероятность появления сбоя в процессе или брака в продукте по сравнению с идеальными условиями. Такие условия не обязательно приводят к сбою в процессе или появлению брака в продукте;

перспективная валидация – валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации;

повторная валидация – повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения в процессе и (или) оборудовании, внесенные в соответствии с процедурой контроля изменений, не ухудшают характеристики процесса и качество продукции;

ретроспективная валидация – валидация серийного процесса производства реализуемого продукта, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий продукции;

сопутствующая валидация – валидация, выполняемая во время текущего (серийного) производства продукции, предназначенной для реализации.

Приложение № 16
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ СООТВЕТСТВИЯ СЕРИИ ПРОДУКЦИИ С ЦЕЛЬЮ ЕЕ ВЫПУСКА

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ (1)

1. (1.1) Настоящее Приложение определяет порядок подтверждения соответствия, выполняемого уполномоченным лицом, при вводе в гражданский оборот серий лекарственных средств (в том числе зарегистрированных или произведенных для экспорта лекарственных препаратов).

2. (1.2) Настоящее Приложение также распространяется на случаи, когда производство серии продукции или проведение анализов разделено на несколько этапов, выполняемых в разных местах или разными производителями, а также когда серию промежуточной или нерасфасованной продукции разделяют на две и более серии готовой продукции. Настоящее Приложение может быть применено к лекарственным препаратам, предназначенным для клинических исследований.

3. (1.3) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к вводу в гражданский оборот некоторых препаратов крови и иммунобиологических лекарственных препаратов, такие требования должны соблюдаться.

4. (1.4) Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в соответствующих регистрационном досье, промышленном регламенте и спецификациях. Положения настоящего Приложения применяются в части, не противоречащей таким основным требованиям.

II. ПРИНЦИП (2)

5. (2.1) Каждая серия готовой продукции должна получить от уполномоченного лица подтверждение ее соответствия установленным требованиям до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.

6. (2.2) Целями регулирования процедуры выпуска серии продукции являются:

гарантия того, что серия была произведена и проверена в соответствии с лицензией на производство лекарственных средств, требованиями регистрационного досье, требованиями настоящих Правил, а также иными требованиями, установленными нормативными правовыми актами Российской Федерации, перед ее выпуском;

гарантия того, что при необходимости исследования брака или отзыва серии уполномоченное лицо, которое выдало разрешение на ее выпуск, и соответствующие записи могут быть легко идентифицированы.

III. ВВЕДЕНИЕ (3.)

7. (3.1) Производство серии лекарственных средств, в том числе контроль качества, разделяется на стадии, которые могут выполняться на разных производственных площадках и разными производителями. Каждая стадия должна выполняться в соответствии с требованиями промышленного регламента, требованиями настоящих Правил и иных нормативных правовых актов Российской Федерации. Уполномоченное лицо, осуществляющее процедуру подтверждения соответствия серии готовой продукции установленным требованиям перед ее выпуском, должно руководствоваться указанными требованиями.

8. (3.2) На практике одно уполномоченное лицо может не знать особенностей каждого этапа производства. Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других уполномоченных лиц. В таких случаях уполномоченное лицо должно быть заранее уверено в надежности этих заключений, исходя из личного опыта или на основании подтверждения, полученного от других уполномоченных лиц внутри установленной системы качества

9. (3.3) При выполнении отдельных стадий производства в другой стране аналогичные требования к соответствию производства и проведению контроля качества предъявляются и к участнику производства в этой стране. В этом случае производство лекарственных средств также должно осуществляться в соответствии с требованиями регистрационного досье. Производитель должен иметь лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполнять требования настоящих Правил или правил надлежащего производства лекарственных средств, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил.

IV. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ (4)

10. (4.1) Различные стадии (этапы) производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии готовой продукции перед ее выпуском могут осуществляться на разных производственных площадках. Все эти производственные площадки должны быть лицензированы и должны осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска. Однако надлежащее производство конкретной серии продукции независимо от числа задействованных производственных площадок должно находиться под

общим надзором уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии готовой продукции установленным требованиям перед выпуском.

11. (4.2) Различные серии продукции могут производиться или импортироваться и выпускаться в разных странах, имеющих соглашение с Российской Федерацией о взаимном признании условий производства и реализации. При этом лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, а также каждая производственная площадка, имеющая право на выпуск серии продукции, должны иметь в своем распоряжении точное указание адреса площадки, на которой была выпущена конкретная серия продукции, и информацию об уполномоченном лице, ответственном за подтверждение соответствия ее качества установленным требованиям.

12. (4.3) Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям перед выдачей разрешения на выпуск, может основывать свое решение на личном знании всех используемых в производстве помещений и процессов, опыта участвовавшего в производстве персонала и применяемой системы качества, в рамках которой осуществляется производство. Указанное уполномоченное лицо может также опираться на заключение со стороны одного или более уполномоченных лиц о соответствии промежуточных стадий производства установленным требованиям.

13. Такое заключение, выдаваемое другими уполномоченными лицами, должно быть оформлено документально и должно четко определять предмет подтверждения соответствия. Порядок подтверждения должен быть оформлен документально.

14. (4.4) Порядок подтверждения, указанный в пункте 13 настоящего Приложения, должен соблюдаться во всех случаях, когда уполномоченное лицо опирается на заключение другого уполномоченного лица. Такой документ должен соответствовать положениям, предусмотренным пунктами 237-255 настоящих Правил. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, должно гарантировать выполнение мероприятий, определенных в указанном документе. Форма документа, в котором изложен порядок подтверждения, должна соответствовать взаимоотношениям сторон. Например, такой документ может представлять собой стандартную операционную процедуру производителя или договор между различными производителями, даже если они входят в одну и ту же группу компаний.

15. (4.5) Указанный договор между производителями включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящих Правил, расследованиях, претензиях или других событиях, которые должно принимать во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям.

16. (4.6) Если для документального оформления подтверждения соответствия и выдачи разрешения на выпуск серии продукции используют компьютеризированную систему, необходимо обратить особое внимание на выполнение требований, предусмотренных Приложением № 11 к настоящим Правилам.

17. (4.7) При наличии подтверждения соответствия серии готовой продукции, выданного уполномоченным лицом, не требуется повторения этой процедуры в странах, имеющих с Российской Федерацией соглашение о взаимном признании результатов подобной процедуры.

18. (4.8) Вне зависимости от конкретных мероприятий по подтверждению соответствия и выпуску серий должна существовать процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей.

V. ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ И ВЫПУСК СЕРИИ ПРОДУКЦИИ, ПРОИЗВЕДЕННОЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (5)

19. (5.1) В случае если производство расположено на одной лицензированной производственной площадке:

Если все стадии производства и контроля осуществляются на одной производственной площадке, выполнение отдельных проверок и контрольных операций может быть передано другим лицам. Уполномоченное лицо этой производственной площадки, подтверждающее соответствие серии готовой продукции, обычно несет персональную ответственность за достоверность результатов проверки в рамках установленной системы качества. Однако уполномоченное лицо может принимать во внимание также заключения о соответствии установленным требованиям промежуточных стадий, выданные другими уполномоченными лицами на этой площадке, которые несут ответственность за эти стадии.

20. (5.2) В случае если различные стадии производства выполняются на разных производственных площадках одного производителя:

Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных площадках в пределах одной организации (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство лекарственных средств или нет), то уполномоченное лицо должно отвечать за каждую стадию производства. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно выполняться уполномоченным лицом производителя, которое либо несет персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.

21. (5.3) В случае если некоторые промежуточные стадии производства осуществляются по договору другой организацией:

Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут выполняться в другой организации по договору в соответствии с положениями, предусмотренными пунктами 237-255 настоящих Правил. Уполномоченное лицо заказчика может принимать во внимание заключение уполномоченного лица исполнителя о соответствующей стадии, но оно несет ответственность за обеспечение того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями договора. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно быть выполнено уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции.

22. (5.4) В случае если из серии нерасфасованной продукции на разных производственных площадках производятся несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании одного регистрационного удостоверения:

а) (5.4.1) Уполномоченное лицо производителя, имеющего лицензию на производство лекарственных средств, выпускающее серию нерасфасованной продукции, может подтверждать соответствие всех серий готовой продукции перед их выпуском. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения в отношении стадии фасовки и (или) упаковки, выданные уполномоченными лицами площадок, осуществляющих эти стадии;

б) (5.4.2) Допускается также подтверждение соответствия каждой серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченным лицом производителя, который выполнил заключительную операцию фасовки и (или) упаковки. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключение о качестве серии, полученное от уполномоченного лица с места выпуска серии нерасфасованной продукции;

в) (5.4.3) Во всех случаях организации производства готовой продукции в разных местах на разных производственных площадках в рамках одного регистрационного удостоверения должно быть определено одно лицо (как правило, уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции), которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо должно знать о любых проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции, и координировать осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.

Несмотря на то, что номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, необходимо документально оформить связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите.

23. (5.5) В случае если из одной серии нерасфасованной продукции в разных местах на разных производственных площадках фасуются и (или)

упаковываются несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на основании разных регистрационных удостоверений (что имеет место, например, когда транснациональная компания владеет национальными регистрационными удостоверениями на лекарственный препарат в нескольких государствах или производитель воспроизведенных лекарственных препаратов приобретает нерасфасованный лекарственный препарат, фасует и (или) упаковывает его, и выпускает готовый лекарственный препарат по своему собственному регистрационному удостоверению):

а) (5.5.1) Уполномоченное лицо производителя готовой продукции, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может либо взять на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо основываться на заключении, полученном от уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции;

б) (5.5.2) Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, источником которой могла явиться исходная серия нерасфасованной продукции, должна быть сообщена уполномоченному лицу, ответственному за подтверждение качества этой серии нерасфасованной продукции. После этого указанное уполномоченное лицо должно предпринять все необходимые действия в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из данной серии нерасфасованной продукции. Порядок действий в этом случае должен быть установлен в соглашении.

24. (5.6) В случае если серию готовой продукции закупает и реализует производитель, имеющий лицензию на производство лекарственных средств в соответствии с собственным регистрационным удостоверением (что имеет место, например, когда производитель, поставляющий воспроизведенный лекарственный препарат, является лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат, производимый другим производителем), и первый производитель закупает готовую продукцию, соответствие которой еще не было подтверждено ее производителем, и выпускает ее на основании собственной лицензии на производство лекарственных средств и собственного регистрационного удостоверения:

Уполномоченное лицо производителя, закупающего продукцию и не имеющего документальных результатов подтверждения ее соответствия, должно само подтвердить соответствие установленным требованиям этой серии готовой продукции перед ее выпуском. При этом уполномоченное лицо закупающего производителя принимает на себя ответственность за все стадии производства или основывается на заключении о качестве серии продукции уполномоченного лица производителя-поставщика.

25. (5.7) В случае если лаборатория контроля качества лекарственных препаратов и производитель являются разными организациями:

Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может принять на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной

лабораторией, или учитывать подтверждение в отношении испытаний, выданное другим уполномоченным лицом. При отсутствии такого подтверждения уполномоченное лицо должно знать работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции.

VI. ОБЯЗАННОСТИ УПОЛНОМОЧЕННОГО ЛИЦА (6)

26. (6.1) Перед осуществлением процедуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченное лицо должно убедиться, в частности, в выполнении следующих требований:

а) (a) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям нормативных документов;

б) (b) серия готовой продукции произведена в соответствии с требованиями настоящих Правил, а для серии продукции, импортируемой из других стран – в соответствии с правилами надлежащего производства лекарственных средств, по крайней мере, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил;

в) (c) основные процессы производства и методы контроля валидированы, учтены фактические условия производства и досье на серию продукции;

г) (d) любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены лицами, имеющими необходимые полномочия, соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти осведомлен о любых изменениях, требующих внесения изменений в регистрационное досье или лицензию на производство лекарственных средств, и получено разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на внесение таких изменений;

д) (e) проведены все необходимые проверки и испытания (в том числе дополнительный отбор проб, инспектирование, проверки и испытания, вызванные отклонениями в технологическом процессе или ввиду плановых изменений);

е) (f) документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена персоналом, имеющим необходимые полномочия;

ж) (g) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

з) (h) приняты во внимание все факторы, которые, по мнению уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.

27. Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности в соответствии с законодательством Российской Федерации или должностными инструкциями, утвержденными производителем.

28. (6.2) Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства в соответствии с пунктами 12-13 настоящего Приложения, выполняет обязанности, аналогичные обязанностям, указанным выше, по отношению к этой стадии.

29. (6.3) Уполномоченное лицо должно поддерживать свою квалификацию на современном уровне в свете достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в системе управления качеством, имеющие отношение к продукции, соответствие которой установленным требованиям подтверждает уполномоченное лицо.

30. (6.4) При привлечении уполномоченного лица к подтверждению соответствия серии продукции, которую он знает недостаточно (например, при освоении нового вида продукции или при переходе на другое предприятие), уполномоченное лицо должно получить соответствующие знания и опыт, необходимые для выполнения этих обязанностей.

31. В соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации на уполномоченное лицо может быть возложена обязанность уведомлять уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о таком изменении, что может потребовать повторной аттестации.

VII. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ (7)

32. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

оценка соответствия серии готовой продукции – документальное оформление соответствия серии готовой продукции установленным требованиям до ее выпуска;

подтверждение – подписанное свидетельство того, что процесс или испытания выполнены в соответствии с требованиями Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств и требованиями, установленными при государственной регистрации, согласованное в письменной форме с уполномоченным лицом, отвечающим за оценку соответствия серии готовой продукции до ее выпуска;

серия готовой продукции – серия продукции в окончательной упаковке, готовая к выпуску;

серия нерасфасованной продукции – серия продукции установленного при регистрации лекарственного препарата размера, готовая к фасовке, окончательной упаковке, либо находящаяся в индивидуальных упаковках и готовая для комплектования окончательных упаковок. Серия нерасфасованной продукции может содержать, например, жидкий нерасфасованный продукт, твердые лекарственные формы (таблетки или капсулы) или наполненные ампулы;

соглашение о взаимном признании – соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производятся (из которой поставляются) ввозимые лекарственные средства;

Приложение № 17
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ

I. ПРИНЦИП (1)

1. (1.1) Выпуск по параметрам – это система выпуска продукции, гарантирующая, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям настоящих Правил, относящимся к выпуску по параметрам.

2. (1.2) Выпуск по параметрам должен удовлетворять основным требованиям настоящих Правил, включая соответствующие Приложения к ним и изложенные ниже требования.

II. ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ (2)

3. (2.1) Проведение всеобъемлющего комплекса проверок и контроля параметров в процессе производства может обеспечить более высокую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.

4. (2.2) Выпуск по параметрам может быть разрешен в отношении некоторых специальных параметров в качестве альтернативы традиционному испытанию готовой продукции. Разрешать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать разрешение на выпуск по параметрам должны совместно должностные лица уполномоченных федеральных органов исполнительной власти, в компетенцию которых входит оценка продукции при регистрации и проведение инспекций по соблюдению настоящих Правил.

III. ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ ДЛЯ СТЕРИЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ (3)

5. (3.1) Пунктами 5-21 настоящего Приложения установлены требования к выпуску по параметрам готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение испытания на стерильность является правомерным только при наличии успешного подтверждения того, что заранее установленные условия при валидации процесса стерилизации были достигнуты.

6. (3.2) Испытания на стерильность позволяют обнаружить только значительные нарушения в системе обеспечения стерильности.

7. (3.3) Выпуск по параметрам допускается только в том случае, если параметры процесса стерилизации серии продукции гарантируют, что валидированный процесс стерилизации обеспечивает стерильность продукции.

8. (3.4) Выпуск по параметрам допускается только для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации в первичной упаковке.

9. (3.5) Для выпуска по параметрам могут быть рассмотрены методы стерилизации, предусматривающие в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации использование пара, сухого жара и ионизирующего излучения.

10. (3.6) Выпуск по параметрам не применяется при производстве совершенно новых лекарственных препаратов, так как удовлетворительные результаты испытаний на стерильность в течение определенного периода времени являются частью критериев приемлемости. В отдельных случаях данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других препаратов, можно считать достаточными для нового препарата, в который внесено только незначительное изменение с точки зрения обеспечения стерильности.

11. (3.7) Необходимо проводить анализ рисков системы обеспечения стерильности, направленный на оценку риска выпуска нестерильной продукции.

12. (3.8) Предыдущий опыт работы производителя лекарственных препаратов должен свидетельствовать о соответствии его производства требованиям настоящих Правил.

13. (3.9) При оценке соответствия производства требованиям настоящих Правил должны учитываться выявленные случаи нарушения стерильности продукции, а также результаты испытаний на стерильность данного лекарственного препарата с точки зрения лекарственных препаратов, стерилизуемых таким же или аналогичным способом.

14. (3.10) Участок производства и стерилизации должен быть обеспечен квалифицированным инженером, имеющим опыт работы по обеспечению стерильности, и квалифицированным микробиологом.

15. (3.11) Разработка и первичная валидация продукта должны обеспечивать, что при соблюдении всех соответствующих условий будет выпускаться продукция одинакового качества.

16. (3.12) Система контроля изменений должна предусматривать их анализ персоналом, обеспечивающим стерильность.

17. (3.13) Необходимо организовать систему контроля микробной контаминации лекарственного препарата перед стерилизацией.

18. (3.14) Должна быть исключена возможность перепутывания продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию, что обеспечивается путем физического разделения продукции или использованием электронных систем, прошедших валидацию.

19. (3.15) Записи по стерилизации необходимо проверять на соответствие требованиям спецификации с привлечением не менее двух независимых систем контроля. Такой контроль может проводиться двумя

сотрудниками или сотрудником и компьютерной системой, прошедшей валидацию.

20. (3.16) Перед выпуском каждой серии продукции необходимо дополнительно подтвердить следующее:

все плановые работы по техническому обслуживанию и текущие проверки используемого стерилизатора выполнены;

все ремонтные работы и изменения согласованы с инженером и микробиологом, которые несут ответственность за процесс стерилизации;

используемые приборы прошли калибровку (поверку);

срок действия валидации стерилизатора для данной загрузки не истек.

21. (3.17) Если выдано разрешение на выпуск серии продукции по параметрам, то решения о выпуске или отклонении серии продукции должны быть основаны на требованиях утвержденных инструкций в части выпуска по параметрам. При невыполнении этих требований выпуск продукции по параметрам не допускается даже при условии успешного проведения испытания на стерильность.

IV. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

22. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

выпуск по параметрам – система выпуска продукции, которая дает гарантию того, что продукция имеет требуемое качество, на основе информации, полученной в ходе производственного процесса и в соответствии с конкретными правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, связанными с выпуском по параметрам;

система обеспечения стерильности – комплекс мер по обеспечению стерильности продукции. Для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации, этот комплекс мер включает в себя следующее:

а) (a) разработку лекарственного препарата;

б) (b) знание и, по возможности, контроль микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных средств (например, газов и смазочных материалов);

в) (c) проведение контроля контаминации в ходе технологического процесса для предотвращения попадания микроорганизмов в продукцию и их размножения, что обычно достигается путем очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ в чистых помещениях, проведением технологического процесса с ограничениями во времени и, в соответствующих случаях, использованием стадий фильтрации;

г) (d) предотвращение перепутывания производственных потоков стерилизованной и нестерилизованной продукции;

д) (e) постоянное достижение качества продукции;

е) (f) процесс стерилизации;

ж) (g) систему качества в целом, в том числе систему обеспечения стерильности, а именно: контроль изменений, обучение персонала, наличие утвержденных производителем инструкций, контроль при выпуске продукции, плановое техническое обслуживание, анализ сбоев в работе, предотвращение ошибок по вине персонала, валидацию, калибровку (поверку)

Приложение № 18 (19)
к Правилам организации производства
и контроля качества лекарственных средств

КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ (1)

1. (1.1) Настоящее Приложение устанавливает требования к отбору и хранению контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

2. (1.2) Специальные требования в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, установлены Приложением № 13 к настоящим Правилам.

3. (1.3) Настоящее Приложение также распространяется на работу с архивными образцами лекарственных средств, реализуемых (импортируемых) несколькими организациями оптовой торговли лекарственными средствами.

II. ПРИНЦИП (2)

4. (2.1) Образцы хранят для достижения двух целей: во-первых, чтобы обеспечить наличие образца для аналитических исследований, во-вторых, чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции. С учетом данных целей образцы могут быть поделены на две категории:

контрольный образец – образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости. Необходимо сохранять образцы, отобранные на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматриваются проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск), и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает;

архивный образец – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции, который хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии могут потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности. В исключительных случаях указанное требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, в частности, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих

лекарственных препаратов.

5. Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

6. (2.2) У производителя, импортера или на предприятии, где выдается разрешение на выпуск серии (как указано в пунктах 20-25 настоящего Приложения), должны храниться контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя – контрольные образцы каждой серии исходного сырья (исключения указаны в пункте 10 настоящего Приложения) и (или) промежуточной продукции. На каждой производственной площадке, осуществляющей упаковку, должны храниться контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.

7. (2.3) Контрольные и (или) архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных сырья и материалов, являются приложением к досье на серию и могут быть оценены, в частности, в случае предъявления претензий к качеству лекарственного препарата, проверки соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверки маркировки и упаковки или при проверке уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (инспекцией).

8. (2.4) Необходимо вести записи для обеспечения прослеживаемости образцов. Записи должны быть доступны уполномоченным федеральным органам исполнительной власти.

III. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ХРАНЕНИЯ (3)

9. (3.1) Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции необходимо хранить, по крайней мере, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку. В случае если первичная упаковка является очень большой, контрольный образец может быть упакован в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой выпускается лекарственный препарат. Соответствующие указания в отношении импортируемых лекарственных препаратов для ветеринарного применения кроме иммунобиологических лекарственных препаратов приводятся в пунктах 5-6 Приложения № 4 к настоящим Правилам.

10. (3.2) Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) должны храниться в течение не менее двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации. Указанный

период может быть сокращен, если в спецификации указан более короткий период стабильности сырья. Упаковочные материалы должны храниться в течение срока годности соответствующего готового продукта.

IV. КОЛИЧЕСТВО КОНТРОЛЬНЫХ И АРХИВНЫХ ОБРАЗЦОВ (4)

11. (4.1) Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации. При необходимости для каждого вида аналитического контроля должны использоваться невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

12. (4.2) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены требования в отношении количества контрольных образцов и архивных образцов, такие требования должны соблюдаться.

13. (4.3) Контрольные образцы должны быть представительными для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (в частности, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций необходимо отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

14. (4.4) Необходимо обеспечить, чтобы в течение одного года после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии или были легко доступны все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний.

V. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ (5)

15. (5.1) Хранение контрольных образцов готовой продукции и фармацевтических субстанций должно осуществляться в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации.

16. (5.2) Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).

VI. СОГЛАШЕНИЯ (6)

17. (6.1) Если лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Российской Федерации, обязанность по отбору и хранению контрольных и архивных образцов должна быть определена в соглашении между сторонами в соответствии с пунктами 237-255 настоящих Правил. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится на той производственной площадке, которая не принадлежит производителю, отвечающему за серию продукции, обращающуюся в Российской Федерации. Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждой производственной площадки, вовлеченной в производство, должен быть определен в соглашении между производителями, которым эти производственные площадки принадлежат.

18. (6.2) Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, должно обеспечить доступность всех соответствующих контрольных и архивных образцов в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в соглашении.

19. (6.3) В случае если в производстве готовой продукции задействованы несколько производственных площадок, принадлежащих разным производителям, наличие соглашений между указанными производителями является ключевым условием соблюдения требований по отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

VII. КОНТРОЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ (7)

20. (7.1) Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики проведения такого анализа. Образцы исходного сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов в Российской Федерации, и образцы готовой продукции должны храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство готовых лекарственных препаратов.

21. (7.2) Порядок обращения с контрольными образцами готовых лекарственных средств, производимых в других странах:

а) (7.2.1) в случае если между Российской Федерацией и соответствующим государством заключено соглашение о взаимном признании, контрольные образцы могут отбираться и храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство. Это должно быть оформлено соглашением (в соответствии с пунктами 17-19 настоящего Приложения) между импортером в Российской Федерации и производителем, находящимся за ее пределами;

б) (7.2.2) в случае если Российская Федерация не имеет с соответствующим государством соглашения о взаимном признании, контрольные образцы готовой продукции должны отбираться и храниться на

производственной площадке, расположенной в Российской Федерации. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Образцы рекомендуется хранить там, где проводился контроль продукции при ее ввозе;

в) (7.2.3) контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов должны храниться там, где они использовались для производства готовых лекарственных препаратов.

VIII. АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ (8)

22. (8.1) Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются в Российской Федерации и могут использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, и иным требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации. Архивные образцы рекомендуется хранить на площадке, на которой находится уполномоченное лицо, выдавшее разрешение на выпуск продукции.

23. (8.2) В соответствии с пунктом 22 настоящего Приложения в случае если имеется действующее соглашение о взаимном признании и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося за пределами Российской Федерации (подпункт «а» пункта 21 настоящего Приложения), отдельные архивные образцы должны храниться в Российской Федерации.

24. (8.3) Архивные образцы должны находиться на производственной площадке, принадлежащей производителю, имеющему лицензию на производство лекарственных средств, и быть доступными для уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

25. (8.4) Если в последовательности «ввоз - процесс упаковки - контроль - выпуск серии» участвует более одного производителя в пределах Российской Федерации, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена соглашением (соглашениями) между всеми участвующими сторонами.

IX. КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ ПРОДУКЦИИ, ИМПОРТИРУЕМОЙ (РЕАЛИЗУЕМОЙ) НЕСКОЛЬКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ ОПТОВОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ (9)

26. (9.1) Если вторичную упаковку лекарственного препарата не вскрывают, то необходимо хранить только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции незначителен или отсутствует.

27. (9.2) Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или инструкции по применению, то необходимо отбирать

один архивный образец для каждой операции процесса упаковки, так как существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Должен быть предусмотрен порядок, позволяющий быстро определить виновного в перепутывании (производитель или организация оптовой торговли лекарственными средствами), так как от этого зависит объем отзываемой продукции.

X. КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ В СЛУЧАЕ ЛИКВИДАЦИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ (10)

28. (10.1) После ликвидации производителя и прекращения (в результате аннулирования или истечения срока действия) лицензии на производство лекарственных средств в продаже может остаться большое количество серий произведенных этим производителем лекарственных препаратов с неистекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель должен заключить договоры по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации, касающейся настоящих Правил) на хранение в предназначенное для этого место. Производитель должен представить в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти доказательство того, что приняты достаточные меры по хранению, а образцы, если необходимо, могут быть легкодоступны для проведения оценки и анализа.

29. (10.2) Если производитель не может предпринять указанные меры, то выполнение необходимых действий может быть передано другому производителю. Лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, несет ответственность за такую передачу функций и за представление всей необходимой информации уполномоченному федеральному органу исполнительной власти. Лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, должно согласовать с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

30. (10.3) Эти требования распространяются также на случай ликвидации производства, находящегося за пределами Российской Федерации. В этом случае импортер несет ответственность за обеспечение того, что указанные договоры хранения заключены и согласование с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти проведено.

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № 29938
от "10" сентября 2013 г.

МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(Минпромторг России)

П Р И К А З

«14» июня 2013 г. № 916

Москва

Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств

В соответствии с частью 1 статьи 45 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815, № 26, ст. 3446) и подпунктом $5.2.18^{31}$ пункта 5 Положения о Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 5 июня 2008 г. № 438 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2008, № 42, ст. 4825; 2009, № 3, ст. 378, № 6, ст. 738, № 11, ст. 1316, № 25, ст. 3065, № 26, ст. 3197, № 33, ст. 4088; 2010, № 6, ст. 649, № 9, ст. 960, № 26, ст. 3350, № 31, ст. 4251, № 35, ст. 4574, № 45, ст. 5854; 2011, № 43, ст. 6079, № 46, ст. 6523, № 47, ст. 6653, 6662; 2012, № 1, ст. 192, № 43, ст. 5874, 5886; 2013, № 5, ст. 392) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить прилагаемые Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

Министр Д.В. Мантуров

МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ * ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ АДМИНИСТРАТИВНЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ

МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ * ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ АДМИНИСТРАТИВНЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ

С подлинным верно:
(М.В. Гусева)
Вед. специалист
Адм. департамента