

РУКОВОДСТВО ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Производство лекарственных средств должно соответствовать правилам надлежащей производственной практики лекарственных средств, утвержденным приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916.

Производство лекарственных средств на территории Российской Федерации должно осуществляться только производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на производство лекарственных средств.

Производство лекарственных средств должно осуществляться с соблюдением требований промышленного регламента, который утверждается руководителем производителя лекарственных средств и должен включать 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.

При производстве лекарственных средств, все технологические операции должны осуществляться по четко установленным процедурам для получения продукции требуемого качества, соответствующей лицензии на производство лекарственных средств и регистрационному досье.

Не допускается осуществлять производство нелекарственной продукции в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств.

Производственные операции должны выполняться и контролироваться только квалифицированным персоналом. Доступ в производственные помещения должен иметь только персонал, занятый в производстве.

В течение всего периода выполнения технологического процесса должны быть маркированы все материалы, контейнеры с нерасфасованной продукцией, основные единицы оборудования, а при необходимости, и помещения с указанием производимой продукции или материала, его активности (где это нужно) и номера партии. Необходимо указывать наименование производственного этапа.

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

Трубопроводы и другое оборудование, служащее для транспортирования продукции из одной зоны в другую должны быть соединены надлежащим образом.

При производстве должны быть предусмотрены меры по предотвращению перекрестной контаминации. Не должны выполняться операции с различными продуктами одновременно или последовательно в одном и том же помещении, если не обеспечено отсутствие риска смешивания или перекрестного загрязнения. На всех этапах производства продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнения.

При работе с сухими материалами и продуктами, особенно с высокоактивными и чувствительными материалами, должны быть приняты меры по предотвращению образования и распространения пыли. Наиболее опасной является контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, а также лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.

Должны быть предприняты меры для предотвращения перекрестной контаминации при производстве, так как при проведении технологических процессов возникает риск случайной перекрестной контаминации 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.

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

- 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;

- обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

- сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

- хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

- применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование является источником перекрестной контаминации;

- использование "закрытых систем" производства;

- контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

Необходимо периодически проверять проведение мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность в соответствии с утвержденными процедурами.

Валидация процессов

Основой для надлежащей организации производства лекарственных средств являются мероприятия по валидации, они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами.

С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производитель должен проводить валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств.

Необходимо доказать, что процесс производства при использовании предусмотренных документами исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества, в том числе при введении нового промышленного регламента или нового метода производства. Все полученные результаты и выводы необходимо оформлять документально.

Валидация должна проводиться при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые могут оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации должен быть использован подход, основанный на оценке рисков.

Критические параметры (показатели) качества, необходимо определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы. Должны быть определены диапазоны значений этих критических параметров (показателей) качества, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. Операции, которые считаются критическими для качества, а также все 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 быть валидированы.

Всю деятельность по валидации необходимо планировать. Должны быть четко определены и оформлены документально в основном плане валидации или аналогичных документах, ключевые элементы программы валидации.

Основной план валидации должен содержать следующую информацию:

- цель проведения валидации;

- организационную схему деятельности по валидации;

- перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

- форму документации в виде формы, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

- планирование и график выполнения работ;

- контроль изменений;

- ссылки на существующие документы.

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

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.

Отчет о валидации должен содержать перекрестные ссылки на протокол валидации, обобщать полученные результаты и объяснять с соответствующими выводами любые обнаруженные отклонения, включая рекомендуемые изменения для исправления недостатков. Любые отклонения от протокола валидации должны быть оформлены документально с соответствующим обоснованием.

Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или значимости изменения процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для 3 последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. 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.

Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов. Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую должны регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

До начала работ по валидации каждого технологического процесса должна быть завершена надлежащая квалификация критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификация должна проводиться по следующим этапам:

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

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

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

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

После успешного завершения каждого из этапов квалификации должно быть оформлено официальное письменное разрешение для перехода к следующему этапу квалификации (валидации).

Валидация процедур очистки

Процедуры очистки должны пройти валидацию. Валидация процедур очистки должна отражать фактический характер использования оборудования. Если разную

промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки должны выбрать репрезентативную промежуточную продукцию, выбор которой должен основываться на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков с учетом их активности, токсичности и стабильности.

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

Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб должны включать соответствующие методы (например, забор мазков или смывов, прямую экстракцию и др.). Используемые методы отбора проб должны позволять количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки.

Процедуры очистки необходимо контролировать с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса.

Исходное сырье и упаковочные материалы

Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации. Спецификации, установленные производителем лекарственных средств на исходное сырье, должны быть 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.

Все операции с материалами и продукцией такие, как приемка, обработка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, расфасовка, упаковка и реализация должны выполняться согласно процедурам или инструкциям, утвержденными производителем, и оформляться документально.

Все получаемые материалы должны проверяться на соответствие указанных данных в накладных от поставщика и в заказах, на целостность упаковки и пломб, контейнеры необходимо очищать от грязи и наносить на них предписанную инструкциями информацию.

При обнаружении повреждения контейнеров, которые способны отрицательно повлиять на качество материалов, и любые другие проблемы должны протоколироваться и расследоваться, а информация о них должна сообщаться в отдел контроля качества.

После получения или обработки, все получаемые материалы, а также готовая продукция, должны быть немедленно помещены в физический или административный карантин, и содержаться в нем до получения разрешения на использование или разрешения на выпуск готовой продукции.

Все материалы и продукция должны храниться в соответствующих условиях, определяемых производителем, а также в порядке, обеспечивающем физическое разделение серий и оборот продукции на складе.

В случае, если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждая серия должна быть рассмотрена как отдельная в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование.

Все исходное сырье и материалы, находящиеся в складской зоне должны быть соответствующим образом маркированы, этикетки должны содержать 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.

Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного сырья. Контейнеры, из которых были отобраны пробы, должны быть промаркированы.

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

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.

При проведении отвешивания, должна проводиться независимая проверка каждого выданного исходного сырья, а также его массы или объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально. Исходное сырье, выданное для каждой серии, должно храниться вместе и четко маркироваться.

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

Печатные материалы должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы должны храниться и транспортироваться отдельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой.

Каждой поставке или серии первичных, или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен идентификационный номер или идентификационный знак.

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

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

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

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

Технологический процесс и контроль в процессе производства

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.

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

На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы необходимо сопоставлять с ожидаемыми выходами. Ожидаемые выходы и соответствующие пределы следует определять на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных испытаний.

В случае возникновения отклонений от инструкций или методик, их допустимость должна быть в письменном виде одобрена компетентным лицом, с привлечением, при необходимости, отдела контроля качества.

Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, должны быть расследованы и документально оформлены, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на качество соответствующих серий.

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

При производстве жидкостей, кремов и мазей, 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).

Во время фасовки должно быть обеспечено 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.

Если готовый продукт упаковывается не сразу, необходимо установить максимально допустимое время до его упаковки, а также соответствующие условия хранения, которые следует строго соблюдать. Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в надлежащих условиях.

К производству стерильных лекарственных средств должны предъявляться особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Должны быть документально определены требования к квалификации производственного персонала, его обучению и отношению к работе. При производстве стерильных препаратов необходимо строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Никакая конечная стадия производства или контроль готовой продукции не должна рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты, отвечающий соответствующему стандарту чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

Спецификации на исходное сырье и материалы должны включать в себя требования к микробиологической чистоте.

Не допускается производство лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть определены с учетом установленных условий хранения и документально оформлены.

Для каждого вида продукции должно быть установлено максимально допустимое время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией с учетом ее состава и установленного порядка хранения. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации, должны быть установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией.

Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию.

Чистые помещения (зоны) 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.

Для обеспечения соответствия требованиям в "эксплуатируемом состоянии" (состояние при котором чистое помещение (зона) и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала) эти помещения (зоны) должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в "оснащенном состоянии" (состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует).

Требования к "оснащенному" и "эксплуатируемому" состоянию должны быть установлены для каждого чистого помещения (зоны) или комплекса чистых помещений (зон).

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.

Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса А до их окончательного укупоривания пробкой. Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминевый колпачок (крышка). 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.

Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени.

Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения должны проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Необходимо регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). При использовании других методов контроля процесс контроля должен быть валидирован, состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

Особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества среды и реактивов в условиях культивирования, которые обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки. Для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

Классификация и мониторинг чистых помещений (зон)

Чистые помещения и чистые зоны необходимо классифицировать в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ ИСО 14644-1 "Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды". Подтверждение класса чистоты следует четко отделять от мониторинга производственной среды при проведении процесса.

Для подтверждения класса помещений в стандарте ГОСТ ИСО 14644-1 установлена 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.

Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии необходимо проводить во время работы, или при моделировании рабочих операций, или при наполнении питательными средами, как того требует моделирование "наихудшего случая". Указания по проведению испытаний для подтверждения постоянного соответствия заданному классу чистоты приведены в стандарте ГОСТ ИСО 14644-2.

Текущий мониторинг чистых помещений (зон) должны проводить в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга должны быть выбраны на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений (зон).

Мониторинг частиц для чистых помещений (зон) класса А необходимо проводить непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. В случае, когда проводятся процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы или радиоактивные вещества), мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска.

Необходимо проводить мониторинг во время моделирования операций. В помещениях (зонах) класса А должны проводить мониторинг 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 можно было поднять тревогу.

Необходимо, чтобы система мониторинга частиц для помещений (зон) класса А применялась для помещений (зон) класса В. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В.

При выборе систем контроля необходимо учитывать требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб следует учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга необходимо учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе (например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов).

Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, должно достигаться после короткого периода восстановления 15 - 20 мин (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

Мониторинг зон классов С и D в эксплуатируемом состоянии должны осуществлять в соответствии с принципами управления рисками для качества. Так как требования к уровню тревоги и уровню действия зависят от характера выполняемых операций, должно быть достигнуто рекомендованное значение "периода восстановления".

При выполнении асептических процессов необходимо проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин с установленной периодичностью, результаты должны быть оформлены документально. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга следует учитывать при проведении обзора записей производства серии (досье на серию) для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала, а также проводить дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса (например, после валидации систем, очистки и дезинфекции).

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.

Изолирующая технология

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. Передача материалов внутрь и наружу изолятора является одним из основных потенциальных источников контаминации. Требования к чистоте воздуха в

среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды следует контролировать, и для асептического производства она должна быть не ниже класса чистоты D.

Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии (например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора).

Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов "перчатки - рукава".

Технология "выдувание - наполнение - герметизация"

Установка устройства для "выдувания - наполнения - герметизации", используемое в асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, допускается в зоне класса С при условии использования одежды, применяемой в зонах классов А и (или) В. Производственная среда в оснащённом состоянии должна соответствовать установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии - только по микроорганизмам. Устройство для "выдувания - наполнения - герметизации", используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, должно устанавливаться по крайней мере в зоне класса D.

Учитывая особенности технологии "выдувание - наполнение - герметизация", 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.

Продукция, подвергаемая финишной стерилизации

Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции должны проводиться в производственной среде не ниже 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 (например, 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.

Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться в производственной среде класса С.

При повышенном риске контаминации продукта от производственной среды (например, 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 производственной средой, не ниже класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед финишной стерилизацией необходимо осуществлять в производственной среде класса С.

Все процессы стерилизации должны пройти валидацию, метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье. Валидацию процесса стерилизации должны повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Записи с результатами необходимо хранить.

Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и должны пройти валидацию способы загрузки. Применение биологических индикаторов должно

рассматриваться только как дополнительный метод контроля стерилизации и необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию от самих индикаторов.

Разделение продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию должно быть четко определено, 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. Для каждого цикла стерилизации должны составляться записи, которые утверждены в рамках процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура 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 вовремя валидации.

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.

При стерилизации паром необходимо контролировать температуру и давление. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры необходимо постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Пар, применяемый для стерилизации, должен быть надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

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 лекарственные средства не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке, необходимо проводить стерилизующую фильтрацию. 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.

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. Фильтр не должен оказывать влияние на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

Асептическое производство

Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться в производственной среде класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, должны осуществлять в рабочей зоне класса A с производственной средой класса B.

Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в производственной среде класса C. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и производство продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса A с производственной средой класса B.

Проводить обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

Передачу (транспортировку) не окончательно укупороженных первичных упаковок с продукцией (например, лиофилизированной) до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса А.

Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий должны осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами).

Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Должны быть учтены различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации "наихудшего случая".

Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. Моделирование процесса 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.

Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку.

Для источников водоснабжения, оборудования для подготовки воды и приготовленная вода должны проводить регулярный мониторинг на наличие химических и биологических контаминантов и в необходимых случаях на эндотоксины. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий должны быть оформлены документально.

Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения и характера биологических процессов особое внимание должно уделяться строгому соблюдению валидированных технологических процессов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению контроля в процессе производства.

Особое внимание необходимо обращать на исходное сырье, среды культивирования и использование систем посевных культур. Ростовые свойства сред должны заранее подтверждаться соответствующим образом. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор, должны быть стерильными.

Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать требованиям регистрационного досье. Посевные культуры и банки клеток необходимо различать и контролировать на отсутствие контаминантов. Для новых посевных культур должны быть установлены критерии приемлемости. 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).

Происхождение, форма и условия хранения посевных культур должны быть полностью описаны в соответствующей документации. 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.

Различные посевные культуры и банки клеток необходимо хранить таким образом,

чтобы не допускать перепутывания или перекрестной контаминации. Должны быть разработаны меры для надежного хранения посевной культуры и банков клеток во избежание их полной утраты.

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.

Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием валидированного метода. Жидкие или твердые отходы, такие как скорлупа после отбора материала из яиц, одноразовые бутылки для культур, нежелательные культуры или биологические агенты, необходимо стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. Необходимо утвердить методику очистки и дезинфекции инкубаторов. Контейнеры, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров для предотвращения возможности их перепутывания и обеспечивающие надлежащие условия хранения, в том числе хранению термолабильной и светочувствительной продукции. Производитель должен установить требования к температуре хранения.

В ходе технологических процессов необходимо избегать или сводить к минимуму образование капель или пены. Для каждого типа микроорганизмов должны использоваться валидированные процедуры деконтаминации, должны быть разработаны соответствующие процедуры с указанием безопасного способа при ликвидации случайных проливов жидкостей, особенно содержащих живые организмы.

Должна действовать система учета для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении.

Упаковка

Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга, за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение, особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены.

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.

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

При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки должно быть проверено их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке. Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждом упаковочном месте или линии.

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

Необходимо тщательно контролировать и оформлять документально правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемых либо как отдельная технологическая операция, либо в процессе

упаковки. Особое внимание должно быть уделено ручной маркировке, которую необходимо регулярно перепроверять.

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

Производитель должен проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно. Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой и устойчивой к выцветанию или стиранию.

При контроле процесса упаковки продукции на линии должны проверять следующее:

- общий внешний вид упаковок;
- комплектность упаковок;
- использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;
- правильность нанесения любой маркировки;
- правильность работы контрольных устройств на линии.

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

При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления материального баланса, между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции должно быть проведено расследование и установлена причина этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

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 необходимо производить в соответствии с утвержденной процедурой.

Если промежуточная продукция предназначена для транспортировки за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке должно быть указано также наименование производителя и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортирования и специальные требования, установленные законодательством. Для промежуточной продукции, которая имеет установленный срок годности, на этикетке и в сертификате анализа должны указывать дату истечения срока годности. Для промежуточной продукции, для которой установлена дата повторных испытаний, эту дату следует указать на этикетке и (или) в сертификате анализа.

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

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

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

Производственная документация и записи

Должны быть разработаны письменные инструкции по мониторингу процесса и контролю выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции. Порядок проведения контроля в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости должны определять на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании опыта, приобретаемого в процессе производства.

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

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

Отбор проб в процессе производства должны осуществлять с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой промежуточной продукции. Должны быть разработаны процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора.

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

Необходимо контролировать процессы смешивания и оформлять документально. Полученную в результате смешивания серию должны подвергать испытаниям на соответствие установленным спецификациям

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

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

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

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

Готовая продукция: хранение и реализация

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

До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации.

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

Обращение с несоответствующей продукцией

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция должны

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

Переработка отклоненной продукции должна осуществляться в соответствии с утвержденным промышленным регламентом после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

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.

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. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.