

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ПРОМЫШЛЕННОСТЬ**

---

**РУКОВОДСТВО**

**по надлежащей производственной практике  
лекарственных средств для человека**

**Москва – 2008**

## ПРЕДИСЛОВИЕ

**РАЗРАБОТАНО:** Ассоциацией Российских фармацевтических производителей

**РАЗРАБОТЧИКИ:** Н.А. Ляпунов, доктор фарм. наук, профессор;  
Т.Х. Чибилев, кандидат фарм. наук,  
Е.П. Безуглая, кандидат фарм. наук;  
И.А. Касакин  
Э.Ю. Лопатухин, кандидат фарм. наук

Руководство соответствует документу «Rules Governing Medicinal Products in European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. Том 4. Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии»)

Степень соответствия – модифицированное (MOD)  
Перевод с английского языка (en)

**ВВЕДЕНО ВПЕРВЫЕ**

## Содержание

	С.
Предисловие к документу «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use»	13
Введение	16
Область применения	18
Нормативные ссылки	19
Термины и определения понятий	22
Обозначения и сокращения	45
Часть 1 Основные требования надлежащей производственной практики лекарственных средств	47
1 Управление качеством	47
Принцип	47
Обеспечение качества	47
Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)	48
Контроль качества	49
Обзор качества продукции	50
Управление риском для качества	51
2 Персонал	52
Принцип	52
Общие требования	52
Руководящий персонал	52
Обучение	54
Гигиенические требования к персоналу	55
3 Помещения и оборудование	56
Принцип	56
Помещения	56
Общие требования	56
Производственная зона	56
Складские зоны	58
Зоны контроля качества	59
Вспомогательные зоны	59
Оборудование	59
4 Документация	60
Принцип	60
Общие требования	60
Требуемая документация	62
Спецификации	62
Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы	62
Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию	62
Спецификации на готовую продукцию	62

Производственная рецептура и технологические инструкции	63
Инструкции по упаковке	64
Протоколы производства серий	64
Протоколы упаковки серий	65
Методики и протоколы	66
Получение	66
Отбор проб	66
Проведение испытаний	66
Прочее	67
5 Технологический процесс	67
Принцип	67
Общие требования	68
Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса	69
Валидация	70
Исходное сырье	70
Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция	71
Упаковочные материалы	72
Операции по упаковке	72
Готовая продукция	74
Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы	74
6 Контроль качества	75
Принцип	75
Общие требования	75
Надлежащая лабораторная практика контроля качества	76
Документация	76
Отбор проб	76
Проведение испытаний	77
Программа дальнейшего испытания стабильности	78
7 Производство и анализ по контракту	80
Принцип	80
Общие требования	81
Заказчик	81
Исполнитель	81
Контракт	82
8 Рекламации и отзыв продукции	82
Принцип	82
Рекламации	83
Отзывы	84
9 Самоинспекция	84
Принцип	84

Часть 2 Основные требования к действующим веществам, используемым в качестве исходного сырья	86
1 Введение	86
1.1 Цель	86
1.2 Пояснения относительно области применения	87
2 Управление качеством	89
2.1 Принципы	89
2.2 Обязанности отдела (отделов) качества	90
2.3 Обязанности по производственной деятельности	91
2.4 Внутренние аудиты (самоинспекция)	92
2.5 Проверка качества продукции	92
3 Персонал	93
3.1 Квалификация персонала	93
3.2 Гигиенические требования к персоналу	93
3.3 Консультанты	93
4 Здания и помещения	94
4.1 Проектирование и строительство	94
4.2 Системы снабжения	95
4.3 Вода	95
4.4 Локализация	96
4.5 Освещение	97
4.6 Сточные воды и отходы	97
4.7 Санитарная обработка и техническое обслуживание	97
5 Технологическое оборудование	97
5.1 Проектирование и конструкция	97
5.2 Техническое обслуживание и очистка оборудования	98
5.3 Калибровка	99
5.4 Компьютеризированные системы	99
6 Документация и протоколы	100
6.1 Система документации и спецификации	100
6.2 Протокол очистки и использования оборудования	101
6.3 Протоколы в отношении сырья, промежуточной продукции, материалов для маркировки и упаковки АФИ	102
6.4 Основные производственные инструкции (основные протоколы производства и контроля)	102
6.5 Протоколы производства серий (протоколы производства и контроля серий)	103
6.6 Протоколы лабораторного контроля	104
6.7 Обзор протоколов производства серий	105
7 Управление материалами	106
7.1 Общий контроль	106
7.2 Получение и карантин	106
7.3 Отбор проб и испытания материалов, поступивших для производства	107

7.4 Хранение	108
7.5 Повторная оценка	108
8 Технологический процесс и контроль процесса	108
8.1 Технологические операции	108
8.2 Пределы для времени	109
8.3 Отбор проб и контроль в процессе производства	110
8.4 Смешивание серий промежуточной продукции или АФИ	110
8.5 Контроль контаминации	111
9 Упаковка и идентифицирующая маркировка АФИ и промежуточной продукции	112
9.1 Общие сведения	112
9.2 Упаковочные материалы	112
9.3 Выдача этикеток и контроль	112
9.4 Операции по упаковке и маркировке	113
10 Хранение и дистрибуция	114
10.1 Процедуры складирования	114
10.2 Процедуры дистрибуции	114
11 Лабораторный контроль	115
11.1 Общий контроль	115
11.2 Испытания промежуточной продукции и АФИ	116
11.3 Валидация аналитических методик	117
11.4 Сертификаты анализов	117
11.5 Контроль стабильности АФИ	117
11.6 Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний	118
11.7 Резервные / архивные образцы	119
12 Валидация	119
12.1 Политика валидации	119
12.2 Документация по валидации	120
12.3 Квалификация	120
12.4 Подходы к валидации процесса	121
12.5 Программа валидации процесса	122
12.6 Периодическая проверка валидированных систем	122
12.7 Валидация очистки	122
12.8 Валидация аналитических методов	124
13 Контроль изменений	124
14 Отбраковка и повторное использование материалов	125
14.1 Отбраковка	125
14.2 Повторная обработка	126
14.3 Переработка	126
14.4 Регенерация материалов и растворителей	126
14.5 Возвраты	127
15 Рекламации и отзывы	127
16 Производители по контракту (включая лаборатории)	128

17 Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке	129
17.1 Пояснения в отношении области применения	129
17.2 Прослеживаемость распределенных АФИ и промежуточной продукции	129
17.3 Управление качеством	129
17.4 Переупаковка, перемаркировка и содержание АФИ и промежуточной продукции	130
17.5 Стабильность	130
17.6 Передача информации	130
17.7 Работа с рекламациями и отзывы	131
17.8 Работа по возвратам	131
18 Специальное руководство по АФИ, получаемым культивированием клеток / ферментацией	131
18.1 Общие положения	131
18.2 Содержание банка клеток и ведение протоколов	133
18.3 Культивирование клеток / ферментация	134
18.4 Сбор, выделение и очищение	135
18.5 Стадии удаления / инактивации вирусов	135
19 АФИ для использования при клинических испытаниях	136
19.1 Общие положения	136
19.2 Качество	136
19.3 Оборудование и технические средства	137
19.4 Контроль сырья	137
19.5 Изготовление	137
19.6 Валидация	137
19.7 Изменения	138
19.8 Лабораторный контроль	138
19.9 Документация	138
Приложение 1 Производство стерильных лекарственных средств	139
Принцип	139
Общие требования	139
Классификация чистых помещений и оборудования с чистым воздухом	140
Мониторинг чистых помещений и оборудования с чистым воздухом	141
Изолирующая технология	144
Технология выдувания / дозирования / герметизации	144
Продукция, подвергаемая конечной стерилизации	145
Приготовление в асептических условиях	145
Персонал	146
Помещения	147
Оборудование	149
Санитария	149

Обработка	150
Стерилизация	152
Термическая стерилизация	153
Влажный жар	154
Сухой жар	154
Стерилизация облучением	154
Стерилизация оксидом этилена	155
Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке	156
Окончание процесса производства стерильной продукции	157
Контроль качества	158
Приложение 2 Производство биологических (в том числе иммунобиологических) <sup>N</sup> лекарственных средств	159
Область применения	159
Принцип	159
Персонал	160
Помещения и оборудование	161
Животные: помещения и уход	162
Документация	163
Технологический процесс	163
Исходное сырье	163
Посевная культура и система банка клеток	163
Принципы работы	164
Контроль качества	165
Приложение 3 Производство радиоактивных лекарственных средств (радиофармацевтических препаратов)	166
Принцип	166
Персонал	166
Помещения и оборудование	166
Технологический процесс	167
Контроль качества	167
Дистрибуция и отзывы	167
Приложение 6 Производство медицинских газов	168
1 Принцип	168
2 Персонал	168
3 Помещения и оборудование	168
4 Документация	169
5 Технологический процесс	170
6 Контроль качества	173
7 Хранение и выпуск	174
Приложение 7 Производство лекарственных средств растительного происхождения	175
Принцип	175
Помещения и оборудование	177



Зоны хранения	177
Производственная зона	177
Оборудование	177
Документация	177
Спецификации на исходные материалы	177
Технологические инструкции	179
Контроль качества	179
Отбор проб	179
Приложение 8 Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов	181
Принцип	181
Персонал	181
Исходное сырье	181
Упаковочные материалы	182
Приложение 9 Производство жидкостей, кремов и мазей	183
Принцип	183
Помещения и оборудование	183
Технологический процесс	183
Приложение 10 Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций	185
Принцип	185
Общие требования	185
Помещения и оборудование	185
Технологический процесс и контроль качества	185
Приложение 11 Компьютеризированные системы	187
Принцип	187
Персонал	187
Валидация	187
Система	187
Приложение 12 Применение ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств	190
Введение	190
Ответственность	190
Измерение дозы	191
Валидация процесса	191
Подготовка установки	192
Общие положения	192
Гамма-излучатели	192
Электронно-лучевые излучатели	194
Повторная подготовка	194
Помещения	194
Обработка	195
Гамма-излучатели	195
Электронно-лучевые излучатели	196
Документация	196
Микробиологический контроль	196

Приложение 13 Производство лекарственных средств для исследований	197
Принцип	197
Управление качеством	198
Персонал	198
Помещения и оборудование	198
Документация	199
Спецификации и инструкции	199
Заказ	199
Досье спецификаций на препарат	199
Производственная рецептура и технологические инструкции	200
Инструкции по упаковке	200
Протоколы производства, испытания и упаковки серии	200
Технологический процесс	201
Упаковочные материалы	201
Производственные операции	201
Принципы, применимые к препарату сравнения	201
Операции по кодированию	202
Код рандомизации	202
Упаковка	202
Маркировка	202
Контроль качества	205
Выдача разрешения на выпуск серий	206
Отгрузка/транспортирование	208
Рекламации	209
Отзывы и возвраты	209
Отзывы	209
Возвраты	209
Уничтожение	209
Приложение 14 Производство лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы	213
Принцип	213
Управление качеством	214
Помещения и оборудование	214
Забор крови и плазмы	215
Прослеживание и мероприятия после забора крови	215
Изготовление и контроль качества	217
Хранение образцов	218
Удаление отбракованной крови, плазмы или промежуточной продукции	218
Приложение 15 Квалификация и валидация	219
Квалификация и валидация	219
Принцип	219

Планирование валидации	219
Документация	219
Квалификация	220
Квалификация проекта	220
Квалификация монтажа	220
Квалификация функционирования	220
Квалификация эксплуатационных качеств	221
Квалификация установленных (используемых) технических средств, систем и оборудования	221
Валидация процесса	221
Общие положения	221
Перспективная валидация	222
Сопутствующая валидация	222
Ретроспективная валидация	223
Валидация очистки	223
Контроль изменений	224
Ревалидация	224
Приложение 16 Сертификация Уполномоченным лицом и выпуск серии	225
1 Область применения	225
2 Принцип	225
3 Введение	226
4 Общие положения	226
5 Испытания серий и выпуск препаратов, произведенных в ЕС/ЕЕА	228
6 Испытания серий и выпуск препаратов, импортированных из третьей страны	230
7 Испытания серий и выпуск препаратов, импортированных из третьей страны, с которой ЕС имеет соглашение о взаимном признании	232
8 Обычные обязанности Уполномоченного лица	232
9 Глоссарий	233
Приложение 17 Выпуск по параметрам	235
1 Принцип	235
2 Выпуск по параметрам	235
3 Выпуск по параметрам для стерильной продукции	235
Приложение 19 Контрольные и архивные образцы	238
1 Область применения	238
2 Принцип	238
3 Длительность хранения	239
4 Количество контрольных и архивных образцов	239
5 Условия хранения	240
6 Письменные соглашения	240
7 Контрольные образцы – общие положения	241
8 Архивные образцы – общие положения	241
9 Контрольные и архивные образцы параллельно импортируемых/поставляемых препаратов	242
10 Контрольные и архивные образцы в случае прекращения работы производителя	242

Приложение 20 Управление риском для качества	243
Предисловие и область применения	243
1 Введение	244
2 Общие положения	245
3 Принципы управления риском для качества	245
4 Общий процесс управления риском для качества	245
4.1 Обязанности	246
4.2 Старт процесса управления риском для качества	247
4.3 Общая оценка риска	247
4.4 Контроль риска	248
4.5 Информирование о риске	249
4.6 Обзор риска	249
5 Методология управления риском	250
6 Внедрение управления риском для качества в промышленность и регуляторную деятельность	251
Дополнение I Методы и инструменты управления риском	252
I.1 Основные вспомогательные методы управления риском	252
I.2 Анализ характера последствий отказов	252
I.3 Анализ характера, последствий и критичности отказов	253
I.4 Анализ дерева ошибок	253
I.5 Анализ эксплуатационной безопасности и критические контрольные точки	254
I.6 Анализ эксплуатационной безопасности и работоспособности	254
I.7 Предварительный анализ эксплуатационной безопасности	255
I.8 Ранжирование и фильтрация рисков	255
I.9 Соответствующие статистические методы	256
Дополнение II Потенциальное применение управления риском для качества	256
II.1 Управление риском для качества, как часть интегрированного управления качеством	257
II.2 Управление риском для качества, как часть регуляторной деятельности	258
II.3 Управление риском для качества, как часть разработки	259
II.4 Управление риском для качества относительно технических средств, оборудования и систем снабжения	259
II.5 Управление риском для качества, как часть управления материалами	260
II.6 Управление риском для качества, как часть производства	261
II.7 Управление риском для качества, как часть лабораторного контроля и испытаний стабильности	262
II.8 Управление риском для качества, как часть упаковки и маркировки	262
Приложение Перечень редакционных изменений и дополнений	263
Приложение Библиография	277

**ПРЕДИСЛОВИЕ К ДОКУМЕНТУ**  
**«EU Guidelines to Good Manufacturing Practice**  
**Medicinal Products for Human and Veterinary Use»**

Фармацевтическая промышленность в Европейском Союзе работает в соответствии со стандартами, содержащими строгие требования к обеспечению качества лекарственных средств при их разработке, производстве и контроле. Система выдачи торговых лицензий (*marketing authorization*) предусматривает прохождение всеми лекарственными средствами экспертизы в компетентном уполномоченном органе, чтобы гарантировать их соответствие современным требованиям в отношении безопасности, качества и эффективности. Система лицензирования производства (*manufacturing authorization*) обеспечивает, что вся продукция, разрешенная для продажи на Европейском рынке, изготовлена только теми производителями, которые имеют соответствующую лицензию, чья деятельность регулярно инспектируется компетентными уполномоченными органами. Лицензии на производство являются обязательными для всех фармацевтических производителей в Европейском Содружестве независимо от того, где реализуется продукция – на территории Содружества, или за его пределами.

Комиссия приняла две директивы, устанавливающие принципы и правила надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных средств. Директива 2003/94/ЕС касается лекарственных средств для человека, а Директива 91/412/ЕЕС – лекарственных средств для применения в ветеринарии. Подробные правила (требования), согласовывающиеся с принципами этих директив, изложены в Руководстве по надлежащей производственной практике, которое используют при оценке заявлений на получение лицензий на производство и на основании которого инспектируют производителей лекарственных средств.

Принципы GMP и детальные правила распространяются на все процессы, требующие лицензирования в соответствии со статьей 40 Директивы 2001/83/ЕС и статьей 44 Директивы 2001/82/ЕС, с поправками, внесенными Директивами 2004/27/ЕС и 2004/28/ЕС соответственно. Кроме того, они распространяются на все серийные производства лекарственных средств, в частности на производство в больницах и изготовление лекарственных препаратов для клинических испытаний.

Все государства ЕС и представители промышленности пришли к согласию, чтобы требования надлежащей производственной практики в отношении лекарственных средств для применения в ветеринарии были такими же, как в отношении лекарственных средств для человека. Некоторые более подробные правила GMP, специфические для производства лекарственных средств для ветеринарии и иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарии, изложены в двух приложениях.

Данное Руководство состоит из двух частей основных требований и специальных приложений. Часть I содержит принципы GMP относительно производства лекарственных средств. Часть II охватывает принципы GMP относи-

тельно производства действующих веществ, используемых в качестве исходного сырья.

Главы части I относительно «основных требований» начинаются с принципов, определенных в Директиве 2003/94/ЕС и Директиве 91/412/ЕЕС. В главе I «Управления качеством» изложена фундаментальная концепция обеспечения качества при производстве лекарственных средств. Согласно с ней в каждой из глав в общих чертах сформулирован принцип, ориентированный на обеспечение того аспекта качества, которому посвящена эта глава, и приведен текст правил, изложенных так подробно, чтобы производители могли понять их сущность и придерживаться при реализации этого принципа.

Часть II была недавно создана на основе руководства, разработанного ICH и опубликованного как документ ICH Q7a относительно «активных фармацевтических ингредиентов», который в 2001 году был включен в Руководство по GMP как Приложение 18 для добровольного применения. Согласно с пересмотренной статьей 47 и статьей 51 Директивы 2001/83/ЕС и Директивы 2001/82/ЕС соответственно, с изменениями и дополнениями, Комиссия принимает и публикует детальные правила к принципам GMP относительно действующих веществ, используемых в качестве исходного сырья. Прежнее Приложение 18 было заменено новой частью II Руководства по GMP, которая распространяется на лекарственные средства как для человека, так и для применения в ветеринарии.

В дополнение к основным принципам и правилам надлежащей производственной практики, изложенным в частях I и II, в Руководство включен ряд приложений, которые содержат более подробные правила для специфических отраслей деятельности. К некоторым производственным процессам необходимо одновременно применять несколько приложений (например: приложения относительно производства стерильных лекарственных средств, радиофармацевтических препаратов и/или биологических лекарственных средств).

После приложений приведен словарь некоторых специальных терминов, которые используются в данном Руководстве.

Руководство не касается вопросов безопасности персонала, занятого в производстве. Эти вопросы могут быть очень важными при производстве определенных лекарственных средств, таких, как сильнодействующие, биологические и радиоактивные. Они регулируются другими постановлениями Содружества или национальным законодательством.

Руководство предусматривает, что владелец лицензии на производство систематически включает требования торговой лицензии, касающиеся безопасности, качества и эффективности препаратов, во все мероприятия по производству, контролю и выдаче разрешений на выпуск.

Производство лекарственных средств на протяжении многих лет происходит согласно с правилами надлежащей производственной практики; производство лекарственных средств не регулируется стандартами CEN/ISO. Гармонизированные стандарты CEN/ISO, принятые Европейской организацией по стандартизации, могут быть использованы по усмотрению промышленников

как инструмент для внедрения систем качества в фармацевтическом секторе. В этом третьем издании Руководства стандарты CEN/ISO были учтены, однако терминология этих стандартов не применялась.

Признано, что существуют другие приемлемые методы, отличающиеся от описанных в данном Руководстве, с помощью которых возможно придерживаться принципов обеспечения качества. Руководство не предназначено каким-либо образом ограничивать развитие любых новых концепций или новых технологий, которые прошли валидацию и гарантируют уровень обеспечения качества по крайней мере эквивалентный установленному в данном Руководстве. Данное Руководство будет регулярно пересматриваться.

## ВВЕДЕНИЕ

Данное руководство является принятым с изменениями (версии en) нормативным документом «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии») (далее Руководство по GMP ЕС), который входит в том 4 «Rules Governing Medicinal Products in European Union» («Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе»).

Организациями, ответственными за это руководство, являются Ассоциация Российских фармацевтических производителей и Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Руководство содержит требования, соответствующие действующему законодательству.

В данное руководство были внесены отдельные изменения, обусловленные правовыми требованиями, принятыми гармонизированными нормативными документами и конкретными потребностями фармацевтической промышленности РФ. Редакционные изменения и дополнительная информация были включены непосредственно в пункты, к которым они относятся, обозначены другим шрифтом и буквой<sup>N</sup>.

В целом в руководство внесены следующие редакционные изменения и дополнительная информация:

– дополнительно введены такие структурные элементы руководства, как «Предисловие», «Введение», «Область применения», «Нормативные ссылки», «Термины и определения понятий», «Обозначения и сокращения», а также справочные приложения «Перечень редакционных изменений и дополнений» и «Библиография»; эти структурные элементы не обозначены номерами, чтобы сохранить в данном руководстве нумерацию структурных элементов и правил Руководства по GMP ЕС;

– все термины и определения понятий (кроме терминов, приведенных в приложении 16) даны по алфавиту в разделе «Термины и определения понятий»; сначала по алфавиту приведены термины, содержащиеся в глоссариях к части I и некоторым приложениям к Руководству по GMP ЕС, а также некоторые термины из других документов; при этом при необходимости в примечаниях к отдельным терминам указано приложение, к которому относится этот термин; затем отдельно по алфавиту приведены термины, содержащиеся в глоссарии к части 2 Руководства по GMP ЕС;

– в данном руководстве по всему тексту (кроме предисловия к документу «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» и приложения 16) заменили некоторые слова и выражения, например, «страны-участницы», «ЕС/ЕЕА» («Европейское Сообщество / Европейская экономическая зона») или «ЕС» («Европейский Союз» или «Европейское Сообщество») заменили на «РФ»; «торговая лицензия» – на «регистраци-



онное досье» или «регистрационное удостоверение» в зависимости от контекста и т.п.;

– в данном руководстве наряду со ссылками на европейские документы, документы ICH и стандарты EN/ISO даны ссылки на гармонизированные с ними нормативные документы, принятые в РФ.

Перечень редакционных изменений и дополнений приведен в справочном приложении «Перечень редакционных изменений и дополнений».

Руководство имеет следующие технические отклонения:

– поскольку данное руководство распространяется на производство лекарственных средств для человека, в него не включены приложения 4 и 5 к Руководству по GMP ЕС, которые касаются производства лекарственных средств для применения в ветеринарии. Соответственно этому в разделе «Термины и определения понятий» из определений термина «лекарственное средство; лекарственный препарат» («*medicinal product*») исключено, что лекарственные средства предназначены для животных. Из текста настоящего руководства исключены ссылки на Директиву 2001/82/ЕС и Директиву 2004/28/ЕС (кроме предисловия к документу «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» и приложения 16), а также на соответствующие приложения 4 и 5, касающиеся препаратов для применения в ветеринарии (например, в п. 3.1 приложения 19);

– в данное руководство приложение 16, посвященное сертификации и выпуску серий лекарственных средств Уполномоченными лицами в пределах ЕС/ЕЕА, включено в качестве справочного приложения, которое содержит информационные положения. Это приложение представляет собой перевод на русский язык текста приложения 16 к Руководству по GMP ЕС («*Certification a Qualified Person and Batch Release*»), не адаптированного к законодательной и нормативной базе РФ. Соответствующие ссылки на приложение 16 в тексте настоящего руководства (например, в п. 41 приложения 13) исключены. Отдельные положения приложения 16 могут быть введены в РФ в случае создания определенных условий. До этого времени в соответствующих случаях, руководствуясь этими положениями, можно принимать рациональные решения на основании накопленного в ЕС опыта относительно сертификации серий Уполномоченными лицами.

Данное руководство пригодно для организации производства лекарственных средств в соответствии с принципами и правилами GMP, а также аудита, инспектирования и сертификации производственных участков на соответствие GMP. Порядок и сроки введения в действие правил GMP в качестве обязательных для сертификации в законодательно регулируемой сфере и лицензирования деятельности по производству лекарственных средств будут определены соответствующими нормативно-правовыми актами. К этому времени предприятия-производители должны привести свою производственную деятельность в соответствие с принципами и правилами, приведенными в данном руководстве.

Это руководство будет регулярно пересматриваться в соответствии с изменениями и дополнениями, вносимыми в Руководство по GMP ЕС.

**РУКОВОДСТВО**  
**по надлежащей производственной практике**  
**лекарственных средств для человека**

**GUIDELINE**  
**to Good Manufacturing Practice**  
**Medicinal Products for Human Use**

---

Дата введения 2008-\_\_-\_\_

## **ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

Настоящее руководство устанавливает принципы и правила (требования) надлежащей производственной практики лекарственных средств для человека, включая действующие вещества, используемые в составе лекарственных препаратов.

Настоящее руководство применимо к производству лекарственных средств, изготавливаемых в РФ для продажи на внутреннем рынке и с целью экспорта, а также к лекарственным средствам, импортируемым в РФ.

Часть 1 настоящего руководства распространяется на производство лекарственных средств для человека, включая их полное и неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки. Кроме того, оно распространяется на все серийные производства лекарственных средств, в частности, на производство в больницах и аптеках, а также на производство лекарственных средств для клинических испытаний.

Часть 2 настоящего руководства распространяется на производство действующих веществ (активных фармацевтических ингредиентов), используемых в составе лекарственных препаратов для человека. На производство некоторых действующих веществ может распространяться часть 1 настоящего руководства и соответствующие приложения. Дополнительные пояснения касательно области применения принципов и правил надлежащей производственной практики действующих веществ приведены в п. 1.2 части 2.

Часть 1 настоящего руководства и приложения не распространяются на изготовление, фасовку, переупаковку или перемаркировку, если эти процессы осуществляются исключительно для розничной реализации фармацевтами в аптеках или лицами, имеющими официальное разрешение осуществлять такие процедуры в РФ.

Часть 2 настоящего руководства не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, а также на лекарственные средства в упаковке «ангро» и вспомогательные вещества.

Настоящее руководство не распространяется на вопросы охраны труда и промышленной безопасности, а также экологической безопасности, кото-

рые определяются другими нормативными документами и действующим законодательством РФ.

Настоящее руководство применяют для построения систем обеспечения качества и организации надлежащего производства готовых лекарственных средств и действующих веществ; для проектирования, строительства, реконструкции и технического переоснащения предприятий фармацевтического профиля; для аудита и инспектирования предприятий-производителей готовых лекарственных средств и действующих веществ.

Настоящее руководство рекомендуется применять предприятиям-производителям готовых лекарственных средств и действующих веществ в РФ, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, соответствующим предприятиям-производителям, продукция которых импортируется в РФ, а также их аудиторам и инспекторам.

Настоящее руководство пригодно для организации производства лекарственных средств в соответствии с принципами и правилами GMP, а также для использования в целях аудита, инспектирования и сертификации производственных участков на соответствие GMP.

## **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящем руководстве приведены ссылки на следующие стандарты:  
ГОСТ Р ИСО 14644-1-2000 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха (ISO 14644-1:99, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14971-2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (ISO 14971:2000, IDT)

Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики: В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибиляев и др. – М., 2007. – 48 с.

ISO 7870:1993 Control Charts

ISO 7966:1993 Acceptance Control Charts

ISO 8258:1993 Shewhart Control Charts

ISO 7871:1997 Cumulative Sum Charts

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety Aspects – Guideline for their inclusion in standards

ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness

ISO 14644-2:2000 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continue compliance with ISO 14644-1

- ISO 14971:2000 Application of Risk Management to Medical Devices
- ISO/IEC Guide 73:2002 Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use in Standards
- ISO 10286:2007 Gas Cylinder – Terminology
- IEC 61025 Fault Tree Analysis (FTA)
- IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)
- IEC 61882 Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
- Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC
- Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes
- Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- III/5272/94 Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation – control of starting materials for the production of blood derivatives
- Council of Europe Recommendation of 29 June 1998 On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC)
- Council of Europe Press. – Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

European Pharmacopoeia. 6<sup>th</sup> Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. – 3308 p.

Human Plasma for Fractionation. – European Pharmacopoeia 6.0. – P. 2073-2075.

CPMP/ICH/381/95 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances.

CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products (3AQ4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology (3AB1a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Production and quality control of monoclonal antibodies (3AB4a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95, 3AB8a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. Plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev. 3, 3AB12a)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

ICH Q2A Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology

ICH Q2B Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology

ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin

ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8 Pharmaceutical development

ICH Q9 Quality Risk Management

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 1: Recommendations. – Second edition. – WHO, 1993. – X + 188 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Biological Standardization. Forty-third Report. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series № 840)

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. – Second edition. – WHO, 1996. – XVI + 973 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Volume 3: Surveillance and Control of Community Water Supplies. – Second edition. – WHO, 1997. – XII + 238 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 1: Recommendations. – WHO, 1998. – VIII + 36 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum to Volume 2: Health Criteria and Other Supporting Information. – Second edition. – WHO, 1998. – VIII + 283 p.

Guidelines for Drinking-water Quality. Addendum: Microbiological Agents in Drinking-water. – WHO, 2001. – 141 p.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series № 908). – Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. – P. 99-112

Справочные источники информации приведены в приложении «Библиография».

## **ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ**

Приведенные в данном разделе определения применяют к терминам, которые используются в настоящем руководстве. Определения этих терминов могут отличаться в других документах, либо термины могут иметь иные значения. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованным в этом разделе терминам, приведены на основании [33,34,36,38,40,41,42].

1. Ниже приведены термины, использованные в части 1 и приложениях настоящего руководства, некоторые термины из других документов, а также соответствующие им определения понятий:

**Автоцистерна** (*tanker*)

Контейнер, установленный на транспортном средстве для транспортирования сжиженного или криогенного газа.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Анализ риска** (*risk analysis*)

Метод оценки и характеристики критических параметров функционирования оборудования или процесса.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Анализ риска** (*risk analysis*)

Оценка риска в связи с установленной опасностью.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Баланс** (*reconciliation*)

Соотношение между количеством продукции или материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, обязательно принимаемая во внимание обычное отклонение.

**Баллон** (*cylinder*)

Контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением.

Транспортабельный контейнер под давлением вместимостью не более 150 л (по воде). В данном документе применение термина «баллон» в соответствующем контексте может означать группу баллонов (или связку баллонов).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Банк клеток** (*cell bank*)

- **Система банка клеток** (*cell bank system*)

Это система, посредством которой производят последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, происходящих из одного и того же главного банка клеток (характеризуется идентичностью клеточной линии и полным отсутствием контаминации). Для приготовления рабочего банка клеток используется некоторое число контейнеров из главного банка клеток. Систему банка клеток валидируют в отношении количества пассажей или числа удвоений популяции после сверхдостигаемого количества пассажей во время обычного технологического процесса.

- **Главный банк клеток** (*master cell bank*)

Полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая вместе таким образом, чтобы обеспечить единообразие, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Обычно главный банк клеток хранят при температуре минус 70 °C или ниже.

- **Рабочий банк клеток** (*working cell bank*)

Культура клеток, происходящая из главного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур, используемых в технологическом процессе. Обычно рабочий банк клеток хранится при температуре минус 70 °C или ниже.

**Биологические агенты** (*biological agents*)

Микроорганизмы, включая полученные способами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как патогенные, так и непатогенные.

**Биореактор** (*bioreactor*)

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 регулируемыми и контролирующими приборами, а также приспособлениями для соединения, добавления и удаления веществ.

**Валидация** (*validation*)

Действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также термин «квалификация»).

**Валидация очистки** (*cleaning validation*)

Документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Валидация процесса** (*process validation*)

Документированное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами и приводит к получению лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества.

- **Перспективная валидация** (*prospective validation*)

Валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

- **Сопутствующая валидация** (*concurrent validation*)

Валидация, проводимая в ходе серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

- **Ретроспективная валидация** (*retrospective validation*)

Валидация процесса в случае препарата, который уже размещен на рынке, на основании собранных данных о производстве, испытаниях и контроле серий.

- **Ревалидация; повторная валидация** (*re-validation*)

Повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения процесса/оборудования, внесенные в соответствии с процедурами контроля изменений, не оказали неблагоприятного влияния на характеристики процесса и качество препарата.

**Примечание.** Термины и определения относятся к приложению 15.

**Вентиль** (*valve*)

Устройство для открывания и закрывания контейнеров.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Вентиль удерживания минимального давления** (*minimum pressure retention valve*)

Вентиль, оборудованный системой, препятствующей обратному пото-



ку, который поддерживает определенное давление (около 3-5 бар выше атмосферного) для предотвращения контаминации в ходе использования.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Возврат** (*return*)

Отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства независимо от того, имеется или отсутствует у него дефект качества.

**Воздушный шлюз** (*airlock*)

Ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения как людей, так и вещей.

**Вред** (*harm*)

Ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утери качества продукции или пригодности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Вторичная упаковка** (*outer packaging*)

Упаковка, в которую помещен препарат в первичной упаковке.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Выпуск по параметрам** (*parametric release*)

Система выпуска, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям GMP, относящимся к выпуску по параметрам.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 17.

**Газ** (*gas*)

Вещество или смесь веществ, которые полностью газообразны при давлении 1,013 бар (101,325 кПа) и температуре 15 °C или имеют давление паров свыше 3 бар (300 кПа) при температуре 50 °C (ISO 10286).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Готовая продукция; готовый препарат** (*finished product*)

Лекарственный препарат, который прошел все стадии изготовления, включая укладку в окончательную упаковку.

**Группа баллонов** (*cylinder bundle*)

Комплект баллонов, скрепленных друг с другом рамой и соединенных трубопроводом, транспортируемый и используемый в качестве единого целого.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Досье спецификаций на препарат** (*product specification file*)

Справочное досье, содержащее всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного средства.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Жизненный цикл препарата** (*product lifecycle*)

Все фазы жизни препарата от начальной разработки, пребывания на

рынке и до прекращения существования препарата.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Заказ** (*order*)

Распоряжение относительно изготовления, упаковки и/или отгрузки определенного количества единиц лекарственного(ых) средства (средств) для исследований.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Зона** (*area*)

Часть помещения, специально предназначенная для производства медицинских газов.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Идентификация риска** (*risk identification*)

Систематическое использование информации по вопросу риска или описанию проблемы для определения потенциальных источников вреда (опасности).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Изолированная зона** (*contained area*)

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны.

**Изоляция** (*containment*)

Действия по заключению биологического агента или другой сущности в пределах определенного пространства.

- **Первичная изоляция** (*primary containment*)

Система изоляции, которая предотвращает проникновение биологического агента в близлежащую рабочую окружающую среду. Это достигается использованием закрытых контейнеров или боксов для безопасного ведения биологических работ наряду с методиками по безопасному ведению процесса.

- **Вторичная изоляция** (*secondary containment*)

Система изоляции, предотвращающая проникновение биологического агента во внешнюю окружающую среду или в другие рабочие зоны. Это достигается использованием комнат, специально оборудованных средствами обработки воздуха, наличием воздушных шлюзов и/или стерилизаторов для передачи материалов наружу наряду с методиками по безопасному ведению процесса. Во многих случаях это может повышать эффективность первичной изоляции.

**Информирование о риске** (*risk communication*)

Распределение информации о риске и управлению риском между лицом, ответственным за принятие решения, и другими участниками.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Инфицированный** (*infected*)

Зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции.

**Испытание гидростатическим давлением** (*hydrostatic pressure test*)

Испытание, проводимое по соображениям безопасности в соответствии с

национальными или международными требованиями для того, чтобы удостовериться, что баллоны или резервуары могут удерживать высокое давление.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Исследователь** (*investigator*)

Лицо, ответственное за проведение клинического испытания в медицинском учреждении. Если испытание проводит коллектив сотрудников медицинского учреждения, исследователем (ответственным исследователем) является руководитель коллектива.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Исходное сырье** (*starting material*)

Любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

**Калибровка** (*calibration*)

Ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонных образцов.

**Карантин** (*quarantine*)

Статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о выдаче разрешения на их выпуск или отказе в нем.

**Качество** (*quality*)

Степень, до которой характеристики, свойственные продукции, системе или процессу, соответствуют требованиям (см. документ ICH Q6A касательно определения термина «качество» специально для действующих веществ и лекарственных средств)<sup>1</sup>.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Квалификация** (*qualification*)

Действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация».

• **Квалификация проекта (DQ)** (*design qualification – DQ*)

Документированное подтверждение пригодности предлагаемого проекта технических средств, систем и оборудования для их предполагаемого использования.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

• **Квалификация монтажа (IQ)** (*installation qualification – IQ*)

Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, соответствуют утвержденному проекту и рекомендациям производителя.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

<sup>1</sup> В документе ICH Q6A приведено следующее определение: «**Качество** (*quality*) – соответствие действующего вещества или лекарственного препарата его назначению. Это понятие включает такие показатели, как подлинность, сила действия и чистота».

- **Квалификация функционирования (OQ)** (*operational qualification – OQ*)

Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом на всем протяжении заданных рабочих диапазонов.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

- **Квалификация эксплуатационных качеств (PQ)** (*performance qualification – PQ*)

Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование при совместном использовании могут функционировать эффективно и с воспроизводимыми результатами на основе утвержденного метода ведения процесса и спецификации на продукцию.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Клеточная культура** (*cell culture*)

Клетки, выделенные из многоклеточных организмов и растущие *in vitro*.

**Клиническое испытание** (*clinical trial*)

Какое-либо исследование на людях – субъектах испытания, предназначенное для выявления или проверки фармакологических и/или фармакодинамических свойств исследуемого(ых) препарата(ов), его (их) влияния на клинические проявления заболевания и/или для выявления побочных реакций, и/или для изучения его (их) абсорбции, распределения, метаболизма и выведения, и проводимое с целью подтверждения его (их) безопасности и/или эффективности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Код рандомизации** (*randomization code*)

Перечень, в котором указано лечение, назначенное каждому субъекту процесса рандомизации.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Компоненты крови** (*blood components*)

Компоненты крови для терапии (эритроциты, лейкоциты, плазма, тромбоциты), которые могут быть получены с помощью центрифугирования, фильтрации и замораживания с использованием традиционной методологии банков крови.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 14.

**Компьютеризированная система** (*computerized system*)

Система, включающая ввод данных, электронную обработку и выдачу информации, используемая либо для протоколирования, либо для автоматического управления.

**Контейнер** (*container*)

Криогенный сосуд, резервуар, автоцистерна, баллон, группа баллонов или любая другая упаковка, непосредственно контактирующая с медицинским газом.

**Примечание.** Термин «контейнер» в этом значении используется только в приложении 6.

**Контролируемая зона** (*controlled area*)

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы контролировать внесение возможного загрязнения (может использоваться система подачи воздуха, приблизительно соответствующая классу D) и последствия случайного распространения живых организмов. Уровень осуществляемого контроля должен зависеть от природы организма используемого в процессе. Как минимум, зона должна эксплуатироваться при отрицательном давлении по отношению к близлежащей внешней окружающей среде и позволять эффективно устранять незначительные количества находящихся в воздухе источников контаминации.

**Контроль в процессе производства; производственный контроль** (*in-process control*)

Проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды или оборудования также может рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

**Контроль изменений** (*change control*)

Официальная система, согласно которой квалифицированные представители соответствующих профессий изучают предлагаемые или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на статус валидации технических средств, систем, оборудования или процессов. Цель такого контроля – определить необходимость мероприятия, которое бы гарантировало и документально удостоверяло, что система поддерживается в статусе валидированной системы.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Контроль качества** (*quality control*)

См. раздел 1 части 1.

**Контроль риска** (*risk control*)

Действия по осуществлению решений по управлению риском (ISO Guide 73).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Криогенный газ** (*cryogenic gas*)

Газ, переходящий в жидкое состояние при давлении 1,013 бар и температуре ниже  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Криогенный сосуд** (*cryogenic vessel*)

1. Контейнер, предназначенный для хранения сжиженного газа при очень низкой температуре.

2. Стационарный или передвижной контейнер с теплоизоляцией, предназначенный для хранения сжиженных или криогенных газов. Газ извлекается в газообразной или жидкой форме.

**Примечание.** Определение 2 дополнительно приведено в приложении 6.

**Кровь** (*blood*)

Цельная кровь, отобранная у одного донора и предназначенная либо для переливания крови, либо для дальнейшего производства.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 14.

**Лекарственное растение** (*medicinal plant*)

Целое растение (или его часть), используемое в медицинских целях.

**Лекарственное средство; лекарственный препарат** (*medicinal product*)

Любое вещество или комбинация веществ, предназначенные для лечения или профилактики заболеваний у человека.

Любое вещество или комбинация веществ, которые могут быть назначены для установления диагноза или для восстановления, коррекции или изменения физиологических функций у человека, также рассматриваются как лекарственное средство.

**Лекарственное средство для исследований** (*investigational medicinal product*)

Лекарственное вещество в лекарственной форме или плацебо, являющиеся предметом изучения или используемые для контроля в рамках клинического испытания, в том числе зарегистрированное лекарственное средство, если способ его применения или изготовления (лекарственная форма или фасовка) отличаются от утвержденного, в случае его применения по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Лекарственное средство растительного происхождения** (*herbal medicinal product*, [33,41,42])

1. Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов вещества исключительно растительного происхождения либо препараты, изготовленные из растений [33].

2. Любое лекарственное средство, содержащее в качестве действующих веществ исключительно одну или несколько растительных субстанций или один или несколько растительных препаратов, или одну или несколько таких растительных субстанций в комбинации с одним или несколькими такими растительными препаратами [41,42].

**Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы** (*medicinal product derived from human blood or plasma*)

Лекарственные препараты на основе компонентов крови, изготовленные промышленным способом на государственных или частных предприятиях; такие препараты включают, в частности, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины человеческого происхождения<sup>1</sup>.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 14.

**Лицо(а), ответственное(ые) за принятие решения** (*decision maker(s)*)

Лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления риском для качества.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Максимальная теоретическая остаточная примесь** (*maximum theoretical residual impurity*)

Газообразная примесь, появляющаяся в результате возможного загряз-

<sup>1</sup> Определение этого термина приведено в Директиве 2001/83/ЕС.

нения в прошлом и остающаяся после предварительной обработки баллонов перед фасовкой в них газа. Расчет содержания максимальной теоретической остаточной примеси проводится только для сжатых газов и предполагает, что такие газы имеют свойства идеального газа.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Маркеры** (*markers*, [36,41,42])

1. Компоненты лекарственного растительного сырья, химический состав которых определен, и которые используют в целях контроля. Маркеры обычно применяют, если не найдены или четко не определены компоненты с известной терапевтической активностью; они могут быть использованы для вычисления количества растительного сырья или препарата на его основе в готовом лекарственном средстве. При испытании исходного сырья маркеры в растительном сырье или препарате на его основе следует определять количественно [36].

2. Это компоненты или группы компонентов растительной субстанции, растительного препарата или лекарственного средства растительного происхождения с установленной химической структурой, которые представляют интерес в целях контроля, независимо от того, обладают ли они терапевтической или фармакологической активностью. Маркеры служат для расчета количества растительной(ых) субстанции(ий) или растительного(ых) препарата(ов) в лекарственном средстве растительного происхождения в том случае, когда маркеры количественно определяют в растительной субстанции или растительном препарате.

Существуют две категории маркеров:

– активные маркеры – это компоненты или группы компонентов, которые, как правило, вносят вклад в терапевтическое действие;

– аналитические маркеры – это компоненты или группы компонентов, которые используют в аналитических целях [41,42].

**Примечание.** Термин и определения относятся к приложению 7.

**Материалы** (*materials*)

Общее понятие, распространяющееся, главным образом, на исходное сырье (*starting materials*) и упаковочные материалы (*packaging materials*), а также на некоторые другие материалы: реактивы, растворители, вспомогательные материалы (например, фильтры) и т.д.<sup>N</sup>

**Примечание.** Термин и определение относятся к части 1 и приложениям.

**Медицинский газ** (*medicinal gas*)

Любой газ (или смесь газов), предназначенный для введения больным с терапевтической, диагностической или профилактической целью, оказывающий фармакологическое действие и классифицируемый как лекарственное средство.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Методики; стандартные рабочие методики (СРМ или SOP)<sup>N</sup>**  
(*procedures; standard operational procedures – SOP<sup>N</sup>*)

Описание обязательных для выполнения операций и мер предосторож-

ности, а также всех необходимых мероприятий, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства.

**Моделирующий препарат** (*simulated product*)

Материал, который по физическим и, если это практически выполнимо, химическим свойствам (например, вязкость, размер частиц, pH и т.д.) сходен с валидируемым препаратом. Во многих случаях этим характеристикам может соответствовать серия препарата плацебо.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Наихудший случай** (*worst case*)

Условие или ряд условий, в числе которых верхний и нижний пределы рабочих параметров процесса, а также обстоятельства в рамках стандартных рабочих методик, которые обуславливают наибольшую вероятность сбоя в процессе или дефекта продукции по сравнению с оптимальными условиями. Такие условия необязательно приводят к сбою в процессе или к дефекту продукции.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 15.

**Нерасфасованная продукция** (*bulk product*)

Любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

**Нерасфасованный газ** (*bulk gas*)

Любой газ, предназначенный для медицинского применения, прошедший все стадии обработки за исключением стадии окончательной фасовки.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Номер серии** (*batch number or lot number*)

Характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию.

**Обратный клапан** (*non-return valve*)

Клапан, который обеспечивает поток только в одном направлении.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Обзор риска** (*risk review*)

Обзор или мониторинг результатов процесса управления риском с учетом (при необходимости) новых знаний и опыта относительно риска.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Общая оценка риска** (*risk assessment*)

Систематический процесс формирования информации для обеспечения принятия решения в отношении риска в рамках процесса управления риском. Он состоит из идентификации опасности, а также анализа и оценки рисков, связанных с влиянием этой опасности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Опасность** (*hazard*)

Потенциальный источник вреда (ISO/IEC Guide 51).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Отгрузка / транспортирование** (*shipping*)

Действия по упаковке для отгрузки и по отправке лекарственных средств для клинических испытаний в соответствии с предписанием.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.



**Откачивать** (*evacuate*)

Удалять оставшийся газ из контейнера, создавая в нем вакуум.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Оценка риска** (*risk evaluation*)

Сравнение предполагаемого риска с данными критериями риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Первичная упаковка** (*immediate packaging*)

Контейнер либо другая форма упаковочного материала, непосредственно контактирующая с лекарственным препаратом или исследуемым лекарственным средством.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Перекрестная контаминация** (*cross contamination*)

Загрязнение сырья или продукции другим сырьем или другой продукцией.

**Переработка** (*reprocessing*)

Переработка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло стать приемлемым, посредством одной или нескольких дополнительных операций.

**Посевная культура** (*seed lot*)

- **Система посевной культуры** (*seed lot system*)

Это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей. Для обычного производства рабочую посевную культуру готовят из главной посевной культуры. Для того чтобы быть удовлетворительной в отношении безопасности и эффективности, готовая продукция, полученная из рабочей посевной культуры, не должна подвергаться большему количеству пассажей из главной посевной культуры, чем вакцина, прошедшая клиническое изучение. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры протоколируют.

- **Главная посевная культура** (*master seed lot*)

Культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости за одну операцию таким образом, чтобы обеспечить единообразие, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. Жидкая главная посевная культура обычно хранится при температуре минус 70 °С или ниже. Лиофилизированную главную посевную культуру хранят при известной температуре, обеспечивающей стабильность.

- **Рабочая посевная культура** (*working seed lot*)

Культура микроорганизмов, происходящая 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.

**Предел, требующий принятия мер** (*action limit*, [34])

Установленные критерии, при превышении которых необходимо не-

медленное принятие дополнительных мер и корректирующих действий.

**Предупреждающий предел** (*alert limit*, [34])

Установленные критерии, заранее предупреждающие о возможном отклонении от нормальных условий, которые не обязательно являются основанием для решительного корректирующего действия, но требуют дополнительного расследования.

**Препарат сравнения** (*comparator product*)

Исследуемый препарат или зарегистрированное лекарственное средство (то есть, активный контроль), или плацебо, используемые для сравнения в рамках клинического испытания.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Принятие риска** (*risk acceptance*)

Решение принять риск (ISO Guide 73).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Производитель** (*manufacturer*)

Владелец лицензии на производство лекарственных средств, включая владельцев лицензий на неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки.

**Производитель/импортер исследуемого лекарственного средства** (*manufacturer/importer of investigational medicinal product*)

Любой владелец лицензии на производство/импорт согласно действующему законодательству<sup>1</sup>.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Производство** (*manufacture*)

Все операции по закупке материалов и продукции, изготовлению (production), контролю качества, выдаче разрешения на выпуск, хранению, распространению (дистрибуции) лекарственных средств и по соответствующему контролю.

**Промежуточная продукция** (*intermediate product*)

Частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие производственные этапы прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

**Пространство проектных параметров** (*design space*, [38])

Многофакторная комбинация и взаимодействие входящих переменных (например, характеристик вещества), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества. Работа в рамках пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за пространство проектных параметров рассматривается как изменение и, как правило, является началом регуляторного процесса пострегистрационного утверждения изменений. Пространство проектных параметров предлагает заявитель; оно является объектом оценки и утверждения со стороны регуляторных органов.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

---

<sup>1</sup> В приложении 13 к Руководству по GMP ЕС термин «производитель/импортер лекарственного средства для исследований» имеет следующее значение: «Любой владелец лицензии на производство/импорт, указанный в статье 13.1 Директивы 2001/20/ЕС».

**Протокол** (*record*)

См. раздел 4 части 1.

**Процессно-аналитическая технология** (*process analytical technology – PAT*, [38])

Система планирования, анализа и контроля производства посредством периодических измерений (то есть, во время обработки) критических показателей качества и функциональных характеристик сырья, обрабатываемых материалов и процессов с целью обеспечения качества готового препарата.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Прочистка** (*purge*)

Процедура для опорожнения и очищения баллона посредством сброса давления и откачки или посредством сброса давления, частичного нагнетания под давлением газа, которым будут заполнять баллон, и последующего сброса давления.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Радиоактивное лекарственное средство; радиофармацевтический препарат** (*radiopharmaceutical*)

Любое лекарственное средство, которое в готовом для применения виде содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), введенных в него в медицинских целях.

**Рандомизация** (*randomization*)

Процесс распределения субъектов испытания по основным и контрольным группам случайно с целью сведения к минимуму предубежденности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Растительные препараты** (*herbal preparations*, [40,41,42])

Препараты, полученные путем такой обработки растительных субстанций (растительного сырья), как экстрагирование, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация. К ним относятся измельченные растительные субстанции или растительные субстанции в виде порошка, настойки, экстракты, эфирные масла, выжатые соки и обработанные эксудаты.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 7. Термин «herbal preparation» считается эквивалентным термину Европейской Фармакопеи «herbal drug preparation».

**Растительные субстанции; растительное сырье** (*herbal substances*, [40,41,42])

Все в основном целые, фрагментированные или резаные растения, части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанном состоянии, как правило, высушенном виде, но иногда свежие. Определенные эксудаты, которые не были подвергнуты специальной обработке, также рассматривают как растительные субстанции. Растительные субстанции точно определены указанием используемой части растения и его ботанического названия в соответствии с бинарной системой (род, вид, разновидность и автор).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 7. Термин «herbal substance» считается эквивалентным термину Европейской Фармакопеи «herbal drug».

**Регенерация** или **восстановление** (*recovery*)

Введение всех или части предыдущих серий требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

**Резервуар** (*tank*)

Стационарный контейнер для хранения сжиженного газа или криогенного газа.

**Примечание.** Термин «резервуар» в этом значении используется только в приложении 6.

**Риск** (*risk*)

Комбинация вероятности вреда и тяжести этого вреда (ISO/IEC Guide 51).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Сброс давления** (*blowing down*)

Снижение давления до атмосферного.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Серия** (*batch or lot*)

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.

**Примечание.** Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. В случае непрерывного производства серии соответствует определенная часть произведенной продукции, характеризующаяся однородностью.

Применимо также следующее определение серии в отношении контроля готовой продукции: «При контроле готовой продукции считается, что к серии готового лекарственного средства относятся все единицы данной лекарственной формы, которые произведены из одного исходного количества материала и прошли одну и ту же серию производственных операций или операцию по стерилизации, или при непрерывном технологическом процессе все единицы, произведенные в данный период времени<sup>1</sup>».

**Сжатый газ** (*compressed gas*)

Газ, который при фасовке под давлением является полностью газообразным при температуре  $-50\text{ °C}$  (ISO 10286).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Сжиженный газ** (*liquified gas*)

Газ, который при фасовке под давлением является частично жидким (газ над жидкостью) при температуре  $-50\text{ °C}$ .

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Сжижаемые газы** (*liquifiable gases*)

Газы, которые при обычных температуре и давлении наполнения остаются в баллоне в виде жидкости.

<sup>1</sup> Это определение приведено в приложении 1 к Директиве 2001/83/ЕС с поправками, внесенными Директивой 2003/63/ЕС.

**Система** (*system*)

Регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

**Система** (*system*)

Комплекс оборудования, имеющего общее назначение.

**Примечание.** Это определение термина «система» относится к приложению 15.

**Система гарантирования стерильности** (*sterility assurance system*)

Общая совокупность мероприятий, предпринимаемых для обеспечения стерильности продукции. Для лекарственных средств, подвергаемых конечной стерилизации, такими мероприятиями являются:

- a) соответствующая разработка лекарственного средства,
- b) знание микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных материалов (например, газов и смазок), а также, по возможности, их контроль,
- c) контроль контаминации в процессе производства, чтобы предупредить проникновение микроорганизмов в препарат и их размножение. Это обычно достигается посредством очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ в чистых комнатах, контроля за ограничением времени ведения процесса и в соответствующих случаях стадий фильтрации,
- d) предупреждение путаницы между потоками стерильной и нестерильной продукции,
- e) сохранение целостности лекарственного средства,
- f) процесс стерилизации,
- g) система качества в целом, включающая систему обеспечения стерильности, например, контроль изменений, обучение, письменные методики, контроль при выпуске, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ несоответствий, предупреждение ошибок, допускаемых человеком, валидация, калибровка и т.д.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 17.

**Система качества** (*quality system*)

Совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Слепое испытание** (*blinding*)

Процедура клинических испытаний, при которой стороны (одна или несколько) не информированы о лечебном назначении(ях). При простом слепом испытании не информированы субъекты испытаний; при двойном слепом испытании не информированы о лечебных назначениях субъекты, исследователи и наблюдатель, а в некоторых случаях и лица, анализирующие данные клинических испытаний. В отношении лекарственного средства для исследований слепое испытание означает намеренное сокрытие сущности препарата в соответствии с инструкциями спонсора. Раскодирование означает раскрытие сущности закодированных препаратов.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Снижение риска** (*risk reduction*)

Меры, принятые для уменьшения возможности случаев вреда и серьезности этого вреда.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Спецификация** (*specification*)

См. раздел 4 части 1.

**Спонсор** (*sponsor*)

Физическое лицо, компания, учреждение или организация, несущие ответственность за начало клинического испытания, его организацию, контроль и/или финансирование.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 13.

**Способность к выявлению** (*detectability*)

Возможность выявить или установить наличие, присутствие или факт опасности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Степень гарантирования стерильности; степень надежности стерилизации** (*sterility assurance level – SAL, [34]*)

Вероятность того, что серия препарата является стерильной. (SAL выражается как  $10^{-n}$ ).

**Стерильность** (*sterility*)

Стерильность – это отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в Европейской Фармакопее или в другой соответствующей фармакопее, либо в общих статьях и монографиях Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>.

**Тенденция** (*trend*)

Статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых).

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Технологический процесс; изготовление** (*production*)

Все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

**Требования** (*requirements*)

Определенные или подразумеваемые потребности или ожидания пациентов или защитников их интересов (например, медицинских работников, работников регуляторных и законодательных органов). В данном документе «требования» означают не только установленные законом, законодательные или регуляторные требования, но также потребности и ожидания.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Трубопровод** (*manifold*)

1. Оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного наполнения одного или более газовых контейнеров от одного источника.

2. Оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного опорожнения одного или более контейнеров для газа и фасовки в них газа.

**Примечание.** Определение 2 дополнительно приведено в приложении 6.

**Тяжесть** (*severity*)

Мера возможных последствий опасности.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Упаковка** (*packaging*)

Все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

**Примечание.** Дозирование стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается.

**Упаковочный материал** (*packaging material*)

Любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, кроме любой транспортной тары для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным в зависимости от того, предназначены они для непосредственного контакта с лекарственным препаратом или нет.

**Управление риском** (*risk management*)

Систематическое осуществление политики управления качеством, применение методик и правил с целью общей оценки, контроля, обзора риска и соответствующего информирования.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Управление риском для качества** (*quality risk management*)

Систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении жизненного цикла препарата.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Установка для разделения воздуха** (*air separation plant*)

Установка для разделения атмосферного воздуха на газы (кислород, азот и аргон) с помощью процессов очищения, компрессии, охлаждения, сжижения и дистилляции.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 6.

**Участник** (*stakeholder*)

Какое-либо лицо, группа или учреждение, которые могут влиять на риск, на которых может влиять риск, или которые считают себя под влиянием риска. Лица, ответственные за принятие решения, также могут быть участниками. В данном документе первостепенными участниками являются пациент, медицинский работник, регуляторный уполномоченный орган и промышленность.

**Примечание.** Термин и определение относятся к приложению 20.

**Фасовка питательных сред** (*media fill*, [28])

Метод оценки процесса, проводимого в асептических условиях, с использованием питательной среды для роста микроорганизмов. (Фасовка питательных сред является синонимом понятий: фасовка моделирующего препарата (*simulated products fills*), испытания с бульоном (*broth trials*), фасовка

бульона (*broth fills*) и т.д.).

**Чистая зона** (*clean area*)

Зона, в которой контролируется окружающая среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

**Примечание.** Различные классы для контроля окружающей среды установлены в приложении 1 «Производство стерильных лекарственных средств».

**Чистая/изолированная зона** (*clean/contained area*)

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что одновременно может быть использована как чистая зона и изолированная зона.

**Экзотический организм** (*exotic organism*)

Биологический агент в том случае, если вызываемое им заболевание не существует в данной стране или географической зоне, либо это заболевание является объектом профилактических мер или программы ликвидации, осуществляемой в данной стране или географической зоне.

2. Ниже приведены термины, использованные в части 2 настоящего руководства, и соответствующие определения:

**Активный фармацевтический ингредиент (АФИ); лекарственное вещество; действующее вещество<sup>N</sup>** (*active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance<sup>N</sup>*)

Любое вещество (или смесь веществ), которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при использовании в производстве лекарственного средства становится его активным ингредиентом. Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием; их применяют для лечения, диагностики или профилактики заболевания, для изменения состояния, структур или физиологических функций организма, для ухода, обработки и облегчения симптомов.

**Валидация** (*validation*)

Документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будут постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости.

**Вспомогательные вещества и материалы** (*process aids*)

Вещества и материалы, за исключением растворителей, которые являются вспомогательными при производстве промежуточной продукции или АФИ и сами по себе не участвуют в химической или биологической реакции (например, фильтрующие материалы, активированный уголь и т.п.).

**Выход ожидаемый** (*yield, expected*)

Количество вещества или процент от теоретического выхода, ожидаемые на любой соответствующей стадии технологического процесса, основанные на данных, полученных ранее в лаборатории, при опытном или промышленном производстве.



**Выход теоретический** (*yield, theoretical*)

Количество, которое определено на основании количества используемого вещества и могло бы быть произведено на любой соответствующей стадии технологического процесса при условии отсутствия каких-либо потерь или отклонений в условиях реального технологического процесса.

**Дата истечения срока годности** (*expiry date / expiration date*)

Дата, указанная на упаковке/этикетках АФИ и обозначающая период времени, в течение которого при хранении в определенных условиях характеристики АФИ должны оставаться в пределах, установленных в спецификациях, и по истечении которого АФИ нельзя использовать.

**Дата повторного испытания** (*retest date*)

Дата проведения повторного исследования материала для того, чтобы убедиться в том, что он все еще пригоден для использования.

**Действующее вещество<sup>N</sup>** (*active substance<sup>N</sup>*)

См. определение термина «активный фармацевтический ингредиент».

**Исходное сырье для производства АФИ** (*API starting material*)

Сырье, промежуточная продукция или АФИ, которые используются для производства АФИ и входят в структуру АФИ в качестве важного структурного фрагмента. Исходное сырье может быть товаром – веществом, закупленным у одного или нескольких поставщиков по контракту или торговому соглашению, или может производиться самим предприятием. Исходное сырье, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру.

**Калибровка** (*calibration*)

Демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца или сопоставимого со стандартом образца во всем соответствующем диапазоне измерений.

**Карантин** (*quarantine*)

Статус веществ и материалов, изолированных физическими или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении (отбраковке).

**Квалификация** (*qualification*)

Действия, удостоверяющие и документирующие тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Квалификация является частью валидации, но отдельные этапы квалификации сами по себе не являются элементами валидации процесса.

**Компьютеризированная система** (*computerized system*)

Процесс или операция, объединенные в одно целое с компьютерной системой.

**Компьютерная система** (*computer system*)

Группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спланированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций.

**Контаминация; загрязнение<sup>N</sup> (*contamination*)**

Нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в (на) исходное сырье, промежуточную продукцию или АФИ во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения и транспортирования.

**Контроль в процессе производства; контроль процесса (*in-process control; process control*)**

Проверки, осуществляемые в ходе технологического процесса с целью надзора (мониторинга) и при необходимости регулирования процесса и/или для подтверждения того, что промежуточная продукция или АФИ соответствуют спецификациям.

**Контроль качества (QC) (*quality control – QC*)**

Проверка или испытание на соответствие спецификациям.

**Контроль процесса (*process control*)**

См. определение термина «контроль в процессе производства».

**Критерии приемлемости (*acceptance criteria*)**

Числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний.

**Критический (*critical*)**

Производственная стадия, условия технологического процесса, требование испытаний или любой другой существенный параметр или предмет, которые следует поддерживать в рамках предварительно установленных критериев для обеспечения соответствия АФИ своей спецификации.

**Лекарственное вещество (*drug substance*)**

См. определение термина «активный фармацевтический ингредиент».

**Материал (*material*)**

Общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные вещества и материалы, промежуточную продукцию, АФИ и материалы для упаковки и маркировки.

**Маточная жидкость (*mother liquor*)**

Остаточная жидкость, которая остается после процессов кристаллизации или выделения. Маточная жидкость может содержать непрореагировавшие вещества, промежуточную продукцию, некоторые количества АФИ и/или примесей. Она может быть использована для дальнейшей обработки.

**Методика (*procedure*)**

Документированное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к изготовлению промежуточной продукции или АФИ.

**Микробная нагрузка (*bioburden*)**

Уровень и вид (например, неприемлемые или допустимые) микроорганизмов, которые могут присутствовать в сырье, исходном сырье для производства АФИ, промежуточной продукции или активных фармацевтических ингредиентах. Микробную нагрузку не следует считать контаминацией, если не превышены допустимые пределы содержания или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые.

**Номер партии** (*lot number*)

См. определение термина «номер серии».

**Номер серии; номер партии** (*batch number / lot number*)

Уникальная комбинация цифр, букв и/или символов, которые идентифицируют серию (или партию) и на основании которых можно определить историю ее производства и распределения (дистрибуции).

**Обеспечение качества (QA)** (*quality assurance – QA*)

Совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все АФИ имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии.

**Отдел (отделы) качества** (*quality unit(s)*)

Организационная единица, которая независима от производства и выполняет обязанности как по обеспечению качества, так и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо одно лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации.

**Отклонение** (*deviation*)

Отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

**Партия; серия** (*lot; bath*)

См. определение термина «серия».

**Перекрестная контаминация** (*cross-contamination*)

Контаминация (загрязнение<sup>N</sup>) материала или продукции другим материалом или продукцией.

**Переработка** (*reworking*)

Проведение одной или нескольких стадий, отличающихся от установленного производственного процесса, с целью обработки такой промежуточной продукции (или АФИ), которая не соответствует стандартам или спецификациям, для получения промежуточной продукции (или АФИ) приемлемого качества (например, перекристаллизация с помощью другого растворителя).

**Повторная обработка** (*reprocessing*)

Возвращение в процесс промежуточной продукции или АФИ, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и повторное проведение стадии кристаллизации или других соответствующих химических или физических стадий обработки (например, дистилляция, фильтрация, хроматография, измельчение), являющихся частью утвержденного производственного процесса. Продолжение ведения стадии технологического процесса после того, как контроль в процессе производства показал, что стадия не завершена, считается частью обычного процесса, а не повторной обработкой.

**Подписано / подпись** (*signed / signature*)

Подпись лица, которое выполняло определенное действие или осуществляло проверку. Эта подпись может быть в виде инициалов, полного рукописного варианта имени и фамилии, рукописной подписи, личной печати или аутентичной и защищенной электронной подписи.

**Подпись / подписано** (*signature / signed*)

См. определение термина «подписано».

**Примесь** (*impurity*)

Любой компонент, входящий в промежуточную продукцию или АФИ, наличие которого нежелательно.

**Производитель по контракту** (*contract manufacturer*)

Производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя.

**Производство** (*manufacture*)

Все операции (или хотя бы одна из операций)<sup>N</sup> по получению сырья, изготовлению, упаковке, переупаковке, маркировке, перемаркировке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск, хранению и распределению АФИ, а также по относящемуся к ним контролю.

**Промежуточная продукция** (*intermediate*)

Вещество, которое получают в ходе стадий технологического процесса производства АФИ, и которое претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очищению прежде, чем оно станет АФИ. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению.

**Примечание.** Часть 2 настоящего руководства относится только к такой промежуточной продукции, которая произведена после момента, определенного производителем в качестве момента начала производства АФИ.

**Протокол валидации** (*validation protocol*)

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

**Профиль примесей** (*impurity profile*)

Описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в АФИ.

**Растворитель** (*solvent*)

Неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды для приготовления растворов или суспензий при производстве промежуточной продукции или АФИ.

**Серия; партия** (*batch; lot*)

Конкретное количество вещества, полученного в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени.

**Спецификация** (*specification*)

Перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые пределы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. «Соответствие спецификации» означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, будет соответствовать приведенным критериям приемлемости.

**Стандартный образец, первичный** (*reference standard, primary*)

Субстанция, которая является подлинным веществом, что было доказано с помощью расширенных аналитических испытаний; она должна обладать высокой степенью чистоты. Этот стандарт может быть: 1) получен из официально признанного источника или 2) приготовлен посредством независимого синтеза, или 3) получен из используемого в производстве существующего вещества с высокой степенью чистоты, или 4) приготовлен посредством последующего очищения имеющегося вещества, используемого в производстве.

**Стандартный образец, вторичный** (*reference standard, secondary*)

Вещество с установленными качеством и чистотой, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, и используемое в качестве стандартного образца для рутинных лабораторных анализов.

**Сырье** (*raw material*)

Общее понятие, используемое для обозначения исходного сырья, реактивов и растворителей, предназначенных для изготовления промежуточной продукции или АФИ.

**Технологический процесс; изготовление** (*production*)

Все операции по изготовлению АФИ, включая получение материалов, обработку и упаковку АФИ.

**Упаковочный материал** (*packaging material*)

Любой материал, предназначенный для защиты промежуточной продукции или АФИ во время хранения и транспортирования.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент
БЦЖ-вакцина	– вакцина из бацилл Кальметта-Герена
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС	– Европейский Союз или Европейское Сообщество
КОЕ	– колониеобразующие единицы (микроорганизмов)
РНК	– рибонуклеиновая кислота
АРІ	– active pharmaceutical ingredient (активный фармацевтический ингредиент)

DQ	– design qualification (квалификация проекта)
CPMP или CHMP CVMP	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комитет по лекарственным средствам для человека) – Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комитет по лекарственным средствам для применения в ветеринарии)
EC/EEA	– European Community / European Economic Area (Европейское Сообщество / Европейская экономическая зона)
EMA	– European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарствам)
GACP	– good agricultural and collection practice (надлежащая практика выращивания и сбора)
GMP	– good manufacturing practice (надлежащая производственная практика)
HEPA-фильтр	– высокоэффективный специальный воздушный фильтр (high-efficiency particulate air filter)
HMPC	– Committee on Herbal Medicinal Products (Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения)
HVAC	– heating, ventilation and air conditioning (нагревание, вентиляция и кондиционирование воздуха)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)
IQ	– installation qualification (квалификация монтажа)
ISO	– International Standardization Organization (Международная организация по стандартизации)
MRA	– Mutual Recognition Agreement (соглашение о взаимном признании)
OQ	– operational qualification (квалификация функционирования)
PAT	– Process Analytical Technologies (процессно-аналитическая технология)
PIC/S	– Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям)
PQ	– performance qualification (квалификация эксплуатационных качеств)
QA	– Quality Assurance (обеспечение качества)
QC	– Quality Control (контроль качества)
Q. P.	– Qualified Person (Уполномоченное лицо)
WHO	– World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

# **Часть 1**

## **ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **1 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ**

#### **Принцип**

Владелец лицензии на производство должен производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств. Обеспечение качества является главной задачей руководства и требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов. Для этого должна быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая система обеспечения качества, включающая надлежащую производственную практику, контроль качества и управление риском для качества. Эта система должна быть полностью документирована, а ее эффективность – проконтролирована. Все части системы обеспечения качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством соответствующих помещений, оборудования и технических средств. Владелец лицензии на производство и Уполномоченное(ые) лицо(а) дополнительно несут юридическую ответственность.

Основные идеи обеспечения качества, надлежащей производственной практики, контроля качества и управления риском для качества взаимосвязаны. Они описаны в данном руководстве, чтобы подчеркнуть их связь и существенное значение для изготовления и контроля лекарственных средств.

#### **Обеспечение качества**

1.1 Обеспечение качества – всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Обеспечение качества, таким образом, включает надлежащую производственную практику, а также другие факторы, выходящие за рамки настоящего руководства.

Система обеспечения качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

- i) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований надлежащей производственной практики;
- ii) операции по изготовлению и контролю качества ясно специфицированы и соответствуют надлежащей производственной практике;
- iii) четко определены ответственность и обязанности руководства;

iv) осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов;

v) проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой производственный контроль и валидация;

vi) готовая продукция правильно произведена и проверена в соответствии с установленными методиками;

vii) лекарственные средства не будут проданы и поставлены до того, как Уполномоченное лицо не удостоверит, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любыми другими предписаниями в отношении изготовления, контроля и выпуска лекарственных средств;

viii) осуществлены достаточные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении;

ix) имеется методика проведения самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

## **Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)**

1.2 Надлежащая производственная практика является частью обеспечения качества, которая гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье или спецификации на эту продукцию.

Надлежащая производственная практика связана как с изготовлением (технологическим процессом), так и с контролем качества. Основные требования GMP:

i) все производственные процессы должны быть четко определены; их следует систематически пересматривать с учетом накопленного опыта; необходимо, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями;

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

iii) должны быть в наличии все средства для GMP, включая:

- обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию;
- соответствующие помещения и площади;
- необходимое оборудование и правильное его обслуживание;
- соответствующие материалы, контейнеры (первичные упаковки) и этикетки;
- утвержденные методики и инструкции;
- соответствующее хранение и транспортирование;



iv) инструкции и методики должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно, они должны быть конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;

v) операторы должны быть обучены правильному выполнению методик;

vi) во время производства следует составлять протоколы рукописным способом и/или с использованием записывающего прибора, которые документально подтверждают, что действительно проведены все стадии, требуемые установленными методиками и инструкциями, а также что количество и качество продукции соответствуют запланированным нормам. Любые значительные отклонения должны быть полностью запротоколированы и исследованы;

vii) протоколы производства, включая дистрибуцию, позволяющие проследить исчерпывающую историю серии, сохраняются в понятной и доступной форме;

viii) при дистрибуции (оптовой продаже) продукции сведен к минимуму риск снижения ее качества;

ix) должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

x) следует рассматривать рекламации на проданную продукцию, выявлять случаи дефектов качества и принимать соответствующие меры как в отношении дефектной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

## **Контроль качества**

1.3 Контроль качества – это та часть надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

К контролю качества предъявляют следующие основные требования:

i) наличие надлежащих средств, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, для контроля окружающей среды в целях выполнения надлежащей производственной практики;

ii) отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества;

iii) методы испытаний должны пройти валидацию;

iv) должны быть составлены протоколы (рукописным способом и/или с помощью записывающего устройства), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испы-

таний действительно проведены. Любые отклонения полностью запротоколированы и исследованы;

v) в состав готовой продукции должны входить активные ингредиенты и вспомогательные вещества<sup>N</sup>, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу; она должна иметь требуемую чистоту, быть вложена в надлежащие контейнеры (упаковки) и правильно маркирована;

vi) протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик;

vii) ни одна серия готовой продукции не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как Уполномоченное лицо удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье и лицензии на производство;

viii) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и препаратов, которое позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости); препарат следует хранить в окончательной упаковке, кроме исключительно больших упаковок.

## **Обзор качества продукции**

1.4 Необходимо проводить регулярные периодические обзоры качества всех зарегистрированных лекарственных средств, в том числе препаратов, изготавливаемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходное сырье, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции и чтобы установить возможность усовершенствования продукции и процесса. Такие обзоры, как правило, следует осуществлять и документировать ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры; они должны включать, как минимум:

i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве; особое внимание следует уделять исходному сырью и упаковочным материалам от новых поставщиков;

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

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

iv) обзор всех значительных отклонений или несоответствий, связанных с этим расследований, эффективности и результативности принятых корректирующих и предупреждающих мер;

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

vi) обзор поданных/утвержденных/отклоненных изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на препараты только для экспорта, поданные в другие страны;

vii) обзор результатов программы контроля стабильности и каких-либо отрицательных тенденций;

viii) обзор всех связанных с качеством возвратов, рекламаций и отзывов, а также проведенных на тот момент расследований;

ix) обзор правильности предшествующих корректирующих мер в отношении производства или оборудования;

x) обзор пострегистрационных обязательств в случае получения новых регистрационных свидетельств или внесения изменений в регистрационные досье;

xi) квалификационный статус соответствующего оборудования или технических средств, например, системы HVAC (нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха), систем снабжения водой, сжатыми газами и т.д.;

xii) обзор каких-либо контрактных соглашений (см. раздел 7 части 1), чтобы убедиться в том, что они обновлены.

Как производитель, так и владелец регистрационного свидетельства (если это не одно и то же лицо) должны оценивать результаты такого обзора и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих мероприятий или проведения ревалидации. Следует документировать причины для таких корректирующих действий. Согласованные корректирующие и предупреждающие действия должны быть осуществлены своевременно и эффективно. Должны быть в наличии руководящие методики в отношении управления и обзора таких действий; эффективность этих методик должна быть подтверждена во время самоинспекции. При научном обосновании обзоры качества можно группировать по виду продукции, например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные препараты и т.д.

Если владелец регистрационного свидетельства не является производителем, должно быть техническое соглашение между сторонами, в котором установлены их соответствующие обязанности в отношении обзора качества. Уполномоченное лицо, которое несет ответственность за окончательную сертификацию серии, вместе с владельцем регистрационного свидетельства должно гарантировать, что обзор качества проводится своевременно и тщательно.

## **Управление риском для качества**

1.5 Управление риском для качества является системным процессом для общей оценки, контроля, передачи информации, а также обзора рисков для качества лекарственных средств. Его можно использовать как перспективно, так и ретроспективно.

1.6 Управление риском для качества должно гарантировать, что

– оценка риска для качества основывается на научных знаниях, опыте в отношении процесса и, в конечном счете, связана с защитой пациента;

– уровень усилий, формализма и документирования процесса управления риском для качества соответствует уровню риска.

Примеры процессов и применения управления риском для качества можно также найти в приложении 20.

## **2 ПЕРСОНАЛ**

### **Принцип**

Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство лекарственных средств зависят от людей. Поэтому необходимо достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована. Весь персонал должен знать принципы надлежащей производственной практики, которые касаются его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

### **Общие требования**

2.1 Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом работы. Круг обязанностей любого сотрудника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества.

2.2 У производителя должна быть организационная схема. Служащие на ответственных постах должны выполнять определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

### **Руководящий персонал**

2.3 К руководящему персоналу относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, к руководящему персоналу относят Уполномоченное(ые) лицо(а), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Руководящий персонал, как правило, должен работать полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в пунктах 2.5, 2.6 и 2.7.

2.4 Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности<sup>1</sup>:

---

<sup>1</sup> В ЕС обязанности Уполномоченного лица изложены в статье 51 Директивы 2001/81/ЕС.

а) Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, изготовленная в РФ, произведена и испытана/проверена в соответствии с действующим законодательством и требованиями регистрационного досье;

б) Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия лекарственных средств, произведенных вне РФ, обязательно прошла в РФ полный качественный и количественный анализ, по крайней мере, всех активных ингредиентов, а также все другие испытания и проверки, необходимые для гарантирования качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями регистрационного досье;

с) Уполномоченное лицо должно зафиксировать в реестре или эквивалентном документе, предусмотренном для этой цели, как были проведены операции, а также удостоверить перед выдачей любого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и/или испытана/проверена в соответствии с условиями, указанными в пп. 2.4(а) и 2.4(б). Этот документ необходимо хранить после окончания выполнения всех операций в течение не менее 5 лет и, при необходимости, предоставлять в распоряжение сотрудников компетентного уполномоченного органа.

Владелец лицензии на производство должен постоянно пользоваться услугами Уполномоченного(ых) лица (лиц). Его (их) обязанности могут быть переданы только другому Уполномоченному(ым) лицу(ам). Уполномоченные лица должны отвечать необходимым квалификационным требованиям в соответствии с действующим законодательством РФ<sup>1</sup>.

2.5 Обязанности руководителя производственного отдела обычно включают в следующем:

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

ii) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;

iii) обеспечивать оценку и подписание производственных документов уполномоченным на это персоналом перед их передачей в отдел контроля качества;

iv) контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

vi) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

2.6 В обязанности руководителя отдела контроля качества обычно входит:

i) одобрять или отклонять (отбраковывать), если он считает это необходимым, исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

---

<sup>1</sup> В ЕС квалификационные требования к Уполномоченному лицу изложены в статье 49 Директивы 2001/81/ЕС.

- ii) оценивать протоколы серий;
- iii) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;
- iv) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики по контролю качества;
- v) утверждать кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор;
- vi) контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;
- vii) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- viii) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

Другие обязанности персонала отдела контроля качества обобщены в разделе 6.

2.7 Руководители производственного отдела и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству. Эти обязанности могут заключаться в следующем:

- согласование письменных методик и других документов, включая исправления;
- надзор и контроль за окружающей средой на производстве;
- надзор за соблюдением гигиены труда на предприятии;
- валидация процессов;
- обучение;
- утверждение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;
- утверждение производителей, выполняющих работы по контракту, и надзор за ними;
- определение условий хранения материалов и продукции, а также надзор за их соблюдением;
- хранение протоколов;
- надзор за соблюдением требований надлежащей производственной практики;
- инспектирование, исследование и взятие проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

## **Обучение**

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

2.9 Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Следует также проводить последующее обучение, периодически оценивая его практическую эффек-

тивность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения следует сохранять.

2.10 Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсibiliзирующие вещества, должен пройти специальное обучение.

2.11 Предпочтительно, чтобы посетители или не прошедшие обучения сотрудники не допускались в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то они должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор.

2.12 При обучении должны быть подробно обсуждены как концепция обеспечения качества, так и все меры, улучшающие ее понимание и осуществление.

### **Гигиенические требования к персоналу**

2.13 Должны быть составлены детальные программы по гигиене труда, адаптированные к различным нуждам внутри предприятия. Они должны содержать методики, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и одежды персонала. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, должен понимать и точно соблюдать эти методики. Руководящий персонал должен содействовать развитию программ по гигиене труда, которые следует широко обсуждать при обучении.

2.14 Каждый поступающий на работу должен пройти медицинский осмотр. Производитель несет ответственность за наличие инструкций, в соответствии с которыми обеспечивается его информирование о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После первого медицинского осмотра последующие проводятся периодически<sup>N</sup>, а также в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала.

2.15 Должны быть приняты меры, гарантирующие, насколько это возможно, что ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не занят в производстве лекарственных средств.

2.16 Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям.

2.17 Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, табачные изделия или личные лекарственные средства в производственных зонах и зонах хранения. Должны быть запрещены все нарушающие гигиенические требования действия внутри производственных зон или в любой другой зоне, если они могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

2.18 Следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией, а также любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

2.19 Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

2.20 Любые специфические требования к производству особых групп продукции, например, стерильных препаратов, отражены в приложениях.

## **3 ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ**

### **Принцип**

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение 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 вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

### **Помещения**

#### ***Общие требования***

3.1 Окружающая среда помещений, учитывая все меры по защите производства, должна представлять минимальный риск в плане контаминации материалов или продукции.

3.2 Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

3.3 Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные средства во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

3.4 Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

3.5 Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

#### ***Производственная зона***

3.6 Для изготовления определенных лекарственных средств, таких как сильно сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), должны быть



отдельные, предназначенные только для этого технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.) для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителей вследствие перекрестной контаминации. Изготовление некоторой другой продукции, такой как определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарства и продукция немедицинского назначения, не следует осуществлять с помощью одних и тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении кампаний, с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

3.7 Предпочтительно, чтобы планировка помещений была проведена в соответствии с логической последовательностью операций производственного процесса и требуемыми уровнями чистоты.

3.8 Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в процессе производства, позволяющее упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

3.9 Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, а также легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

3.10 Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон.

3.11 Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

3.12 Производственные зоны следует эффективно вентилировать; в них должны быть средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию), соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и внешней окружающей среде.

3.13 Взвешивание исходного сырья обычно следует осуществлять в отдельной, предназначенной для этого комнате.

3.14 В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций,

упаковки сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

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

3.16 Производственные зоны должны быть хорошо освещены особенно там, где проводится визуальный контроль.

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

### ***Складские зоны***

3.18 Складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также препаратов, находящихся в карантине, разрешенных для выпуска, отбракованных, возвращенных или отозванных.

3.19 Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

3.20 В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающей продукцией перед складированием при необходимости можно было очищать.

3.21 Если карантин обеспечивается только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному на это персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать равноценную безопасность.

3.22 Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

3.23 Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов или продукции должны быть предусмотрены отдельные зоны.

3.24 Сильнодействующие материалы или сильнодействующую продукцию следует хранить в безопасных и защищенных зонах.

3.25 Поскольку печатные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства, следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

### ***Зоны контроля качества***

3.26 Как правило, лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических препаратов, а также радиоизотопов, которые должны быть также отделены и друг от друга.

3.27 Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание путаницы и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторными. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

3.28 Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электрических помех, вибрации, влажности и т.д., могут использоваться отдельные комнаты.

3.29 В лабораториях, где обращаются со специфическими субстанциями, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо установить специальные требования.

### ***Вспомогательные зоны***

3.30 Комнаты отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

3.31 Средства для смены одежды, а также для умывания и туалета должны быть легкодоступны и соизмеримы с числом пользователей. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

3.32 Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то их следует содержать в предусмотренных для этого комнатах или местах.

3.33 Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы обработки воздуха.

### **Оборудование**

3.34 Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

3.35 Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

3.36 Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку следует проводить в соответствии с подробными письменными методиками; оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии.

3.37 Оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, следует выбирать и использовать так, чтобы оно не стало источником контаминации.

3.38 Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации.

3.39 Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло влиять на качество продукции и создавать, таким образом, какую-либо опасность.

3.40 Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующими диапазоном и точностью.

3.41 Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы через определенные промежутки времени следует калибровать и проверять соответствующими методами. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

3.42 Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого; при необходимости должно быть обозначено направление потока.

3.43 Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и при необходимости другой воды (воды очищенной, воды для инъекций)<sup>N</sup> следует подвергать санитарной обработке в соответствии с письменными методиками, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации и меры, которые необходимо предпринимать.

3.44 Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, ясно промаркировано как таковое.

## **4 ДОКУМЕНТАЦИЯ**

### **Принцип**

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии. Необходимо, чтобы спецификации, производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не содержали ошибок и были в наличии в письменном виде. Первостепенную важность имеет четкость документов.

### **Общие требования**

4.1 **Спецификации** подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые во время производства продукция или материалы. Они служат основой для оценки качества.

**Производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке** содержат сведения обо всем используемом исходном

сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.

**Методики (стандартные рабочие методики)<sup>N</sup>** дают указания для выполнения определенных операций, например: очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.

**Протоколы** документально подтверждают историю каждой серии продукции, включая ее дистрибуцию, а также все другие относящиеся к делу обстоятельства, касающиеся качества готовой продукции.

4.2 Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. Они должны строго соответствовать определенным частям досье производственной лицензии и регистрационного досье.

4.3 Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами.

4.4 Содержание документов должно быть однозначным; должны быть ясно изложены их название, тип и назначение. Расположение документов должно быть упорядоченным, чтобы легко можно было провести их контроль. Копии документов должны быть ясными и разборчивыми. Копирование рабочих документов с оригинала не должно приводить ни к каким ошибкам, вносимым в процессе копирования.

4.5 Документы следует регулярно пересматривать и поддерживать в соответствии с современными требованиями. Если документ был пересмотрен, то должны быть проведены мероприятия, предотвращающие ошибочное применение утративших силу документов.

4.6 Необходимо, чтобы документация не была рукописной; однако если в документы (например, бланки) предусмотрено внесение данных, то это может быть сделано рукописным способом ясно и четко так, чтобы записи нельзя было стереть. Для таких записей должно быть достаточно места.

4.7 Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подтверждено подписью и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости должна быть запротоколирована причина изменения.

4.8 Протоколы следует составлять и комплектовать во время каждого предпринимаемого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств. Их следует хранить, по крайней мере, один год после истечения срока годности готовой продукции.

4.9 Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом требуется иметь подробные методики в отношении используемой системы, а точность записей проверять. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные на это лица могут вводить данные в компьютер или изменять их; изменение и удаление информации следует протоколировать; доступ к информации должен быть

защищен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или другим способом. Очень важно, чтобы во время хранения информация была легкодоступна.

## **Требуемая документация**

### ***Спецификации***

4.10 Необходимо иметь в наличии соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости – спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

#### *Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы*

4.11 Спецификации на исходное сырье и первичные или печатные упаковочные материалы должны содержать, если это применимо:

- a) описание сырья или материалов, включающее:
  - присвоенное наименование и ссылку на внутренний код;
  - ссылку на монографию фармакопеи при ее наличии;
  - названия утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя продукции;
  - образец печатных материалов;
- b) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
- c) требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;
- d) условия хранения и меры предосторожности;
- e) максимальный период хранения до повторного контроля.

#### *Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию*

4.12 Должны быть в наличии спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию, если ее закупают либо сбывают, или если данные о промежуточной продукции используют для оценки готовой продукции. Эти спецификации соответственно должны быть подобны либо спецификациям на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

#### *Спецификации на готовую продукцию*

- 4.13 Спецификации на готовую продукцию должны содержать:
- a) присвоенное наименование продукции и ссылку на код, где это применимо;
  - b) состав или ссылку на него;
  - c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке и маркировке;

- d) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
- e) требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;
- f) условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;
- g) срок годности.

### **Производственная рецептура и технологические инструкции**

На каждый производимый препарат и каждый объем серии необходимо иметь производственную рецептуру и технологические инструкции, которые должны быть официально утверждены. Допускается объединять производственную рецептуру и технологические инструкции в один документ.

4.14 Производственная рецептура должна содержать:

- a) наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;
- b) описание лекарственной формы, силы действия препарата (активности, концентрации или массы лекарственного вещества)<sup>N</sup> и объема серии;
- c) перечень всего используемого исходного сырья с указанием количества каждого, обозначенного используемым присвоенным ему наименованием, и ссылку, уникальную для этого сырья; также должно быть приведено любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;
- d) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

4.15 Технологические инструкции должны содержать:

- a) данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;
- b) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее необходимого оборудования (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- c) технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие (например: проверку сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);
- d) инструкции по любому контролю в процессе производства с указанием предельных значений;
- e) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- f) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

## **Инструкции по упаковке**

4.16 Для каждого препарата, размера и типа упаковки следует иметь официально утвержденные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или содержать ссылки на них:

- a) наименование препарата;
- b) описание его лекарственной формы и силы действия (активности, концентрации или массы лекарственного вещества)<sup>N</sup>, где это необходимо;
- c) количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;
- d) полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии стандартного размера, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- e) при необходимости, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности продукции;
- f) подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в очистке линии перед началом работы;
- g) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;
- h) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

## **Протоколы производства серий**

4.17 На каждую изготовленную серию следует сохранять протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях утвержденных документов: производственной рецептуры и технологических инструкций. Способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер изготовленной серии.

Перед началом любого технологического процесса необходимо проверить и запротоколировать, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

В ходе технологического процесса во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс, и содержать следующую информацию:

- a) наименование продукции;



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

c) фамилию лица, ответственного за каждую стадию технологического процесса;

d) фамилию оператора различных важных этапов технологического процесса и при необходимости лица, проверившего каждую из этих операций (например, взвешивание);

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

f) сведения о любой относящейся к делу технологической операции или происшествии, а также о важнейшем использованном оборудовании;

g) протокол контролей в процессе производства и фамилию лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;

h) выход продукции на различных стадиях производства;

i) подробные сведения об особых проблемах; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и технологических инструкций.

### **Протоколы упаковки серий**

4.18 На каждую изготовленную серию или часть серии следует сохранять протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке, а способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Необходимо, чтобы в протоколе были указаны номер серии и количество нерасфасованной продукции, которое должно быть упаковано, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которое будет получено.

Перед началом любой операции по упаковке необходимо проверить и запротоколировать, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

Во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за операции по упаковке, и содержать следующую информацию:

a) наименование продукции;

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

c) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;

d) фамилии операторов различных важных этапов;

e) протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты производственного контроля;

f) подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;

g) при возможности, образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие нумерацию серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;

h) подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и инструкций по упаковке;

i) количества и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество полученной продукции для того, чтобы составить соответствующий баланс.

## **Методики и протоколы**

### ***Получение***

4.19 На получение каждой поставки каждого исходного сырья, а также первичного и печатного упаковочного материала должны быть письменные методики и протоколы.

4.20 Протоколы получения должны содержать:

- a) наименование материала на накладной и на таре;
- b) внутризаводское наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования по пункту (a));
- c) дату получения;
- d) наименование поставщика и, если это возможно, производителя;
- e) номер серии производителя или справочный номер;
- f) общее количество и число полученных единиц упаковок;
- g) номер серии, присвоенный после получения;
- h) любые примечания, относящиеся к делу (например, по состоянию тары).

4.21 Следует иметь письменные методики по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

### ***Отбор проб***

4.22 Следует иметь письменные методики для отбора проб, содержащие сведения о лице(ах), уполномоченных брать пробы, об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мер предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества (см. пункт 6.13 части 1).

### ***Проведение испытаний***

4.23 Следует иметь письменные методики для испытания материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие методы и ис-

пользуемое оборудование. Проведенные испытания должны быть запротоколированы (см. пункт 6.17 части 1).

### ***Прочее***

4.24 Должны быть в наличии письменные методики, устанавливающие порядок разрешения и отклонения материалов и продукции, в частности, выдачи Уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции для продажи в соответствии с требованиями, изложенными в пункте 2.4 части 1 данного руководства.

4.25 Следует вести и сохранять протоколы дистрибуции каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии, если в этом возникнет необходимость (см. раздел 8 части 1).

4.26 Необходимо иметь письменные методики и относящиеся к ним протоколы предпринятых действий или сделанных заключений по:

- валидации;
- монтажу и калибровке оборудования;
- техническому обслуживанию, очистке и санитарной обработке;
- вопросам персонала, включая обучение, переобучение и гигиенические требования;
- контролю окружающей среды;
- борьбе с паразитами, вредными насекомыми и животными;
- рекламациям;
- отзывам;
- возвратам.

4.27 Для особо важных единиц производственного и контрольного оборудования должны быть в наличии ясные методики по эксплуатации.

4.28 Для наиболее важного или критического оборудования следует вести журналы, протоколируя в них при необходимости все работы по валидации, калибровке, техническому обслуживанию, очистке и ремонту с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы.

4.29 В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование наиболее важного или критического оборудования и зоны, где обрабатывалась продукция.

## **5 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

### **Принцип**

Операции технологического процесса должны осуществляться по четко установленным методикам. Они должны отвечать принципам надлежащей производственной практики в целях получения продукции требуемого качества и быть в соответствии с лицензией на производство и регистрационным досье, которые к ним относятся.

## **Общие требования**

5.1 Технологический процесс должны осуществлять и контролировать компетентные лица.

5.2 Любые действия, проводимые с материалами и продукцией, такие как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, обработка, упаковка и дистрибуция, следует осуществлять в соответствии с письменными методиками или инструкциями и при необходимости протоколировать.

5.3 Все поступающие материалы необходимо проверять, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Контейнеры (тара) при необходимости должны быть очищены и маркированы с указанием требуемой информации.

5.4 Повреждения контейнеров (тары) и любые другие причины, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество материала, должны быть исследованы, запротоколированы, а информация о них доложена в отдел контроля качества.

5.5 Поступающие материалы и готовую продукцию немедленно после получения или обработки вплоть до выдачи разрешения на использование или распределение (дистрибуцию) следует содержать в карантине с помощью отдельного хранения или соответствующих административных мероприятий.

5.6 Если закупается промежуточная и нерасфасованная продукция, то с ней при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

5.7 Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, созданных производителем, и в определенном порядке для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса.

5.8 Необходимо проводить проверки выходов и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет отклонений, превышающих допустимые пределы.

5.9 Работы с различной продукцией не следует осуществлять одновременно или последовательно в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

5.10 На каждой стадии обработки продукцию и материалы необходимо защищать от микробной и другой контаминации.

5.11 При работе с сухими веществами и продукцией необходимо предпринять особые меры предосторожности в целях предотвращения образования и распространения пыли. Это особенно важно при обращении с сильнодействующими или сенсibiliзирующими веществами.

5.12 В течение всего времени обработки все используемые материалы, контейнеры для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и при необходимости комнаты должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием обрабатываемой продукции или вещества, а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

5.13 Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть ясными, однозначными, а их форма должна соответствовать принятой на фирме. Часто полезно в дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например: в карантине, принято, отбраковано, чистое и др.) использовать цвета.

5.14 Должны быть проведены проверки, гарантирующие надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.15 Насколько это возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение от них, то оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением при необходимости отдела контроля качества.

5.16 Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

5.17 Как правило, следует избегать изготовления продукции немедицинского назначения в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства лекарственных средств.

### **Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса**

5.18 Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или организмов, в результате обработки материалов и продукции, вследствие наличия остатков в оборудовании, а также при ношении технологической одежды. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего материала и загрязняемой продукции. К наиболее опасным загрязняющим материалам относятся сильно сенсibiliзирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитостатики и другие сильнодействующие вещества. Наиболее опасной является контаминация препаратов, предназначенных для инъекций, а также препаратов, принимаемых в больших дозах и/или длительное время.

5.19 Перекрестную контаминацию следует предотвращать с помощью соответствующих технических или организационных мероприятий, например:

а) изготовление в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и для некоторых других биологических препаратов) или производство по принципу кампаний (с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

б) обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

с) сведение к минимуму риска контаминации, возникающего вследствие рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

д) хранение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

е) применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

ф) использование при изготовлении «закрытых систем»;

г) испытание на наличие остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

5.20 Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность следует периодически проверять в соответствии с установленными методиками.

### **Валидация**

5.21 Исследования по валидации должны способствовать надлежащей производственной практике; их следует проводить в соответствии с установленными методиками. Результаты и заключения должны быть запротоколированы.

5.22 Если вводят новую производственную рецептуру или способ изготовления, то должны быть предприняты действия, демонстрирующие их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных веществ и оборудования позволяет постоянно получать продукцию требуемого качества.

5.23 Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, которое может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

5.24 Процессы и процедуры следует подвергать периодической критической ревалидации, чтобы гарантировать, что они остались способны приводить к ожидаемым результатам.

### **Исходное сырье**

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

5.26 Исходное сырье следует закупать только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, если это возможно, непосредственно у производителя. Рекомендуются, чтобы спецификации, установленные производителем на исходное сырье, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты изготовления и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, а также

рекламаций и методик отклонения были обсуждены между производителем и поставщиком.

5.27 В каждой поставке контейнеры следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также на соответствие между сведениями, указанными в накладной и на этикетках поставщика.

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

5.29 Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (см. п. 5.13 части 1). Этикетки должны содержать, по крайней мере, следующую информацию:

- присвоенное наименование продукции и при необходимости ссылку на внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при получении;
- при необходимости статус содержимого (например: в карантине, на испытании, разрешено, отбраковано);
- при необходимости срок годности или дату, после которой требуется повторный контроль.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то вышеуказанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке в разборчивой форме.

5.30 С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждого контейнера с исходным сырьем. Контейнеры с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны быть идентифицированы (см. п. 6.13 части 1).

5.31 Следует использовать только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества и срок годности которого еще не истек.

5.32 Исходное сырье должны выдавать только назначенные лица в соответствии с письменной методикой, чтобы гарантировать, что нужное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

5.33 Необходимо осуществлять независимую проверку каждого выданного вещества, а также его массы или объема; эта проверка должна быть задокументирована.

5.34 Вещества, выданные для каждой серии, должны храниться рядом и быть отчетливо маркированы как таковые.

## **Технологические операции:**

### **промежуточная и нерасфасованная продукция**

5.35 Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

5.36 Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в соответствующих условиях.

5.37 Критические процессы должны пройти валидацию (см. пункты 5.21-5.24 части 1).

5.38 Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

5.39 Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

### **Упаковочные материалы**

5.40 Закупке и контролю первичного и печатного упаковочного материала, а также обращению с ним следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

5.41 Особое внимание следует уделять печатным материалам. Их следует хранить в достаточно безопасных условиях, исключая доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре для предотвращения путаницы. Упаковочные материалы следует выдавать для использования только уполномоченному на это персоналу в соответствии с утвержденной и документированной методикой.

5.42 Каждой поставке или серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный знак.

5.43 Просроченный или вышедший из употребления первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать.

### **Операции по упаковке**

5.44 При составлении программы для операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, путаницы или подмены. Различную продукцию не следует упаковывать в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

5.45 Перед началом операций по упаковке должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее препаратов, материалов или документов, если они не требуются для запланированной операции. Очистку линии следует осуществлять согласно соответствующему контрольному перечню.

5.46 Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

5.47 Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отделение упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.



5.48 Упаковки, подготовленные для фасовки, должны быть чистыми. Следует уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и кусочки металла.

5.49 Как правило, этикетирование следует осуществлять как можно более быстро после фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие методики, гарантирующие, что не произойдет путаницы или ошибочного этикетирования.

5.50 Правильность выполнения любой операции штампования (например, номеров серий, дат истечения срока годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание штампованию вручную, которое необходимо регулярно перепроверять.

5.51 Особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также когда штампование осуществляется вне упаковочной линии. Обычно этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток в плане предотвращения путаницы.

5.52 Следует проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

5.53 Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света и стиранию.

5.54 Контроль продукции на линии во время упаковки должен включать, по крайней мере, проверку следующего:

- a) общего внешнего вида упаковок;
- b) комплектности упаковок;
- c) использованы ли соответствующие виды продукции и упаковочных материалов;
- d) правильности любого штампования;
- e) правильности функционирования контрольных устройств на линии.

Образцы, взятые с упаковочной линии, не следует возвращать обратно.

5.55 Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной инспекции и исследования, а также по разрешению уполномоченного на это персонала. Следует сохранить подробный протокол этой операции.

5.56 Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время составления баланса между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено перед выпуском.

5.57 После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии следует уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать. Возвращение на склад материалов, на

которых не проставлен код (номер серии), следует проводить в соответствии с документированной методикой.

### **Готовая продукция**

5.58 Готовую продукцию до выдачи окончательного разрешения на ее выпуск следует содержать в карантине в условиях, установленных производителем.

5.59 Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выдачей разрешения на выпуск продукции для продажи, описана в разделе 6 части 1 («Контроль качества»).

5.60 После выдачи разрешения на выпуск готовую продукцию следует хранить как пригодный для использования запас в условиях, установленных производителем.

### **Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы**

5.61 Отбракованные материалы и продукцию следует четко маркировать как таковые и хранить отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их необходимо либо возвращать поставщикам, либо по возможности перерабатывать, либо уничтожать. Любое из предпринятых действий должно быть разрешено и запротоколировано уполномоченным на это персоналом.

5.62 Переработка отбракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленной и санкционированной методикой после оценки существующего риска. Протокол переработки следует сохранять.

5.63 Введение всей серии или части предыдущих серий требуемого качества в серию такой же продукции на определенной стадии производства должно быть заранее санкционировано. Такое введение следует осуществлять в соответствии с установленной методикой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по такому введению следует протоколировать.

5.64 Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

5.65 Продукция, возвращенная из продажи и вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также

время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение основательной химической переработки для регенерации активного ингредиента. Любое предпринятое действие следует соответствующим образом протоколировать.

## **6 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

### **Принцип**

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, он также связан с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что проведены необходимые относящиеся к делу испытания, и что материалы не были разрешены для использования, а продукция не была разрешена для продажи или поставки прежде, чем их качество было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основным принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества считается его независимость от производственного отдела (см. также раздел 1 части 1).

### **Общие требования**

6.1 Каждый владелец лицензии на производство должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий. Необходимо иметь в наличии достаточные ресурсы, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

6.2 Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в разделе 2 части 1. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения всех методик по контролю качества, хранение контрольных образцов материалов и препаратов, обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и препаратами, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции следует осуществлять в соответствии с письменными методиками и при необходимости протоколировать.

6.3 Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной готовой упаковки.

6.4 Персонал отдела контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

### **Надлежащая лабораторная практика контроля качества**

6.5 Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в разделе 3 части 1.

6.6 Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий в соответствии с принципами, подробно изложенными в разделе 7 части 1 («Производство и анализ по контракту»), может допускаться по особым причинам, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

### **Документация**

6.7 Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в разделе 4 части 1. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества, и в распоряжении отдела контроля качества должна находиться документация следующих категорий:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики проведения испытаний и протоколы (включая аналитические рабочие листки и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или сертификаты;
- данные контроля окружающей среды, если они требуются;
- при необходимости протоколы валидации методов испытания;
- методики и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

6.8 Любую документацию по контролю качества, относящуюся к протоколу серии, следует хранить один год после истечения срока годности серии и, по крайней мере, пять лет после сертификации Уполномоченным лицом в установленном порядке, указанном в п. 2.4(с) части 1.

6.9 Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов, результатов контроля окружающей среды и др.) рекомендуется составлять протоколы способом, позволяющим оценить тенденцию.

6.10 В дополнение к информации, являющейся частью протокола серии, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и/или протоколы.

### **Отбор проб**

6.11 Взятие пробы следует осуществлять в соответствии с утвержденными письменными методиками, которые определяют:

- способ отбора пробы;

- используемое оборудование;
- количество пробы, которое должно быть отобрано;
- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- тип и состояние тары, используемой для пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами;
- любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12 Переданные для испытаний контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии материала или препарата, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

6.13 Тара для проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы и контейнеров, из которых были отобраны пробы.

6.14 Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в приложении 19.

### ***Проведение испытаний***

6.15 Аналитические методы должны пройти валидацию. Все операции по проведению испытаний, описанных в соответствующей документации регистрационного досье, следует проводить в соответствии с утвержденными методами.

6.16 Полученные результаты следует протоколировать и проверять, чтобы убедиться в их соответствии друг другу. Все вычисления необходимо тщательно проверять.

6.17 Выполненные испытания следует протоколировать; протоколы должны содержать, по крайней мере, следующие данные:

- a) наименование материала или препарата и при необходимости лекарственной формы;
- b) номер серии и при необходимости название производителя и/или поставщика;
- c) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;
- d) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов;
- e) даты проведения испытаний;
- f) фамилии лиц, выполнивших испытания;
- g) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;
- h) четкое заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица.

6.18 Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а его результаты – протоколировать.

6.19 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить в соответствии с письменными методиками.

6.20 Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и подписью лица, приготовившего их. На этикетках должны быть указаны сроки годности нестабильных реактивов и питательных сред, а также особые условия хранения. Кроме того, для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний коэффициент поправки.

6.21 При необходимости, на емкости следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов может быть необходимо проведение их испытания на идентичность и/или иного испытания.

6.22 Перед работой с животными, используемыми для проведения испытаний компонентов, материалов или препаратов, их следует при необходимости содержать в карантине. Животных требуется содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы; необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

### ***Программа дальнейшего испытания стабильности***

6.23 После размещения на рынке стабильность лекарственного средства следует контролировать согласно соответствующей программе, действующей на постоянной основе, которая позволит выявить любую проблему со стабильностью препарата данного состава в торговой упаковке (например, изменения уровней примесей или профиля растворения).

6.24 Цель программы дальнейшего изучения стабильности состоит в том, чтобы контролировать продукцию в течение всего срока ее годности и определить, что препарат при хранении в указанных в маркировке условиях остается (и можно предполагать, что останется) соответствующим спецификациям.

6.25 Эта программа, главным образом, касается лекарственного средства в упаковке, предназначенной для продажи, однако также следует уделять внимание включению в программу испытания стабильности нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и/или перед передачей с производственного участка на участок упаковки, необходимо оценить и изучить влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Кроме того, следует уделять внимание промежуточной продукции, которая **хранится** или использует-

ся длительное время. Исследование стабильности лекарственного средства, подготовленного к применению, осуществляют на этапе разработки препарата; таким образом, нет необходимости контролировать ее с помощью программы дальнейшего испытания стабильности. Однако если это является необходимым, стабильность подготовленного к применению лекарственного средства также следует контролировать.

6.26 Программа дальнейшего испытания стабильности должна быть изложена в письменном протоколе в соответствии с общими правилами, приведенными в разделе 4 части 1, а результаты официально представлены в виде отчета. Оборудование, используемое для программы дальнейшего изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно пройти квалификацию и обслуживаться в соответствии с общими правилами, изложенными в разделе 3 части 1 и приложении 15.

6.27 Протокол для программы дальнейшего испытания стабильности должен охватывать период до окончания срока годности и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими):

- номер серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, если это применимо;
- соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методы испытаний;
- описание системы контейнер/укупорочный элемент;
- частоту испытаний (точки контроля во времени);
- описание условий хранения (следует использовать стандартизированные ИСН условия для длительного испытания стабильности<sup>1</sup>, соответствующие условиям, указанным в маркировке препарата);
- другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

6.28 Протокол для программы дальнейшего испытания стабильности может иметь отличия от протокола первоначального длительного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования в протоколе (например, отличия в частоте испытаний или изменения при актуализации рекомендаций ИСН).

6.29 Число серий и частота испытаний должны обеспечить необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу испытания стабильности ежегодно следует включать, как минимум, одну серию произведенного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии). В

<sup>1</sup> См. документы ИСН Q1A R, Q1B, Q1C и соответствующие им руководства СРМР (см. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография»). Рекомендуется пользоваться указанными руководствами до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов.

случае лекарственных средств, для дальнейшего испытания стабильности которых необходимо проведение испытаний с использованием животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования в протоколе могут быть использованы планы с применением брэкетинга и построения матриц.

6.30 В некоторых случаях в программу дальнейшего испытания стабильности следует включать дополнительные серии. Например, дальнейшее испытание стабильности следует осуществлять после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Для включения в программу должны быть приняты во внимание любые операции по повторной обработке, переработке или регенерации.

6.31 Результаты дальнейшего испытания стабильности должны быть в распоряжении ключевого персонала и особенно Уполномоченного(ых) лица (лиц). Если дальнейшее изучение стабильности осуществляется на другом участке вне участка производства нерасфасованной продукции или готовой продукции, должно быть письменное соглашение между сторонами-участницами. Результаты дальнейшего испытания стабильности должны быть в наличии на производственном участке для проверки со стороны компетентного уполномоченного органа.

6.32 Несоответствие спецификациям или значительные нетипичные тенденции следует исследовать. О любом подтвержденном результате, который находится за пределами спецификации, или о значительной отрицательной тенденции следует информировать соответствующие компетентные уполномоченные органы. В соответствии с требованиями раздела 8 части 1 данного руководства, а также при консультации с соответствующими компетентными уполномоченными органами следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

6.33 Следует вести в письменном виде резюме всех полученных данных, в том числе любых промежуточных выводов по программе. Такое резюме следует подвергать периодическому обзору.

## **7 ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ПО КОНТРАКТУ**

### **Принцип**

Производство и анализ по контракту следует правильно описывать, согласовывать и контролировать во избежание недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции или выполняемых работ. Требуется наличие письменного контракта между заказчиком и исполнителем, в котором четко определены обязанности каждой стороны. В контракте должно быть четко установлено, каким образом Уполномоченное лицо, выдающее разрешение на выпуск каждой серии продукции для продажи, выполняет свои обязанности.

**Примечание.** Требования, приведенные в данном разделе, устанавливают ответственность производителей перед компетентными уполномоченными органами РФ в плане



регистрации лекарственных средств и выдачи лицензии на производство. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая регулируется другими соответствующими нормативно-правовыми актами РФ.

### **Общие требования**

7.1 Должен быть заключен письменный контракт, охватывающий производство и/или анализ по контракту и все, связанные с ним технические мероприятия.

7.2 Все мероприятия при производстве и анализе по контракту, включая любые предложенные изменения технических или иных мероприятий, должны находиться в соответствии с регистрационным досье на соответствующую продукцию.

### **Заказчик**

7.3 Заказчик несет ответственность за оценку способности исполнителя успешно выполнять необходимую работу и за внесение в контракт положений, гарантирующих соблюдение принципов и правил надлежащей производственной практики, интерпретированных в настоящем руководстве.

7.4 Заказчик должен обеспечить исполнителя всей необходимой информацией, чтобы последний мог правильно выполнить заказанные работы в соответствии с регистрационным досье и другими узаконенными требованиями. Заказчик должен гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

7.5 Заказчик обязан гарантировать, что вся произведенная продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют своим спецификациям, или что продукция была разрешена для выпуска Уполномоченным лицом.

### **Исполнитель**

7.6 Исполнитель должен иметь соответствующие помещения и оборудование, необходимые знания и опыт, а также компетентный персонал для удовлетворительного выполнения работ, порученных заказчиком. Производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся владельцем лицензии на производство.

7.7 Исполнитель должен гарантировать, что вся поставленная ему продукция или материалы пригодны для предусмотренной цели.

7.8 Исполнитель не должен передавать третьей стороне никакие работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и санкционирования договоренностей заказчиком. Соглашения между исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация о производстве и испытаниях предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

7.9 Исполнитель должен воздерживаться от любой деятельности, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции, произведенной и/или проанализированной для заказчика.

### **Контракт**

7.10 Между заказчиком и исполнителем должен быть составлен контракт, в котором следует определить их взаимные обязательства в отношении производства и контроля продукции. Технические аспекты контракта должны составлять компетентные лица, имеющие соответствующие знания фармацевтической технологии, аналитической химии и надлежащей производственной практики. Все договоренности по производству и анализу должны соответствовать регистрационному досье и быть согласованы обеими сторонами.

7.11 В контракте должно быть определено, каким образом Уполномоченное лицо, выдающее разрешение на выпуск серии для продажи, гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

7.12 В контракте должно быть четко описано, кто является ответственным за закупку сырья и материалов, за проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за ведение технологического процесса и контроль качества, включая контроль в процессе производства, и кто несет ответственность за отбор проб и анализ. В случае проведения анализа по контракту в договоре необходимо определить, обязан или не обязан исполнитель отбирать пробы в помещениях производителя.

7.13 Протоколы производства, анализов и дистрибуции, а также контрольные образцы должны храниться у заказчика или быть для него доступны. Все протоколы, относящиеся к оценке качества продукции, в случае рекламаций или предполагаемого дефекта должны быть доступны заказчику и указаны в его методиках отзыва дефектной продукции.

7.14 В контракте должно быть предусмотрено, что заказчик имеет право инспектировать технические средства исполнителя.

7.15 В случае анализа по контракту исполнитель подлежит инспектированию со стороны компетентного уполномоченного органа.

## **8 РЕКЛАМАЦИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ**

### **Принцип**

Все рекламации и другая информация относительно потенциально дефектной продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками. Обязательно должна быть создана система, которая при необходимости позволяет быстро и эффективно отозвать из торговой сети продукцию с известными или предполагаемыми дефектами, а именно если<sup>1</sup>:

---

<sup>1</sup> В ЕС указанные условия установлены статьей 117 Директивы 2001/83/ЕС.

- a) лекарственный препарат оказался вредным при обычных условиях его применения; или
- b) терапевтическая эффективность является недостаточной; или
- c) соотношение риск/польза является неприемлемым при применении в соответствии с условиями регистрации; или
- d) качественный и количественный состав не соответствует указанному в регистрационном досье;
- e) контроль лекарственного средства и/или ингредиентов, а также контроль промежуточных стадий производственного процесса не был проведен или не были выполнены некоторые другие требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи лицензии на производство.

Компетентные уполномоченные органы могут ограничить запрет на распространение лекарственного средства или его изъятие из продажи только теми сериями, которые являются предметом рассмотрения.

## **Рекламации**

8.1 Следует назначить лицо, ответственное за работу с рекламациями и за выбор принимаемых мер; в подчинении у этого лица должно быть достаточное количество вспомогательного персонала. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любой рекламации, исследовании или отзыве.

8.2 Должны быть в наличии письменные методики, определяющие действия, которые требуется предпринять в тех случаях, когда получена рекламация, касающаяся возможно дефектной продукции, включая необходимость принятия решения об отзыве.

8.3 Любая рекламация, касающаяся дефекта продукции, должна быть запротоколирована со всеми подробностями и тщательно исследована. Лицо, ответственное за контроль качества, как правило, должно принимать участие в изучении такого рода проблем.

8.4 Если дефект продукции обнаружен или предполагается в какой-то одной серии, то должно быть принято решение о проверке других серий, чтобы установить, присущ ли им такой же дефект. Особое внимание следует уделить исследованию тех серий, которые могут содержать продукцию, полученную при переработке дефектной серии.

8.5 Все решения и меры, принятые по рекламации, необходимо запротоколировать и включить в соответствующие протоколы серии.

8.6 Записи о рекламациях следует регулярно просматривать для выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, отзыва реализованной продукции.

8.7 Особое внимание следует уделять определению того, была ли рекламация следствием фальсификации.

8.8 Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы, если производитель планирует действия, являющиеся следствием возможного нарушения правил надлежащей производственной практики,

порчи продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции.

## **Отзывы**

8.9 Требуется назначить лицо, ответственное за осуществление и координацию отзывов, в подчинении у которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки с необходимой срочностью всех аспектов отзывов. Это ответственное лицо, как правило, должно быть независимо от организации сбыта и маркетинга. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть проинформировано о любом действии по отзыву.

8.10 В целях организации всей деятельности по отзывам должны быть разработаны письменные методики, регулярно проверяемые и при необходимости актуализируемые.

8.11 Необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время.

8.12 Если продукцию намерены отозвать в связи с имеющимся или предполагаемым дефектом, то необходимо сразу проинформировать все компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена эта продукция.

8.13 Протоколы дистрибуции должны быть легкодоступны лицу(ам), ответственному(ым) за отзывы, и содержать достаточную информацию об оптовых торговцах и непосредственно заказчиках, получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и/или факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции), включая тех, которые связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств.

8.14 Отозванную продукцию следует идентифицировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о том, как с ней поступить.

8.15 Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (баланс) между поставленным и возвращенным количеством продукции.

8.16 Периодически следует оценивать эффективность мероприятий по отзывам.

## **9 САМОИНСПЕКЦИЯ**

### **Принцип**

В целях контроля соответствия принципам и выполнения правил надлежащей производственной практики, а также предложения необходимых предупреждающих<sup>N</sup> и корректирующих действий следует проводить самоинспекцию.

9.1 Помещения, оборудование, документацию, технологический процесс, контроль качества, дистрибуцию лекарственных средств, вопросы, касающиеся персонала, мероприятия по работе с рекламациями и по отзывам, а также деятельность по самоинспектированию следует регулярно исследовать в соответствии с заранее определенной программой для проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

9.2 Самоинспекцию должно(ы) проводить независимо и обстоятельно назначенное(ые) компетентное(ые) лицо (лица) из числа сотрудников компании. При необходимости может быть проведен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

9.3 Проведение всех самоинспекций следует протоколировать. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций и при необходимости предложения предупреждающих<sup>N</sup> и корректирующих действий. Также должны быть составлены официальные отчеты о действиях, предпринятых вследствие инспекций.

## **Часть 2**

# **ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В КАЧЕСТВЕ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ**

## **1 ВВЕДЕНИЕ**

Руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов было опубликовано в ноябре 2000 года в качестве дополнения 18 к Руководству по GMP ЕС как свидетельство принятия в ЕС документа ICH Q7A. Оно применялось производителями и инспекторатами по GMP на добровольной основе. Статья 46(f) Директивы 2001/83/ЕС с поправками, внесенными Директивой 2004/27/ЕС, содержит новые обязанности владельцев торговых лицензий использовать в качестве исходного сырья только те действующие вещества, которые были произведены с соблюдением надлежащей производственной практики. Далее директивы устанавливают, что принципы надлежащей производственной практики для действующих веществ должны быть приняты как детальные правила. Страны-участницы согласились, что текст прежнего приложения 18 должен быть основой детальных правил для создания части 2 Руководства по GMP ЕС.

### **1.1 Цель**

Назначение правил, изложенных в части 2, связано с предоставлением руководящих указаний относительно надлежащей производственной практики (GMP) при производстве действующих веществ с соответствующей системой управления качеством. Часть 2 данного руководства также предназначена для помощи в обеспечении качества и чистоты действующих веществ в соответствии с выдвигаемыми к ним требованиями.

В части 2 данного руководства под термином «производство» понимают все операции по получению материалов, изготовлению, упаковке, переупаковке, маркировке, перемаркировке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск, хранению и распределению действующих веществ, а также по соответствующим контролям. Положения части 2 данного руководства является рекомендациями, которые необходимо выполнять, если не доказано, что они непригодны, модифицированы в любых соответствующих дополнениях к данному руководству по GMP или заменены альтернативными решениями, обеспечивающими, по меньшей мере, эквивалентный уровень обеспечения качества.

Данное руководство по GMP в целом не распространяется на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, а также не затрагивает вопросов защиты окружающей природной среды. Контроль, осуществляемый в этом случае, является непосредственной обязанностью производителя и регламентируется в других областях законодательства.

Часть 2 данного руководства не предназначена определять требования к регистрации или изменять фармакопейные требования. Она не затрагивает прав компетентных уполномоченных органов устанавливать особенные тре-

бования к регистрации/представлению заявок на регистрацию относительно действующих веществ в контексте получения регистрационных удостоверений/лицензий на производство. Все обязательства, содержащиеся в регистрационных документах, должны быть выполнены.

## 1.2 Пояснения относительно области применения

Часть 2 данного руководства применяется к производству действующих веществ, используемых в составе лекарственных препаратов для человека. Она применяется к производству стерильных действующих веществ только до момента, непосредственно предшествующего их стерилизации. Процесс стерилизации и обработка стерильных действующих веществ в асептических условиях не входят в область действия части 2 данного руководства, но эти операции следует проводить в соответствии с принципами и правилами GMP<sup>1</sup>, изложенными в части 1 данного руководства, а также в приложении 1.

Часть 2 данного руководства не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по взятию и испытанию крови изложены детально в Директиве 2002/98/ЕС и технических требованиях, которые дополняют эту директиву. Однако часть 2 данного руководства распространяется на действующие вещества, получаемые с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Правила части 2 не распространяются на лекарственные средства в упаковке «ангро» (*bulk-packaged medicinal products*). Они применяются ко всем другим исходным действующим веществам, которые являются объектом каких-либо ограничений, описанных в приложениях к этому руководству по GMP, в частности, в приложениях 2, 3, 6 и 7, где содержатся дополнительные правила для определенных видов действующих веществ. Приложения в последующем будут пересмотрены, но до тех пор, пока не будет завершен пересмотр, производители могут выбирать либо пользоваться частью 1 относительно основных требований и соответствующими приложениями для препаратов, которые входят в сферу действия этих приложений, либо уже применять часть 2.

Раздел 19 части 2 содержит правила, которые касаются только производства действующих веществ, используемых при производстве исследуемых лекарственных препаратов. Однако следует отметить, что в данном случае несмотря на наличие таких рекомендаций, законодательство РФ не требует их обязательного соблюдения<sup>2</sup>.

«Исходное сырье для производства действующего вещества» – это исходное сырье, промежуточная продукция или действующее вещество, которые используют для изготовления действующего вещества и которые как важный фрагмент вводят в структуру действующего вещества. Исходное сырье для производства действующего вещества может быть товаром – веществ-

---

<sup>1</sup> В ЕС принципы и правила GMP лекарственных средств для человека установлены Директивой 2003/94/ЕС.

<sup>2</sup> То же касается законодательства ЕС.

вом, закупленным по контракту либо торговому соглашению у одного или нескольких поставщиков, либо может производиться самостоятельно. Исходное сырье, как правило, имеет конкретные химические свойства и структуру.

Производителю следует разработать и в документальной форме обосновать определение момента, с которого начинается изготовление действующего вещества. Для процессов синтеза таким моментом является введение в технологический процесс «исходного сырья для производства действующего вещества». Для других процессов (например, ферментации, экстракции, очистки и тому подобное) такое обоснование следует разрабатывать для каждого конкретного случая. В таблице 1 приведены руководящие указания относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходное сырье для производства действующего вещества. Согласно этому, начиная с такого момента, к стадиям производства промежуточной продукции и/или действующего вещества следует применять соответствующие правила GMP. Это касается и валидации критических стадий процесса, влияющих на качество действующего вещества. Однако следует отметить, что факт выбора производителем определенной стадии, подлежащей валидации, не обязательно означает, что эта стадия является критической. Руководящие указания, приведенные в части 2 данного руководства, как правило, следует применять относительно тех стадий, которые в таблице 1 выделены серым цветом. Это не означает, что следует выполнять все приведенные в таблице 1 стадии. Жесткость правил GMP при производстве действующего вещества следует повышать по мере продвижения процесса от начальных стадий производства к завершающим стадиям, очистке и упаковке. Обработку действующих веществ с помощью физических методов, таких, как грануляция, нанесение покрытия или физических методов изменения размеров частиц (например, измельчение, микронизация) следует проводить в соответствии с требованиями части 2 данного руководства. Часть 2 данного руководства по GMP не применяется к стадиям, которые предшествуют введению веществ, определенных как «исходное сырье для производства действующего вещества».

В контексте части 2 данного руководства часто используют термин «активный фармацевтический ингредиент (АФИ)» («*Active Pharmaceutical Ingredient (API)*»), который следует рассматривать как взаимозаменяемый с термином «действующее вещество» («*Active Substance*»). Термины, употребленные в части 2 данного руководства, и определения обозначенных ими понятий (которые приведены в п. 2 раздела «Термины и определения понятий») следует применять только в контексте части 2 данного руководства. Для некоторых таких же терминов, употребленных в части 1 данного руководства и приложениях к нему, приведены определения в п. 1 раздела «Термины и определения понятий», следовательно, их следует применять только в контексте части 1 данного руководства и приложений.



**Таблица 1** – Применение части 2 данного руководства к производству АФИ

Тип производства	Применение части 2 данного руководства на стадиях (выделено серым цветом) производства данного типа				
	Производство исходного сырья для АФИ	Введение в процесс исходного сырья для производства АФИ	Производство промежуточной продукции	Выделение и очищение	Обработка физическими методами и упаковка
АФИ, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, биологической жидкости или ткани	Резка, перемешивание и/или первичная обработка	Введение в процесс исходного сырья для производства АФИ	Выделение и очищение	Обработка физическими методами и упаковка
АФИ, экстрагированные из растительного сырья	Сбор растений	Резка и первичная экстракция (экстракции)	Введение в процесс исходного сырья для производства АФИ	Выделение и очищение	Обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве АФИ	Сбор растений	Резка и первичная экстракция		Последующая экстракция	Обработка физическими методами и упаковка
АФИ, состоящие из истолченных или измельченных в порошок растений	Сбор растений и/или их выращивание и сбор урожая	Резка или измельчение			Обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация/культивирование клеток	Создание главного и рабочего банка клеток	Содержание рабочего банка клеток	Культивирование клеток и/или ферментация	Выделение и очищение	Обработка физическими методами и упаковка
«Классическая» ферментация для производства АФИ	Создание банка клеток	Содержание банка клеток	Введение клеток в ферментацию	Выделение и очищение	Обработка физическими методами и упаковка

Повышение требований GMP



## 2 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

### 2.1 Принципы

2.10 Обеспечение качества должно быть обязанностью всех лиц, занятых в производстве.

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

2.12 Система управления качеством должна охватывать организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения уверенности в том, что АФИ будет отвечать требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты.

Следует определить и оформить документально все виды деятельности, имеющие отношение к качеству.

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

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

2.15 На все виды деятельности, имеющие отношение к качеству, во время их выполнения следует вести протоколы.

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

2.17 Материалы не могут быть разрешены к выпуску или использованы до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной отделом (отделами) качества, если на предприятии не существует соответствующих систем, разрешающих такое использование (например, выпуск в статусе карантина, как описано в п. 10.20 части 2, либо использование сырья или промежуточной продукции, ожидающих завершения процедуры оценки).

2.18 Должны быть процедуры своевременного оповещения ответственных руководящих лиц об инспекциях уполномоченных органов, серьезных недостатках в отношении соблюдения правил GMP, дефектах продукции и о принятии соответствующих мер (например, о рекламациях в отношении качества, отзывах, действиях уполномоченных органов и т.д.).

## **2.2 Обязанности отдела (отделов) качества**

2.20 Отдел (отделы) качества должен (должны) быть вовлечен(ы) в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

2.21 Отдел (отделы) качества должен (должны) проверять и одобрять все соответствующие документы, связанные с качеством.

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

1 Выдача разрешения на выпуск или отбраковка всех АФИ. Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля компании-производителя (предприятия-производителя<sup>N</sup>).

2 Создание системы выдачи разрешения на выпуск (использование) или отбраковку сырья, промежуточной продукции, материалов для упаковки и маркировки.

3 Проверка заполненных протоколов производства серии и протоколов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск АФИ для дистрибуции.

4 Обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение.

5 Утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций.

6 Утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или АФИ.

7 Обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций).

8 Утверждение производителей по контракту промежуточной продукции и АФИ.

9 Утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФИ.

10 Проверка и утверждение протоколов и отчетов по валидации.

11 Обеспечение проведения расследования и принятия решений по рекламациям, связанным с качеством.

12 Обеспечение использования эффективных систем технического обслуживания и калибровки критического оборудования.

13 Обеспечение соответствующих испытаний материалов, а также документирование результатов.

14 Обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения АФИ и/или промежуточной продукции в тех случаях, когда это целесообразно.

15 Проведение проверок качества продукции (согласно указаниям, приведенным в п. 2.5 части 2).

### **2.3 Обязанности по производственной деятельности**

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

1 Подготовка, проверка, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или АФИ в соответствии с письменными методиками.

2 Изготовление АФИ и, при необходимости, промежуточной продукции в соответствии с заранее утвержденными инструкциями.

3 Проверка всех протоколов производства серий и обеспечение их заполнения и подписания.

4 Обеспечение обязательного составления сообщений обо всех отклонениях от технологического процесса и проведение их оценки, а также расследование всех критических отклонений и протоколирование полученных выводов.

5 Обеспечение чистоты производственных технических средств и, при необходимости, их дезинфекции.

6 Обеспечение выполнения необходимых калибровок, а также ведения и хранения протоколов.

7 Обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведения и хранения протоколов.

8 Обеспечение проверки и утверждения протоколов валидации и отчетов.

9 Оценка предлагаемых изменений в отношении продукции, процесса или оборудования.

10 Обеспечение квалификации новых и, при необходимости, модернизированных технических средств и оборудования.

## **2.4 Внутренние аудиты (самоинспекция)**

2.40 Для подтверждения соответствия принципам GMP в отношении АФИ необходимо регулярно проводить внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

2.41 Результаты аудитов, а также корректирующие и/или предупреждающие<sup>N</sup> действия следует документировать и доводить до сведения ответственных руководителей фирмы. Согласованные корректирующие и/или предупреждающие<sup>N</sup> действия следует выполнять своевременно и эффективно.

## **2.5 Проверка качества продукции**

2.50 Следует проводить регулярные проверки качества АФИ с целью подтверждения постоянства процесса. Подобные проверки, как правило, следует проводить и документировать ежегодно; они должны включать как минимум следующее:

- обзор критических этапов контроля в процессе производства и критических результатов испытаний АФИ;
- 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 методы;
- обзор результатов выполнения программы контроля стабильности;
- обзор всех возвратов, рекламаций и отзывов, связанных с качеством;
- обзор адекватности корректирующих и/или предупреждающих<sup>N</sup> действий.

2.51 Необходимо проанализировать результаты такой проверки и оценить, следует ли предпринять корректирующее и/или предупреждающее<sup>N</sup> действие или провести ревалидацию. Причины проведения такого корректирующего и/или предупреждающего<sup>N</sup> действия должны быть задокументированы. Согласованные корректирующие и/или предупреждающие<sup>N</sup> действия следует осуществлять своевременно и эффективно.

## **3 ПЕРСОНАЛ**

### **3.1 Квалификация персонала**

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

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

3.12 Необходимо регулярно проводить обучение персонала силами квалифицированных специалистов, в частности, по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями GMP, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Следует вести протоколы обучения и периодически его оценивать.

### **3.2 Гигиенические требования к персоналу**

3.20 Персонал должен соблюдать санитарные нормы и не иметь вредных привычек.

3.21 Персонал должен носить чистую и пригодную для работы одежду, которую при необходимости следует менять. Чтобы защитить промежуточную продукцию и АФИ от контаминации, следует использовать (при необходимости) дополнительную защитную одежду, закрывающую голову, лицо, руки и кисти рук.

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

3.23 Курить, пить, жевать, принимать пищу и хранить пищевые продукты допускается только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон.

3.24 При наличии у сотрудников инфекционных заболеваний или открытых повреждений на незащищенных участках поверхности тела, их следует отстранить от участия в работе, поскольку при этом качество АФИ подвергается риску. Любое лицо с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями кожи (по результатам медицинского обследования или наблюдения) следует отстранить от работ, при выполнении которых состояние его здоровья может оказать неблагоприятное воздействие на качество АФИ, до тех пор, пока его состояние не улучшится, или квалифицированный медицинский персонал не установит, что участие сотрудника в производстве не будет подвергать риску безопасность или качество АФИ.

### **3.3 Консультанты**

3.30 Консультанты, дающие рекомендации по производству и контролю промежуточной продукции или АФИ, должны иметь достаточный уровень образования, подготовки, практический опыт или любое их сочетание

для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых их пригласили.

3.31 Необходимо вести протоколы с указанием имени, адреса и квалификации консультантов, а также типа предоставляемых ими услуг.

## 4 ЗДАНИЯ И ПОМЕЩЕНИЯ

### 4.1 Проектирование и строительство

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

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

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

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

4.14 Следует определить конкретные зоны или другие системы контроля для следующих видов деятельности:

- получение, идентификация, отбор проб и карантин поступающих материалов до выдачи разрешения на выпуск (использование<sup>N</sup>) или до отбраковки;

- хранение промежуточной продукции и АФИ в статусе карантина до выдачи разрешения на выпуск (использование<sup>N</sup>) или до отбраковки;

- отбор проб промежуточной продукции и АФИ;

- хранение отбракованных материалов до избавления от них (например, возврата, повторной обработки или уничтожения);

- хранение материалов, которые разрешены к выпуску (использованию<sup>N</sup>);

- технологические операции;

- операции по упаковке и маркировке;

- лабораторные работы.

4.15 Необходимо предусмотреть наличие адекватных и чистых помещений для оборудования гигиенических и туалетных комнат. В таких помещениях должны быть горячая и холодная вода, мыло или моющее средство,

воздушные сушилки или одноразовые полотенца. Помещения для мытья и туалетные комнаты должны быть отделены от производственных зон, но легкодоступны. При необходимости следует обеспечить наличие помещений для душевых и/или раздевалок.

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

## **4.2 Системы снабжения**

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

4.21 При необходимости должны быть в наличии 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 уделить зонам, в которых АФИ подвергаются воздействию окружающей среды.

4.22 Если воздух рециркулирует в производственных зонах, необходимо предпринять меры для контроля риска контаминации и перекрестной контаминации.

4.23 Стационарный трубопровод следует должным образом идентифицировать. Это можно сделать с помощью обозначения отдельных трубопроводов, соответствующей документации, систем компьютерного контроля или иными способами. Трубы следует располагать таким образом, чтобы избежать риска контаминации промежуточной продукции или АФИ.

4.24 Стоки должны иметь адекватные размеры и быть снабжены системой воздушного затвора или, если это необходимо, устройством для предотвращения обратного потока.

## **4.3 Вода**

4.30 Вода, используемая в производстве АФИ, должна быть пригодной для применения в соответствии с предполагаемым назначением.

4.31 Если нет других указаний, вода, используемая в технологическом процессе, должна как минимум соответствовать требованиям руководства ВОЗ по качеству питьевой воды<sup>1</sup>.

4.32 Если нормы для питьевой воды недостаточны для обеспечения качества АФИ и необходимы более строгие спецификации химического и микробиологического качества воды, следует установить соответствующие спецификации в отношении физических/химических свойств, общего количества микроорганизмов, недопустимых микроорганизмов и/или эндотоксинов.

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

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

#### **4.4 Локализация**

4.40 Изготовление сенсibiliзирующих веществ, таких, как пенициллины или цефалоспорины, следует осуществлять в специально предназначенных для этого производственных зонах, которые могут включать помещения, оборудование для обработки воздуха и технологическое оборудование.

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

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

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

---

<sup>1</sup> См. раздел «Нормативные ссылки».



## **4.5 Освещение**

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

## **4.6 Сточные воды и отходы**

4.60 Сточные воды, отходы и другой мусор (например, твердые, жидкие и газообразные побочные продукты производства) внутри и снаружи зданий, а также на непосредственно прилегающей территории следует удалять своевременно, обеспечивая безопасность и соблюдая санитарно-гигиенические нормы. Контейнеры для мусора и/или сточные трубы должны быть четко идентифицированы.

## **4.7 Санитарная обработка и техническое обслуживание**

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

4.71 Следует разработать письменные методики, в которых указать лиц, ответственных за санитарную, привести графики проведения очистки, перечислить методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений.

4.72 При необходимости следует также разработать письменные методики по использованию соответствующих родентицидов, инсектицидов, фунгицидов, фумигантов и средств для очистки и санитарной обработки, чтобы избежать контаминации оборудования, сырья, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточной продукции и АФИ.

# **5 ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ**

## **5.1 Проектирование и конструкция**

5.10 Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и АФИ, должно быть надлежащим образом спроектировано, иметь соответствующие размеры и располагаться в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, санитарную обработку (при необходимости) и техническое обслуживание.

5.11 Оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы поверхности, контактирующие с сырьем, промежуточной продукцией или АФИ, не изменяли качество промежуточной продукции и АФИ сверх пределов, установленных в официальных или других спецификациях.

5.12 Технологическое оборудование следует использовать только в пределах установленного при его квалификации рабочего диапазона.

5.13 Основное оборудование (например, реакторы, емкости для хранения) и стационарные технологические линии, используемые во время изго-

товления промежуточной продукции или АФИ, следует соответствующим образом идентифицировать.

5.14 Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие, как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не должны контактировать с промежуточной продукцией или АФИ, чтобы не изменять их качество сверх пределов, установленных в официальных или других спецификациях. Следует провести оценку любых отклонений от этого правила, чтобы удостовериться в отсутствии нежелательного воздействия, которое могло бы повлечь за собой непригодность материала для использования. При возможности следует использовать смазки и масла пищевого качества.

5.15 При возможности следует использовать закрытое или герметично закрывающееся оборудование. Если используется открытое оборудование или его открывают, необходимо принять меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

5.16 Необходимо хранить комплект чертежей используемого оборудования, а также критических установок (например, оснастки оборудования приборами и системами снабжения).

## **5.2 Техническое обслуживание и очистка оборудования**

5.20 Следует установить графики и процедуры (с назначением ответственных лиц) проведения профилактического технического обслуживания оборудования.

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

- назначение лица, ответственного за очистку оборудования;
- графики очистки, включая (при необходимости) графики санитарной обработки;
- полное описание методов и материалов, включая разведение моющих средств, используемых для очистки оборудования;
- инструкции по разборке и сборке каждой (при необходимости) единицы оборудования для обеспечения надлежащей очистки;
- инструкции по удалению или затушевыванию маркировки предыдущей серии;
- инструкции по защите чистого оборудования от контаминации перед его использованием;
- инспектирование оборудования в отношении чистоты непосредственно перед использованием, если это практически осуществимо;
- установление (при необходимости) максимального промежутка времени между окончанием процесса и очисткой оборудования.

5.22 Оборудование и принадлежности следует очищать, хранить и при необходимости подвергать санитарной обработке или стерилизовать для пре-

дотвращения контаминации или переноса материала, которые могут изменить качество промежуточной продукции и АФИ сверх пределов, установленных в официальных или других спецификациях.

5.23 Если оборудование предназначено для непрерывного технологического процесса или для производства на основании принципа проведения кампаний последовательных серий одной и той же промежуточной продукции или одного и того же АФИ, очистку оборудования следует проводить через определенные промежутки времени во избежание накопления и переноса загрязняющих веществ (например, продуктов разложения или недопустимого количества микроорганизмов).

5.24 Неспециализированное оборудование в промежутках между изготовлением различных веществ следует очищать во избежание перекрестной контаминации.

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

5.26 Оборудование должно быть четко идентифицировано относительно его содержимого и статуса чистоты с помощью соответствующих средств.

### **5.3 Калибровка**

5.30 Приборы для взвешивания, аппаратура для регулирования и контроля, а также измерительное и испытательное оборудование, которое является критическим для обеспечения качества промежуточной продукции или АФИ, следует калибровать в соответствии с письменными методиками и установленным графиком.

5.31 Калибровку оборудования следует проводить с использованием стандартов, сопоставимых с сертифицированными стандартами, если таковые имеются.

5.32 Необходимо вести протоколы таких калибровок.

5.33 Следует знать и иметь возможность проверить текущее состояние критического оборудования в отношении калибровки.

5.34 Не следует использовать приборы, не соответствующие калибровочным критериям.

5.35 Причины отклонения от утвержденных стандартов калибровки для критических приборов необходимо расследовать, чтобы определить возможность их воздействия на качество промежуточной продукции и АФИ, произведенных с использованием данного оборудования после его последней успешной калибровки.

### **5.4 Компьютеризированные системы**

5.40 Компьютеризированные системы, относящиеся к GMP, подлежат валидации. Глубина и масштаб валидации зависят от многообразия, сложности и критичности применения компьютеров.

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

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

5.43 Необходимо, чтобы компьютеризированные системы имели достаточный уровень контроля для предотвращения несанкционированного доступа или изменения данных. Следует предусмотреть возможность контроля для предотвращения ошибок в данных (например, система выключается, и данные не сохраняются). Следует вести протокол, содержащий информацию о любых изменениях данных, о предшествующем вводе данных, о лице, которое внесло изменение, а также о дате и времени внесения изменения.

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

5.45 Если критические данные вводят вручную, следует предусмотреть дополнительную проверку точности их введения. Это может сделать второй оператор или сама система.

5.46 Инциденты, связанные с компьютеризированными системами, которые могут повлиять на качество промежуточной продукции или АФИ, на достоверность записей или результатов испытаний, следует протоколировать и расследовать.

5.47 Изменения в компьютеризированных системах следует осуществлять в соответствии с методиками внесения изменений, официально их санкционировать, документировать и испытывать. Следует сохранять протоколы всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти протоколы должны быть доказательством того, что система поддерживается в валидированном состоянии.

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

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

## **6 ДОКУМЕНТАЦИЯ И ПРОТОКОЛЫ**

### **6.1 Система документации и спецификации**

6.10 Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или АФИ, следует составлять, проверять, утверждать и распространять в соответствии с письменными методиками. Такие документы могут быть изложены на бумаге или представлены в электронном виде.

6.11 Выдачу, пересмотр, замену или изъятие всей документации следует контролировать, обеспечивая прослеживаемость истории пересмотров.

6.12 Следует разработать методику сохранения всех соответствующих документов (например, отчетов о разработке, отчетов о масштабировании, отчетов о передаче технологий, отчетов о валидации процесса, протоколов обучения, протоколов производства, протоколов контроля и протоколов распределения). Необходимо указать сроки хранения этих документов.

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

6.14 Если в протоколы вносят записи, то их следует выполнять несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения операций; лицо, сделавшее запись, должно быть идентифицировано. Исправления в записях должны быть датированы и подписаны; они не должны препятствовать прочтению записи в ее первоначальном виде.

6.15 В течение периода хранения оригиналы или копии протоколов должны быть легкодоступны на предприятии, где осуществлялись работы, описанные в этих протоколах. Допускается также быстрое получение протоколов из других мест хранения с помощью электронных или других средств.

6.16 Спецификации, инструкции, методики и протоколы 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 протоколы, то необходимо иметь соответствующее оборудование для поиска, а также средства для изготовления печатных копий.

6.17 Необходимо разработать и документировать спецификации на сырье, промежуточную продукцию (при необходимости), АФИ и материалы для маркировки и упаковки. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы, такие, как вспомогательные вещества и материалы, прокладки или другие материалы, используемые в ходе изготовления промежуточной продукции или АФИ, которые могут быть критическими для качества. Следует установить и задокументировать критерии приемлемости для контроля в процессе производства.

6.18 Если используются электронные подписи на документах, то они должны быть подлинными и обеспеченными защитой.

## **6.2 Протокол очистки и использования оборудования**

6.20 В протоколах 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, которую обрабатывали на оборудовании, а также лицо, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

6.21 Если оборудование предназначено для производства одного наименования промежуточной продукции или АФИ, серии которого производят в определенной последовательности, то нет необходимости вести отдельные протоколы для оборудования. В случаях использования специально предназначенного оборудования протоколы очистки, технического обслуживания и эксплуатации могут быть либо частью протокола серии, либо отдельным документом.

### **6.3 Протоколы в отношении сырья, промежуточной продукции, материалов для маркировки и упаковки АФИ**

6.30 Необходимо вести протоколы, в которых указаны:

- название производителя, идентификация и количество каждой поставки каждой серии сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки или упаковки АФИ; наименование поставщика; контрольный номер (номера) поставщика (если известен) или другой идентификационный номер; номер, присвоенный при получении, и дата получения;
- результаты всех проведенных испытаний или проверок и сделанные на их основании выводы;
- документы, в которых отслеживается использование материалов;
- документация по оценке и проверке материалов для маркировки и упаковки АФИ на соответствие установленным спецификациям;
- окончательное решение относительно забракованного сырья, промежуточной продукции или материалов для маркировки и упаковки АФИ.

6.31 Следует сохранять образцы этикеток (утвержденные) для сравнения с выданными этикетками.

### **6.4 Основные производственные инструкции (основные протоколы производства и контроля)**

6.40 Для обеспечения однородности от серии к серии необходимо, чтобы основные производственные инструкции для каждого вида промежуточной продукции и АФИ были подготовлены, датированы и подписаны одним лицом, а также проверены, датированы и подписаны независимым лицом из отдела качества.

6.41 Основные производственные инструкции должны включать:

- наименование выпускаемой промежуточной продукции или АФИ, а также при необходимости идентификационный код документа;
- полный перечень сырья и промежуточной продукции с указанием наименований или кодов, достаточно специфичных для того, чтобы можно было определить любые специальные характеристики качества;
- точное указание количества или относительного количества каждого наименования используемого сырья или промежуточной продукции с указанием единиц измерения. Если такое количество не является фиксированным, то необходимо привести расчет для каждого размера серии или режима тех-

нологического процесса. Следует приводить отклонения от указанных количеств, если они обоснованы;

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

– подробные производственные инструкции, в том числе:

- последовательность, которую необходимо соблюдать;
- используемые диапазоны параметров процесса;
- инструкции 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 следует соблюдать, или соответствующие перекрестные ссылки на них, когда это необходимо;

– инструкции по хранению промежуточной продукции или АФИ для обеспечения их пригодности к использованию, включая материалы для маркировки и упаковки, а также особые условия хранения с указанием сроков, когда это целесообразно.

## **6.5 Протоколы производства серий (протоколы производства и контроля серий)**

6.50 Протоколы производства серий должны быть подготовлены для каждой промежуточной продукции и АФИ и включать полную информацию об изготовлении и контроле каждой серии. Перед выдачей протокол производства серии следует проверять, чтобы убедиться, что он представляет собой правильную версию и удобочитаемое точное воспроизведение соответствующей основной производственной инструкции. Если протокол производства серии составлен на основании отдельной части основного документа, то такой документ должен содержать ссылку на используемую действующую основную производственную инструкцию.

6.51 Такие протоколы должны быть пронумерованы с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, датированы и подписаны при выдаче. При непрерывном производстве код продукции, а также дата и время выпуска могут служить уникальным идентификатором до присвоения окончательного номера.

6.52 Информация о завершении каждой важной стадии в протоколах производства серий (протоколы производства и контроля) должна включать:

- дату и, если необходимо, время;
- указание основного используемого оборудования (например, реакторов, сушилок, мельниц и т.п.);

- специфическую идентификацию каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;
- зарегистрированные фактические результаты в отношении 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 АФИ;
- образец этикетки для АФИ или промежуточной продукции, если последняя изготовлена для продажи;
- любое замеченное отклонение, его оценку, информацию о проведенном расследовании (при необходимости) или ссылку на такое расследование, если соответствующие документы хранят отдельно;
- результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.

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

## **6.6 Протоколы лабораторного контроля**

6.60 Протоколы лабораторного контроля должны включать полную информацию о данных, полученных в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и стандартам, включая исследования и количественные определения, а именно:

- описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название материала или источника, номер серии или другой характерный код, дату отбора пробы и, при необходимости, количество образца, представленного для проведения испытаний, и дату его получения;
- описание каждого используемого метода испытаний или ссылку;
- указание массы или меры 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 необработанных 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;



- протокол всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая, например, единицы измерения, коэффициенты пересчета и коэффициенты эквивалентности;
- изложение результатов испытаний и их соответствия установленным критериям приемлемости;
- подпись лица, проводившего каждое испытание, и даты их проведения;
- дату и подпись второго лица, свидетельствующую, что оригиналы протоколов были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным стандартам.

6.61 Следует также вести полные протоколы для:

- любых изменений установленных аналитических методов;
- периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, измерительных приборов и регистрирующих устройств;
- всех испытаний АФИ на стабильность;
- расследования случаев несоответствия спецификациям.

## **6.7 Обзор протоколов производства серий**

6.70 Должны быть разработаны письменные методики, которым необходимо следовать при обзоре и утверждении протоколов производства и лабораторного контроля серий, включая упаковку и маркировку, для определения соответствия промежуточной продукции или АФИ установленным спецификациям перед выдачей разрешения на выпуск серии или перед ее дистрибуцией.

6.71 Протоколы производства серий и протоколы лабораторного контроля на критических стадиях процесса подлежат проверке и утверждению отделом (отделами) качества перед выдачей разрешения на выпуск или перед дистрибуцией каждой серии АФИ. Протоколы производства и лабораторного контроля для некритических стадий процесса могут быть проверены квалифицированным персоналом производственного отдела или других подразделений в соответствии с методиками, утвержденными отделом (отделами) качества.

6.72 Все отчеты об отклонениях, расследованиях и несоответствии спецификациям следует оценивать в процессе обзора протокола серии перед выдачей разрешения на выпуск этой серии.

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

## 7 УПРАВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛАМИ

### 7.1 Общий контроль

7.10 Должны быть в наличии письменные методики, описывающие получение, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, проведение испытаний, а также одобрение или отбраковку материалов.

7.11 Производителям промежуточной продукции и/или АФИ следует иметь систему оценки поставщиков критических материалов.

7.12 Материалы следует приобретать в соответствии с согласованными спецификациями; их поставщик или поставщики должны быть утверждены отделом (отделами) качества.

7.13 Если поставщик критического материала не является его производителем, то производителю промежуточной продукции и/или АФИ следует знать название и адрес производителя этого материала.

7.14 Изменение источника поставки критического сырья следует проводить в соответствии с указаниями, приведенными в разделе 13 части 2 («Контроль изменений»).

### 7.2 Получение и карантин

7.20 При получении и перед приемкой каждый контейнер с материалами или группу контейнеров обследуют визуально на правильность маркировки (включая сопоставление наименования, использованного поставщиком, и наименования, присваиваемого на месте, если они различны) и наличие повреждений контейнера, поврежденных пломб, следов взлома или загрязнения. Материалы следует содержать в карантине до отбора проб, исследования или проведения испытаний и до получения разрешения на их использование.

7.21 Прежде чем смешивать поступившие материалы с имеющимися запасами (например, растворителями или запасами в накопительных бункерах), их следует идентифицировать как соответствующие требованиям к этим материалам, прошедшие необходимые испытания и разрешенные для использования. Необходимо предусмотреть процедуры по предотвращению ошибочной разгрузки поступивших материалов в имеющийся запас.

7.22 Если поставки ангро (*bulk deliveries*) осуществляются в неспециализированных емкостях, то необходимо гарантировать, что эти емкости не являются источником перекрестной контаминации. Такая гарантия обеспечивается одной или несколькими мерами, а именно:

- наличием сертификата очистки;
- испытанием на наличие следов примесей;
- аудитом поставщика.

7.23 Большие контейнеры для хранения и обслуживающие их трубопроводы, линии наполнения и разгрузки следует должным образом идентифицировать.

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

### **7.3 Отбор проб и испытания материалов, поступивших для производства**

7.30 Следует провести хотя бы одно испытание, чтобы подтвердить подлинность каждой серии материала, за исключением материалов, описанных в п. 7.32 части 2. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, то вместо проведения других испытаний можно использовать сертификат анализа поставщика.

7.31 Процедура утверждения поставщика должна включать оценку, обеспечивающую адекватное свидетельство (например, предшествующий опыт получения качественных материалов) способности производителя постоянно поставлять материалы, соответствующие спецификациям. Прежде чем сократить объем испытаний на месте производства, следует провести полный анализ, как минимум, трех серий. Тем не менее, следует проводить полный анализ через определенные отрезки времени и сравнивать его результаты с данными сертификата анализа поставщика. Достоверность данных сертификатов анализа следует регулярно проверять.

7.32 Технологические добавки, опасное или высокотоксичное сырье и другие особые материалы или материалы, передаваемые другому отделу, находящемуся в пределах сферы контроля компании-производителя (предприятия-производителя<sup>N</sup>) АФИ, нет необходимости подвергать испытаниям при наличии сертификата анализа производителя этого сырья, удостоверяющего соответствие данного сырья установленным спецификациям. Определению идентичности этих материалов способствует визуальное обследование контейнеров, этикеток и регистрация номеров серий. Отказ от испытания таких материалов на месте следует обосновывать и документировать.

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

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

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

## **7.4 Хранение**

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

7.41 Материалы, хранящиеся в картонных цилиндрических емкостях, мешках или ящиках, следует размещать над полом и располагать таким образом, чтобы дать возможность при необходимости провести очистку и осмотр.

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

7.43 Некоторые материалы в соответствующих контейнерах могут храниться снаружи при условии, что идентифицирующие этикетки остаются разборчивыми, а контейнеры надлежащим образом очищают перед вскрытием.

7.44 Отбракованный материал должен быть идентифицирован и находиться под контролем в карантине, чтобы предотвратить его несанкционированное использование в производстве.

## **7.5 Повторная оценка**

7.50 Материалы следует подвергать повторной оценке для того, чтобы определить их пригодность для использования (например, после длительного хранения или воздействия тепла или влажности).

# **8 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС И КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА**

## **8.1 Технологические операции**

8.10 Сырье для производства промежуточной продукции и АФИ следует взвешивать или отмеривать в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность к использованию. Необходимо, чтобы весы и устройства для измерения объема имели точность, приемлемую для предполагаемого использования.

8.11 Если материал разъединяют на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, контейнер, в который поступает материал, должен быть пригодным для этого и маркирован таким образом, чтобы была в наличии следующая информация:

- название материала и/или его код;
- приемочный или контрольный номер;
- масса или количество материала в новом контейнере;

– при необходимости дата проведения повторной оценки или повторных испытаний.

8.12 Следует наблюдать за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения и удостоверять их выполнение либо подвергать их эквивалентному контролю. Перед использованием материалов производственный персонал должен удостовериться в том, что они действительно являются теми материалами, которые указаны в протоколе серии для данной промежуточной продукции или АФИ.

8.13 Следует установить наблюдение за другими критическими операциями и удостоверять их выполнение или подвергать их эквивалентному контролю.

8.14 Фактические выходы следует сопоставлять с ожидаемыми выходами на определенных стадиях технологического процесса. Ожидаемые выходы в соответствующих пределах следует определить на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных работ. Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, должны быть расследованы, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на показатели качества соответствующих серий.

8.15 Любое отклонение должно быть задокументировано и объяснено. Любое критическое отклонение должно быть расследовано.

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

8.17 Материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, следует надлежащим образом контролировать для предотвращения несанкционированного использования.

## **8.2 Пределы для времени**

8.20 Если в основной производственной инструкции (см. пункт 6.41 части 2) приведены пределы для времени (временные рамки), их следует соблюдать для обеспечения качества промежуточной продукции и АФИ. Выход за временные рамки следует документировать и оценивать. Установление пределов для времени может быть неуместно, если процесс ведется с целью достижения заданного значения (например, достижение необходимого значения рН, гидрогенизация, сушка до предварительно установленной величины параметра), поскольку завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

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

### **8.3 Отбор проб и контроль в процессе производства**

8.30 Следует разработать письменные методики наблюдения за ходом процесса и контроля выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции и АФИ. Контрольные точки в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости следует определять на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании предшествующего опыта производства.

8.31 Критерии приемлемости, тип и объем испытаний могут зависеть от природы выпускаемых промежуточной продукции и АФИ, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на вариативность 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 очищения) следует проводить более жесткий контроль.

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

8.33 Контроль в процессе производства может осуществлять квалифицированный персонал производственного отдела, и корректировать процесс можно без предварительной санкции отдела качества, если такая корректировка проводится в заранее установленных пределах, утвержденных отделом качества. Все испытания и их результаты следует полностью оформлять документально как часть протокола серии.

8.34 Должны быть письменные методики, в которых описаны методы отбора проб для материалов, находящихся в процессе производства, промежуточной продукции и АФИ. Планы отбора проб и методики должны базироваться на научно обоснованном порядке отбора проб.

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

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.

### **8.4 Смешивание серий промежуточной продукции или АФИ**

8.40 В части 2 данного руководства смешивание определяется как процесс объединения материалов в рамках одной и той же спецификации для получения однородной промежуточной продукции или АФИ. Смешивание в процессе производства частей одной и той же серии (например, объединение нескольких загрузок центрифуги из одной серии, полученной при кристалли-

зации) или объединение частей различных серий для последующей обработки считается частью технологического процесса и не рассматривается как смешивание.

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.

8.42 Операции смешивания приемлемы, в частности, для:

- смешивания небольших серий для увеличения размера серии;
- смешивания остатков (то есть относительно небольших количеств выделенного материала) серий одной и той же промежуточной продукции или одного и того же АФИ для получения единой серии.

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

8.44 Необходимо, чтобы протокол серии процесса смешивания обеспечивал возможность обратного прослеживания отдельных серий, из которых сделана смесь.

8.45 В тех случаях, когда физические характеристики АФИ являются критическими (например, АФИ предназначен для получения твердых лекарственных форм или суспензий для орального применения), операции смешивания следует валидировать, чтобы продемонстрировать однородность объединенной серии. Валидация должна включать проведение испытаний критических характеристик (например, распределения частиц по размерам, насыпной плотности и плотности после усадки), на которые может оказать влияние процесс смешивания.

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

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

## **8.5 Контроль контаминации**

8.50 Остатки материалов можно вносить в последующие серии той же промежуточной продукции или АФИ при условии адекватного контроля. Это могут быть остатки, налипшие на стенку микронизатора, слой влажных кристаллов, оставшихся на стенках бака центрифуги после разгрузки, и остатки, образовавшиеся в результате неполной выгрузки жидкостей или кристаллов из рабочей емкости при переносе материала на следующую стадию процесса. Такое внесение не должно повлечь за собой переноса продуктов разложения

или микробной контаминации, которые могут отрицательно повлиять на установленный профиль примесей АФИ.

8.51 Технологические операции следует проводить таким образом, чтобы предотвратить контаминацию промежуточной продукции или АФИ другими материалами.

8.52 С целью предотвращения контаминации следует соблюдать особые меры предосторожности при работе с АФИ после их очищения.

## **9 УПАКОВКА И ИДЕНТИФИЦИРУЮЩАЯ МАРКИРОВКА АФИ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ**

### **9.1 Общие сведения**

9.10 Должны быть письменные методики, в которых описаны получение, идентификация, помещение в карантин, отбор проб, исследование и/или испытание и выдача разрешения на использование материалов для упаковки и маркировки, а также обращение с ними.

9.11 Материалы для упаковки и маркировки должны соответствовать установленным спецификациям. Те из них, которые не соответствуют спецификациям, должны быть отбракованы для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

9.12 Следует вести протоколы для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, исследовании или испытании, а также об их принятии или отбраковке.

### **9.2 Упаковочные материалы**

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

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

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

### **9.3 Выдача этикеток и контроль**

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

9.31 Следует применять процедуры сопоставления количества выданных, использованных и возвращенных этикеток, чтобы можно было оценить



расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Такие расхождения необходимо расследовать, а полученные результаты должны быть утверждены отделом (отделами) качества.

9.32 Все лишние этикетки с номерами серий или другой печатью, относящейся к этим сериям, должны быть уничтожены. Возвращенные этикетки следует содержать и хранить таким образом, чтобы предотвратить путаницу и обеспечить правильную идентификацию.

9.33 Устаревшие этикетки и этикетки с просроченными датами следует уничтожать.

9.34 Оборудование, используемое для печатания этикеток при операциях упаковки, следует контролировать в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в протоколе производства серии.

9.35 Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, следует тщательно проверять в отношении их подлинности и соответствия спецификациям, приведенным в основном протоколе производства. Результаты такой проверки следует документировать.

9.36 Образец отпечатанной этикетки, репрезентативный для использованных этикеток, следует включать в протокол производства серии.

## **9.4 Операции по упаковке и маркировке**

9.40 Должны быть в наличии документированные процедуры, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

9.41 В операциях по маркировке должно быть предусмотрено предотвращение путаницы. Необходимо физическое или пространственное разделение работ, связанных с другой промежуточной продукцией или АФИ.

9.42 На этикетках, используемых для маркировки наружной поверхности контейнеров с промежуточной продукцией или АФИ, следует указать название или идентификационный код, номер серии продукции и условия хранения, если такая информация является критической для обеспечения качества промежуточной продукции или АФИ.

9.43 Если промежуточная продукция или АФИ предназначены для транспортирования за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке следует указать также название и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортирования и любые особые узаконенные требования. Для промежуточной продукции и АФИ, имеющих срок годности, на этикетке и в сертификате анализа следует указать дату истечения срока годности. Для промежуточной продукции и АФИ, для которых установлена дата повторных испытаний, эту дату следует указать на этикетке и/или в сертификате анализа.

9.44 Технические средства для упаковки и маркировки непосредственно перед их использованием следует проверить, чтобы убедиться, что удалены все материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка должна быть задокументирована в протоколах производства

серии, в журнале эксплуатации технических средств или отражена в другой системе документирования.

9.45 Упакованную и маркированную промежуточную продукцию или АФИ следует проверить, чтобы убедиться, что контейнеры и пачки (первичная и вторичная упаковка<sup>N</sup>) серии имеет правильную маркировку. Эта проверка должна быть частью операции по упаковке. Результаты такой проверки должны быть отражены в протоколе производства серии или в протоколах контроля.

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

## **10 ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБУЦИЯ**

### **10.1 Процедуры складирования**

10.10 Следует предусмотреть помещения и технические средства для хранения всех материалов при соответствующих условиях (например, при контролируемых температуре и влажности, когда это необходимо). Следует протоколировать параметры этих условий, если они являются критическими для сохранения характеристик материалов.

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

### **10.2 Процедуры дистрибуции**

10.20 АФИ и промежуточную продукцию следует разрешать для дистрибуции третьим сторонам только после выдачи разрешения на их выпуск отделом (отделами) качества. АФИ и промежуточная продукция в статусе карантина могут быть переданы в другой отдел, находящийся в сфере контроля компании (предприятия-производителя<sup>N</sup>), если это разрешено отделом (отделами) качества, при наличии соответствующего контроля и документации.

10.21 Необходимо, чтобы условия транспортирования АФИ и промежуточной продукции не оказывали отрицательного воздействия на их качество.

10.22 На этикетке должны быть указаны особые условия транспортирования или хранения АФИ или промежуточной продукции.

10.23 Производитель должен убедиться в том, что являющееся субподрядчиком транспортное агентство, ответственное за перевозку АФИ или промежуточной продукции, осведомлено о соответствующих условиях транспортирования и хранения и соблюдает их.

10.24 Должна быть система, позволяющая быстро установить распределение каждой серии промежуточной продукции и/или АФИ, что дает возможность их отзыва.

## 11 ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

### 11.1 Общий контроль

11.10 Необходимо, чтобы независимый отдел (отделы) качества имел(и) в своем распоряжении соответствующее лабораторное оборудование.

11.11 Должны быть в наличии письменные методики, в которых отражены отбор проб, проведение испытаний, одобрение или отбраковка материалов, а также занесение в протокол и хранение лабораторных данных. Лабораторные протоколы следует вести в соответствии с указаниями, приведенными в подразделе 6.6 части 2.

11.12 Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний должны быть научно обоснованы и пригодны для гарантии того, что сырье, промежуточная продукция, АФИ, этикетки и упаковочные материалы соответствуют установленным стандартам качества и/или чистоты. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать тем, которые приведены в регистрационном досье. Кроме того, могут быть спецификации, дополняющие регистрационные спецификации. Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, должны быть составлены соответствующим организационным подразделением и утверждены отделом (отделами) качества.

11.13 Следует разработать надлежащие спецификации для АФИ, соответствующие принятым стандартам и согласующиеся с процессом производства. Спецификации должны включать контроль примесей (например, органических и неорганических примесей или остаточных растворителей). Если имеется спецификация для АФИ в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов следует установить пределы, требующие принятия мер (*action limits*), а также определить нежелательные микроорганизмы и соблюдать эти требования. Если имеется спецификация для АФИ в отношении содержания эндотоксинов, то следует установить соответствующие пределы, требующие принятия мер, и соблюдать их.

11.14 Процедуры лабораторного контроля следует выполнять и документировать во время выполнения. Любое отклонение от вышеуказанных процедур следует документировать и объяснять.

11.15 Любые полученные данные о несоответствии спецификации следует проанализировать и документально оформить согласно установленной процедуре. В соответствии с этой процедурой следует проанализировать данные, дать оценку существующим проблемам, определить необходимые корректирующие действия и сделать выводы. Любой повторный отбор проб и/или проведение повторных испытаний после получения результатов несоответствия спецификации следует выполнять согласно письменной методике.

11.16 Реактивы и стандартные растворы следует готовить и маркировать в соответствии с письменными методиками. Если это целесообразно, для аналитических реактивов или стандартных растворов следует установить даты «использовать до» и наклеить соответствующие этикетки.

11.17 Для производства АФИ (при необходимости) следует получить первичные стандартные образцы. Источник каждого первичного стандартного образца следует документировать. Необходимо вести протоколы хранения каждого первичного стандартного образца и его использования в соответствии с рекомендациями поставщика. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанного источника, как правило, используют без проведения испытаний, если они хранятся в условиях, рекомендованных поставщиком.

11.18 Если первичный стандартный образец нельзя получить из официально признанного источника, следует создать «внутренний» первичный стандартный образец. Следует провести надлежащие испытания для установления полной идентичности и чистоты такого первичного стандартного образца. Необходимо сохранять соответствующую документацию этих испытаний.

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

## **11.2 Испытания промежуточной продукции и АФИ**

11.20 Для каждой серии промежуточной продукции и АФИ следует провести лабораторные испытания с целью определения соответствия спецификациям.

11.21 Как правило, для каждого АФИ следует установить 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 примеси и классификацию каждой идентифицированной примеси (например, органическая и неорганическая примеси, растворитель). Профиль примесей, как правило, зависит от особенностей технологического процесса и происхождения АФИ. Как правило, нет необходимости определять профиль примесей для АФИ растительного или животного происхождения. Вопросы, связанные с биотехнологией, рассматриваются в Руководстве ICH Q6B<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа.

11.22 Профиль примесей через определенные отрезки времени следует сравнивать с профилем примесей, приведенным в документах, которые поданы в регуляторные органы, или с ранее полученными данными, чтобы обнаружить изменения в АФИ, являющиеся результатом изменений сырья, параметров работы оборудования или технологического процесса.

11.23 Следует проводить соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и АФИ, если их микробиологическое качество специфицировано.

### **11.3 Валидация аналитических методик** – см. раздел 12 части 2.

### **11.4 Сертификаты анализов**

11.40 По запросу для каждой серии промежуточной продукции или АФИ должны быть выданы оригиналы сертификатов анализов.

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

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

11.43 Сертификаты должны быть датированы и подписаны уполномоченным персоналом отдела (отделов) качества и содержать название, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен предприятием по переупаковке или повторной обработке, в сертификате анализа следует указать его название, адрес, номер телефона и дать ссылку на название первоначального производителя.

11.44 Если предприятием по переупаковке/повторной обработке, агентами или брокерами либо от их имени выдаются новые сертификаты, то в них следует указывать название, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализ. Такие сертификаты должны также содержать ссылку на название и адрес первоначального производителя и на первоначальный сертификат серии, копию которого следует прилагать.

### **11.5 Контроль стабильности АФИ**

11.50 Следует разработать документированную и постоянно действующую программу для контроля стабильности характеристик АФИ; полученные результаты необходимо использовать для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности.

11.51 Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, должны пройти валидацию и позволять получать необходимые данные о стабильности.

11.52 Образцы для испытания на стабильность следует хранить в контейнерах (упаковках), моделирующих торговый контейнер. Например, если АФИ реализуют в мешках, упакованных в картонные цилиндрические емкости, то образцы для испытаний на стабильность могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в емкости меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу цилиндрических емкостей, в которых препарат поступает в продажу.

11.53 Как правило, в программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности должны быть включены первые три коммерческие производственные серии. Однако если данные предварительного изучения свидетельствуют, что АФИ могут сохранять стабильность, по крайней мере, в течение двух лет, то можно использовать менее трех серий.

11.54 После этого в программу испытаний на стабильность необходимо включать как минимум одну произведенную серию АФИ в год (за исключением тех случаев, когда производственные серии в данном году не выпускались) и ежегодно проводить испытания для подтверждения стабильности.

11.55 Для АФИ, имеющих короткие сроки хранения, испытания необходимо проводить чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других АФИ, сроки хранения которых составляют один год или меньше, следует 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 АФИ не подвергается риску, то можно рассмотреть вопрос об удлинении периодов между испытаниями (например, девять месяцев).

11.56 При необходимости условия хранения при испытании на стабильность должны соответствовать руководствам ИСН в отношении стабильности<sup>1</sup>.

## **11.6 Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний**

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

11.61 Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФИ должны основываться на результатах оценки данных, полу-

---

<sup>1</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться соответствующими руководствами ИСН до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов (см. раздел «Нормативные ссылки»).

ченных при изучении стабильности. Общепринятой практикой является использование даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности.

11.62 Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний АФИ могут основываться на результатах, полученных для опытных серий, если: 1) для опытных серий используется способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства; и 2) качество АФИ соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе.

11.63 Для проведения повторных испытаний следует отбирать репрезентативные образцы.

## **11.7 Резервные/архивные образцы**

11.70 Резервные образцы упаковывают и хранят с целью возможной оценки качества серий АФИ в будущем, но не для проведения испытаний на стабильность.

11.71 Резервные образцы каждой серии АФИ, надлежащим образом идентифицированные, следует хранить 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. Аналогичные резервные образцы АФИ, для которых установлена дата повторных испытаний, следует хранить в течение трех лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

11.72 При хранении резервного образца следует использовать такую же систему упаковки, в которой хранится АФИ, или такую, которая эквивалентна торговой системе упаковки или обеспечивает лучшую защиту. Следует хранить количества, достаточные для проведения как минимум двух полных анализов в соответствии с фармакопеей, или при отсутствии фармакопейной монографии – двух полных анализов в соответствии со спецификацией.

## **12 ВАЛИДАЦИЯ**

### **12.1 Политика валидации**

12.10 Должна быть документально оформлена общая политика производителя в отношении намерений и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методов, методик контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документирование каждого этапа валидации.

12.11 Критические параметры/характеристики, как правило, следует определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы; следует также определить диапазоны этих критических пара-

метров/характеристик, необходимые для воспроизводимых операций. При этом необходимо:

- определить критические характеристики АФИ как продукции;
- указать параметры процесса, которые могут влиять на критические характеристики качества АФИ;
- установить диапазон для каждого критического параметра процесса, который предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса.

12.12 Валидация должна охватывать те операции, которые определены как критические для качества и чистоты АФИ.

## **12.2 Документация по валидации**

12.20 Следует разработать письменный протокол валидации, в котором указывается, как будет проводиться валидация определенного процесса. Этот протокол должен быть проверен и утвержден отделом (отделами) качества и другими соответствующими службами.

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

12.22 Должен быть подготовлен отчет о валидации, содержащий перекрестные ссылки на протокол валидации и обобщающий полученные результаты, объясняющий любые обнаруженные отклонения с соответствующими выводами, включая рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

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

## **12.3 Квалификация**

12.30 До начала работ по валидации процесса следует завершить надлежащую квалификацию оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам (по отдельности или в совокупности):

- квалификация проекта (DQ): документированное подтверждение того, что предложенный проект технических средств, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

- квалификация монтажа (IQ): документированное подтверждение того, что оборудование или системы, смонтированные или модифицированные, соответствуют утвержденному проекту, рекомендациям производителя и/или требованиям пользователя;

- квалификация функционирования (OQ): документированное подтверждение того, что оборудование или системы, смонтированные или модифицированные, работают по назначению в пределах ожидаемых рабочих диапазонов;



– квалификация эксплуатационных качеств (PQ): документированное подтверждение того, что оборудование и вспомогательные системы могут эффективно функционировать как единое целое с воспроизводимыми результатами на основе утвержденной технологии и спецификаций.

## **12.4 Подходы к валидации процесса**

12.40 Валидация процесса – это документированное доказательство того, что процесс, функционирующий в пределах установленных параметров, может быть применен эффективно и с воспроизводимыми результатами для производства промежуточной продукции или АФИ, соответствующих предварительно заданным спецификациям и характеристикам качества.

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

12.42 Перспективную валидацию обычно следует выполнять для всех процессов, связанных с АФИ, как указано в п. 12.12 части 2. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с АФИ, должна быть завершена до начала коммерческой дистрибуции готового лекарственного средства, изготовленного с использованием данного АФИ.

12.43 Сопутствующая валидация может быть проведена при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий АФИ, если серии АФИ выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии АФИ могут быть выпущены и использованы для производства готового лекарственного средства, предназначенного для коммерческой дистрибуции, при условии углубленного контроля и испытаний серий АФИ.

12.44 Как исключение может быть проведена ретроспективная валидация для хорошо организованных процессов, в которые не было внесено значительных изменений для получения АФИ требуемого качества вследствие изменений сырья, оборудования, систем, технических средств или технологического процесса. Такой подход к валидации может быть использован, если:

- 1) определены критические характеристики качества и критические параметры процесса;
- 2) установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;
- 3) не было существенных недостатков процесса/продукции; исключения могут составлять недостатки, обусловленные ошибкой оператора или сбоями в работе оборудования, которые не связаны с его непригодностью;
- 4) были установлены профили примесей для данного АФИ.

12.45 Серии, отобранные для ретроспективной валидации, должны быть репрезентативными для всех серий, изготовленных за проверяемый период, включая любые серии, не соответствующие спецификациям; при этом

количество таких серий должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

### **12.5 Программа валидации процесса**

12.50 Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или от значимости изменений процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для трех последовательных и удачных производственных серий; однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных АФИ или длительные процессы производства АФИ). Чтобы оценить постоянство процесса при ретроспективной валидации, как правило, необходимо исследовать данные для 10-30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании можно исследовать и меньшее количество серий.

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

12.52 Валидация процесса должна подтверждать, что профиль примесей для каждого АФИ находится в заданных пределах. Профиль примесей должен быть сходен (либо быть лучше) с ранее полученным профилем, а также (в соответствующих случаях) с профилем примесей, установленным при разработке процесса, или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

### **12.6 Периодическая проверка валидированных систем**

12.60 Системы и процессы следует подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они все еще функционируют утвержденным образом. Если в процесс или систему не было внесено существенных изменений, и проверка качества подтвердила, что система или процесс постоянно обеспечивают производство материала, соответствующего спецификациям, как правило, нет необходимости в проведении ревалидации.

### **12.7 Валидация очистки**

12.70 Процедуры очистки, как правило, должны пройти валидацию. Обычно валидация очистки должна быть направлена на ситуации или стадии процесса, при которых контаминация или перенос веществ представляют наибольшую опасность для качества АФИ. Например, на начальных стадиях технологического процесса может не требоваться проведение валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества удаляют на последующих стадиях очищения.

12.71 Валидация процедур очистки должна отражать фактически существующие модели использования оборудования. Если разные АФИ или различную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании, а это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или АФИ. Такой выбор должен основываться на данных растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков, принимая во внимание их активность, токсичность и стабильность.

12.72 В протоколе валидации очистки должно быть описано оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методы. В протоколе следует также указать виды проб, которые следует получить, способы их отбора и маркировки.

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, которые остаются 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).

12.74 Следует использовать валидированные аналитические методы, достаточно чувствительные для обнаружения остатков или загрязнений. Предел обнаружения каждого аналитического метода должен быть достаточным для обнаружения определенного приемлемого уровня остатка или загрязнения. Для метода следует установить достигаемый уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков должны быть практичными, достижимыми, проверяемыми и основываться на содержании наиболее вредного остатка. Пределы можно устанавливать, основываясь на минимальном количестве АФИ или его наиболее вредного компонента, обладающего известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью.

12.75 Для тех процессов, при которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в АФИ, или для других процессов, где может иметь значение такая контаминация (например, изготовление нестерильных АФИ, используемых для производства стерильных препаратов), исследование очистки/санитарной обработки оборудования следует проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

12.76 Процедуры очистки следует контролировать через соответствующие отрезки времени после валидации, чтобы убедиться, что эти проце-

дуры являются эффективными при их использовании во время рутинного технологического процесса. Чистоту оборудования, когда это осуществимо, можно контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр может позволить обнаружить значительные скопления загрязнений на небольших участках, которые могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и/или анализе.

## **12.8 Валидация аналитических методов**

12.80 Если используемые аналитические методы не включены в соответствующую фармакопею или в другие признанные стандарты, то они должны пройти валидацию. Пригодность всех используемых методов испытаний следует, тем не менее, проверять в реальных условиях применения и документировать.

12.81 Валидацию методов следует проводить с учетом характеристик, приведенных в руководствах ИСН по валидации аналитических методов<sup>1</sup> или Руководстве по валидации методик анализа лекарственных средств, которое введено в РФ и рекомендовано к использованию Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития<sup>N</sup>. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства АФИ.

12.82 До начала валидации аналитических методов следует рассмотреть вопрос о соответствующей квалификации аналитического оборудования.

12.83 Следует вести полные протоколы любых изменений валидированного аналитического метода. Такие протоколы 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 принятого метода.

## **13 КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ**

13.10 Следует разработать официальную систему контроля изменений для оценки всех изменений, которые могут повлиять на изготовление и контроль промежуточной продукции и АФИ.

13.11 Следует предусмотреть письменные методики для идентификации, документирования, соответствующей проверки и утверждения изменений в отношении сырья, спецификаций, аналитических методов, технических средств, вспомогательных систем, оборудования (включая компьютерное

---

<sup>1</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться Руководством СРМР/ИСН/381/95, объединяющим руководства ИСН Q2A и Q2B, а также гармонизированным с ним Руководством по валидации методик анализа лекарственных средств (Москва, 2007) (см. раздел «Нормативные ссылки»).

оборудование), стадий процесса, материалов для маркировки и упаковки, а также компьютерного программного обеспечения.

13.12 Любые предложения по изменениям, касающимся GMP, должны быть составлены, проверены и утверждены соответствующими организационными подразделениями, а затем проверены и утверждены отделом (отделами) качества.

13.13 Следует оценить возможное влияние предложенного изменения на качество промежуточной продукции или АФИ. Процедура классификации изменений может помочь в определении уровня 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 степени, а также влияния, которое они могут оказать на процесс. Какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений, следует определять на основании научного заключения.

13.14 При внедрении утвержденных изменений следует принять меры, обеспечивающие пересмотр всех документов, связанных с изменениями.

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

13.16 Следует 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 АФИ, которые были произведены посредством измененного процесса, могут быть введены в программу ускоренного изучения стабильности и/или включены в программу контроля стабильности.

13.17 Следует проинформировать соответствующих производителей готовых лекарственных средств об изменениях в установленных технологических процедурах и процедурах контроля процесса, которые могут повлиять на качество АФИ.

## **14 ОТБРАКОВКА И ПОВТОРНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ**

### **14.1 Отбраковка**

14.10 Промежуточную продукцию и АФИ, которые не соответствуют установленным спецификациям, следует четко идентифицировать как таковые и содержать в условиях карантина. Такую промежуточную продукцию или АФИ можно подвергнуть повторной обработке или переработке, описанной ниже. Окончательное удаление отбракованных материалов должно быть запротоколировано.

## 14.2 Повторная обработка

14.20 Повторное введение в процесс промежуточной продукции или АФИ, включая продукцию, не соответствующую стандартам или спецификациям, и их повторная обработка путем повторения стадии кристаллизации или других соответствующих этапов обработки химическими или физическими способами (например, дистилляция, фильтрация, хроматография, измельчение), являющихся частью установленного производственного процесса, обычно считается приемлемым. Однако если повторная обработка используется для большинства серий, то ее следует включить в стандартный производственный процесс в качестве его части.

14.21 Продолжение стадии процесса после того, как испытания с целью контроля в процессе производства показали, что стадия не завершена, считается частью нормального процесса, а не повторной обработкой.

14.22 Введение вновь в процесс не прореагировавшего вещества и повторное проведение химической реакции считают повторной обработкой, если это не является частью установленного процесса. Такой повторной обработке должно предшествовать проведение тщательной оценки для гарантии того, что это отрицательно не повлияет на качество промежуточной продукции или АФИ вследствие возможного образования побочных продуктов и веществ, прореагировавших сверх установленной нормы.

## 14.3 Переработка

14.30 Прежде чем принять решение о переработке серий, не соответствующих установленным нормам или спецификациям, следует провести исследование причин такого несоответствия.

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

14.32 Должны быть в наличии методики для сравнения профиля примесей каждой переработанной серии с профилями примесей серий, произведенных посредством установленного процесса. Если применяемые аналитические методы не позволяют адекватно охарактеризовать переработанную серию, то следует воспользоваться дополнительными методами.

## 14.4 Регенерация материалов и растворителей

14.40 Регенерация (например, из маточной жидкости или фильтратов)

реактивов, промежуточной продукции или АФИ считается допустимой при условии наличия утвержденных процедур регенерации и соответствия регенерированных материалов спецификациям, подходящим для их предполагаемого использования.

14.41 Растворители могут быть регенерированы и повторно использованы в тех же или других процессах при условии, что процедуры регенерации контролируют и проверяют для обеспечения соответствия растворителей необходимым стандартам перед их повторным использованием или смешиванием с другими одобренными материалами.

14.42 Свежие и регенерированные растворители и реактивы можно объединять, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех производственных процессов, в которых они могут быть использованы.

14.43 Использование регенерированных растворителей, маточных жидкостей и других регенерированных материалов следует должным образом документировать.

## **14.5 Возвраты**

14.50 Возвращенную промежуточную продукцию или возвращенные АФИ следует идентифицировать как таковые и содержать в условиях карантина.

14.51 Если условия хранения или транспортирования возвращенной промежуточной продукции или возвращенных АФИ до их возврата или в ходе возврата, или состояние их контейнеров (упаковки) вызывают сомнения относительно их качества, то возвращенная промежуточная продукция или возвращенный АФИ подлежат повторной обработке, переработке или уничтожению в зависимости от конкретной ситуации.

14.52 Следует вести протоколы возвращенной промежуточной продукции или возвращенного АФИ. Для каждого возврата в документации следует указать:

- название и адрес грузополучателя;
- наименование промежуточной продукции или АФИ, номер серии и возвращенное количество;
- причину возврата;
- использование или уничтожение возвращенной промежуточной продукции или возвращенного АФИ.

## **15 РЕКЛАМАЦИИ И ОТЗЫВЫ**

15.10 Все рекламации, касающиеся качества, полученные в устной или письменной форме, должны быть запротоколированы и расследованы согласно письменной методике.

15.11 Протоколы по рекламациям должны содержать:

- название и адрес истца;

- имя (при необходимости – должность) лица, подавшего рекламацию, номер его телефона и факса;
- суть рекламации (включая название и номер серии АФИ);
- дату поступления рекламации;
- первоначально принятые меры (включая дату и имя лица, принявшего меры);
- любые последующие меры;
- ответ, отправленный лицу, написавшему рекламацию (включая дату отправки ответа);
- окончательное решение относительно серии или партии промежуточной продукции или АФИ.

15.12 Протоколы по рекламациям следует сохранять для оценки тенденций, частоты поступления и претензий, изложенных в рекламациях на продукцию, для принятия дополнительного и, при необходимости, немедленного корректирующего действия.

15.13 Необходимо иметь письменную методику для определения обстоятельств, при которых следует рассматривать вопрос об отзыве промежуточной продукции или АФИ.

15.14 Процедура отзыва должна определять, кто должен принимать участие в оценке информации, как следует начинать процедуру отзыва, кого следует проинформировать об отзыве и как следует поступать с отозванным материалом.

15.15 В случае серьезной или потенциально угрожающей жизни ситуации следует проинформировать об этом местные, национальные и/или международные уполномоченные органы и обратиться к ним за консультацией.

## **16 ПРОИЗВОДИТЕЛИ ПО КОНТРАКТУ (ВКЛЮЧАЯ ЛАБОРАТОРИИ)**

16.10 Все производители по контрактам (включая лаборатории) должны соблюдать требования GMP, изложенные в настоящем руководстве. Следует уделить особое внимание предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости.

16.11 Заказчик должен оценивать производителей по контракту (включая лаборатории), чтобы гарантировать соответствие требованиям GMP конкретных операций, выполняемых на участках производителя по контракту.

16.12 Должен быть утвержденный письменный контракт или официальное соглашение между заказчиком и исполнителем, в котором подробно определены обязанности в отношении GMP, включая мероприятия по качеству для каждой из сторон.

16.13 Условия контракта должны позволять заказчику проводить аудит технических средств исполнителя на соответствие GMP.

16.14 Если разрешено выполнение работ по субподрядам, то исполнитель не должен передавать третьей стороне какую-либо часть доверенных



ему по контракту работ без предварительной оценки заказчиком и утверждения соглашений.

16.15 Производственные и лабораторные протоколы следует хранить на участке, на котором выполнялись работы; они должны быть легко доступны.

16.16 Изменения процесса, оборудования, методов испытаний, спецификаций или других требований контракта не разрешаются без уведомления заказчика и утверждения им изменений.

## **17 ПОСРЕДНИКИ, БРОКЕРЫ, ОПТОВЫЕ ТОРГОВЦЫ, ДИСТРИБЬЮТОРЫ, ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕУПАКОВКЕ И ПЕРЕМАРКИРОВКЕ**

### **17.1 Пояснения в отношении области применения**

17.10 Данный раздел относится к любой стороне, не являющейся первоначальным производителем, которая может торговать и/или приобретать, переупаковывать, перемаркировывать, распределять и хранить АФИ или промежуточную продукцию, либо совершать с ними другие действия.

17.11 Все посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны соблюдать требования GMP, как указано в части данного руководства.

### **17.2 Прослеживаемость распределенных АФИ и промежуточной продукции**

17.20 Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны обеспечивать полную прослеживаемость распределяемых ими АФИ. Необходимо иметь в наличии документы, включающие:

- идентификацию первоначального производителя;
- адрес первоначального производителя;
- заказы на поставку;
- накладные (документация, необходимая для транспортирования);
- документацию о приемке;
- название или обозначение АФИ или промежуточной продукции;
- номер серии, присвоенный производителем;
- протоколы транспортирования и дистрибуции;
- все оригиналы сертификатов анализа, включая также полученные от первоначального производителя;
- дату проведения повторных испытаний или дату истечения срока годности.

### **17.3 Управление качеством**

17.30 Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны создать и внедрить эф-

фективную систему управления качеством, как указано в разделе 2 части 2, а также вести необходимую документацию.

#### **17.4 Переупаковка, перемаркировка и содержание АФИ и промежуточной продукции**

17.40 Переупаковку, перемаркировку и содержание АФИ и промежуточной продукции следует осуществлять в соответствии с требованиями GMP, как указано в настоящем руководстве, чтобы избежать путаницы или утраты идентичности либо чистоты АФИ или промежуточной продукции.

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

#### **17.5 Стабильность**

17.50 Если АФИ или промежуточную продукцию переупаковывают в контейнеры (первичную упаковку), тип которых отличается от используемого производителем АФИ или промежуточной продукции, то необходимо исследовать стабильность для обоснования установленных дат истечения срока годности и проведения повторных испытаний.

#### **17.6 Передача информации**

17.60 Посредники, брокеры, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны передавать всю информацию о качестве или регуляторную информацию, полученную от производителя АФИ или промежуточной продукции, потребителю, а от потребителя – производителю АФИ или промежуточной продукции.

17.61 Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке, поставляющие АФИ или промежуточную продукцию потребителю, должны указывать название первоначального производителя АФИ или промежуточной продукции и номер (номера) поставляемой серии.

17.62 Посредник обязан также по запросу уполномоченных органов предоставить информацию о первоначальном производителе АФИ или промежуточной продукции. Первоначальный производитель может дать ответ уполномоченному органу непосредственно или через своих уполномоченных посредников в зависимости от юридических отношений между уполномоченными посредниками и первоначальным производителем АФИ или промежуточной продукции. (В данном контексте «уполномоченный посредник» означает «посредник, уполномоченный производителем»).

17.63 Необходимо соблюдать специальные требования в отношении сертификатов анализа, описанные в подразделе 11.4 части 2.

## **17.7 Работа с рекламациями и отзывы**

17.70 Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны вести протоколы рекламаций и отзывов, как указано в разделе 15 части 2, в отношении всех рекламаций и жалоб, которые попадают в сферу их деятельности.

17.71 Если требуют обстоятельства, то посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке должны рассматривать рекламацию вместе с первоначальным производителем АФИ или промежуточной продукции, чтобы определить, следует ли предпринимать дальнейшие действия совместно с другими потребителями, которые могли получить такие же АФИ или промежуточную продукцию, или с уполномоченным органом, или с теми и другими. Расследование причины рекламации или отзыва должно проводиться и документироваться соответствующей стороной.

17.72 Если рекламация касается первоначального производителя АФИ или промежуточной продукции, то протоколы рекламаций, которые ведут посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке, должны содержать любые ответы, полученные от первоначального производителя АФИ или промежуточной продукции (включая дату и предоставленную информацию).

## **17.8 Работа по возвратам**

17.80 Возвраты следует осуществлять, как указано в подразделе 14.2 части 2. Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке должны вести документацию по возвращенным АФИ и промежуточной продукции.

# **18 СПЕЦИАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО АФИ, ПОЛУЧАЕМЫМ КУЛЬТИВИРОВАНИЕМ КЛЕТОК / ФЕРМЕНТАЦИЕЙ**

## **18.1 Общие положения**

18.10 В разделе 18 части 2 рассматриваются специальные положения относительно контроля АФИ или промежуточной продукции, которые производят посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных микроорганизмов, недостаточно отраженные в предшествующих подразделах. Этот подраздел не следует рассматривать отдельно от других, поскольку, как правило, принципы GMP, приведенные в других разделах настоящего руководства, также применимы к такой продукции. Следует отметить, что для «классических» процессов получения низкомолекулярных веществ и для процессов, в которых используют рекомбинантные и нерекомбинантные микроорганизмы для производства белков и/или полипептидов, применяют одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В данном разделе бу-

дуг указаны эти различия, если они существуют на практике. Как правило, степень контроля для биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

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

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

18.13 Производство АФИ или промежуточной продукции из клеточных культур или посредством ферментации связано с такими биологическими процессами, как культивирование клеток или экстрагирование и очищение материала, полученного от живых организмов. Следует отметить, что эти процессы могут включать дополнительные стадии, являющиеся частью производственного процесса, такие, как физико-химическая модификация. Используемое сырье (среды, буферные компоненты) может обеспечивать возможность роста контаминирующих микроорганизмов. В зависимости от источника, способа получения и предполагаемого применения АФИ или промежуточной продукции может быть необходим контроль микробной нагрузки, контаминации вирусами и/или эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

18.14 Для обеспечения качества промежуточной продукции и/или АФИ на всех стадиях производства следует установить соответствующий контроль. Хотя настоящее руководство применяется, начиная со стадии культивирования клеток/ферментации, предшествующие стадии (например, создание банка клеток) следует осуществлять при надлежащем контроле процесса. Настоящее руководство охватывает культивирование клеток/ферментацию, начиная с того момента, когда из банка клеток извлекают флакон для использования в производстве.

18.15 Для сведения к минимуму риска контаминации следует использовать надлежащее оборудование и проводить контроль окружающей среды. Критерии приемлемости для качества окружающей среды и частота контроля

зависят от стадии и условий технологического процесса (открытые, закрытые или изолированные системы).

18.16 Как правило, при контроле процессов следует принимать во внимание:

- содержание рабочего банка клеток (если он имеется);
- правильный посев и рост культуры;
- контроль критических рабочих параметров во время ферментации/культивирования клеток;
- контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности, когда это целесообразно;
- процедуры сбора и очищения для удаления клеток, клеточных остатков и компонентов сред с одновременной защитой промежуточной продукции или АФИ от контаминации (особенно контаминации микробиологической природы) и от ухудшения качества;
- контроль микробной нагрузки и (при необходимости) уровней эндотоксинов на соответствующих стадиях технологического процесса;
- вопросы вирусной безопасности в соответствии с Руководством ICH Q5A «*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*»<sup>1</sup>.

18.17 Если целесообразно, то следует доказать, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси, а также контаминанты удалены.

## **18.2 Содержание банка клеток и ведение протоколов**

18.20 Доступ к банкам клеток должен быть разрешен только уполномоченному персоналу.

18.21 Банки клеток следует содержать в условиях хранения, предназначенных для поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

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

18.23 Банки клеток следует периодически проверять с целью определения их пригодности для использования.

18.24 Более подробное обсуждение содержания банков клеток см. в Руководстве ICH Q5D «*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*»<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа.

<sup>2</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа.

### **18.3 Культивирование клеток/ферментация**

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

18.31 Если микробная контаминация может повлиять на качество АФИ, то манипуляции с использованием открытых емкостей следует проводить в камере, обеспечивающей биологическую безопасность, или в окружающей среде, контролируемой таким же образом.

18.32 Персонал должен быть надлежащим образом одет, а также должен соблюдать особые меры предосторожности при обращении с культурами.

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

18.34 Оборудование для культивирования клеток после использования следует очищать и стерилизовать. При необходимости оборудование для ферментации следует очищать и подвергать санитарной обработке или стерилизовать.

18.35 Питательные среды перед их использованием следует стерилизовать, если это целесообразно для защиты качества АФИ.

18.36 Должны быть в наличии соответствующие методики для выявления контаминации и определения действий, которые необходимо осуществить. К ним относятся методики определения влияния контаминации на продукцию и методики деконтаминации оборудования и возвращения его к состоянию, позволяющему использовать это оборудование для производства последующих серий. Посторонние микроорганизмы, обнаруженные в ходе процессов ферментации, следует при необходимости идентифицировать и оценить влияние их присутствия на качество продукции. Результаты таких оценок следует принять во внимание при уничтожении полученного материала.

18.37 Следует вести протоколы случаев контаминации.

18.38 После очистки общего (предназначенного для производства многих видов продукции) оборудования между кампаниями по производству разной продукции может потребоваться проведение дополнительных испытаний, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации.

## 18.4 Сбор, выделение и очищение

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

18.41 Процедуры сбора и очищения, позволяющие удалить или инактивировать микроорганизм-продуцент, клеточные остатки и компоненты сред (при сведении к минимуму разрушения, контаминации и снижения качества), должны быть такими, чтобы обеспечивать получение промежуточной продукции или АФИ постоянного качества.

18.42 Все оборудование после использования следует должным образом очищать и при необходимости проводить его санитарную обработку. Производство нескольких последовательных серий без очистки оборудования может быть допустимо, если это не подвергает риску качество промежуточной продукции или АФИ.

18.43 Если используют открытые системы, очистку следует проводить при контролируемых условиях окружающей среды, подходящих для сохранения качества продукции.

18.44 Если оборудование используется для разной продукции, то целесообразно осуществлять дополнительный контроль, такой, как использование специально предназначенных хроматографических смол или проведение дополнительных испытаний.

## 18.5 Стадии удаления/инактивации вирусов

18.50 Для получения более конкретной информации см. Руководство ICH Q5A «*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*»<sup>1</sup>.

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

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

18.53 Одно и то же оборудование, как правило, не используют на различных стадиях очищения АФИ или промежуточной продукции. Однако если используют одно и то же оборудование, его перед повторным использованием следует надлежащим образом очистить и провести его санитарную обработку. Следует принимать надлежащие меры предосторожности для пре-

---

<sup>1</sup> Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа.

дотвращения возможного переноса вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или окружающую среду).

## **19 АФИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ**

### **19.1 Общие положения**

19.10 Не все виды контроля, описанные в предыдущих разделах части 2 настоящего руководства, приемлемы при производстве нового АФИ, предназначенного для исследования во время его разработки. Раздел 19 части 2 содержит специальное руководство для таких случаев.

19.11 Контроль, осуществляемый при производстве АФИ, используемых для клинических испытаний, должен соответствовать стадии разработки лекарственного средства, в состав которого входит АФИ. Процесс и методики испытаний должны быть гибкими для обеспечения возможности внесения изменений по мере накопления знаний о процессе и продвижения испытаний лекарственного препарата от доклинических стадий к клиническим. Когда разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой АФИ получают для применения в лекарственном препарате, предназначенном для клинических испытаний, производители должны гарантировать, что АФИ изготовлены с помощью подходящих технических средств с использованием соответствующих процедур изготовления и контроля, необходимых для обеспечения качества АФИ.

### **19.2 Качество**

19.20 При производстве АФИ, используемых для клинических испытаний, необходимо применять соответствующие правила GMP и подходящую процедуру утверждения каждой серии.

19.21 Необходимо организовать независимый от производства отдел (отделы) качества для утверждения или отбраковки каждой серии АФИ, предназначенной для использования при клинических испытаниях.

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

19.23 Меры в отношении качества должны включать систему испытаний сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и АФИ.

19.24 Следует анализировать проблемы, связанные с процессом и качеством.

19.25 Текст маркировки АФИ, предназначенных для использования при клинических испытаниях, следует надлежащим образом контролировать; в нем должно быть указано, что вещество предназначено для исследовательских целей.



### **19.3 Оборудование и технические средства**

19.30 Во время всех фаз клинического испытания, включая использование небольших технических средств или лабораторий для производства серий АФИ для клинических испытаний, должны быть предусмотрены процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и пригодно для предполагаемого использования.

19.31 Процедуры использования технических средств должны гарантировать проведение работ с материалами таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

### **19.4 Контроль сырья**

19.40 Сырье, используемое при изготовлении АФИ для клинических испытаний, следует оценивать посредством проведения испытаний или получать вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком, и проводить испытание на подлинность. Если вещество считается опасным, то достаточно анализа, проведенного поставщиком.

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

### **19.5 Изготовление**

19.50 Изготовление АФИ для клинических испытаний следует фиксировать в лабораторных журналах, протоколах серий или с помощью других подходящих средств. Эти документы должны включать информацию об использовании производственных материалов, оборудования, обработке, а также научные наблюдения.

19.51 Ожидаемые выходы могут быть более переменными и менее определенными, чем ожидаемые выходы при серийном производстве. Расследования причин отклонений от величины ожидаемого выхода не требуется.

### **19.6 Валидация**

19.60 Если произведена одна серия АФИ, или изменения процесса во время разработки АФИ делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, то валидация процесса изготовления АФИ для клинических испытаний обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество АФИ обеспечивается сочетанием контроля с калибровкой и при необходимости квалификацией оборудования.

19.61 Если серии производят для коммерческого использования, даже при условии, что такие серии производят в опытном или небольшом масштабе, валидацию процесса следует проводить в соответствии с разделом 12 части 2.

## **19.7 Изменения**

19.70 Во время разработки препарата по мере накопления знаний и масштабирования технологического процесса может возникнуть необходимость внесения изменений. Каждое изменение в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний следует надлежащим образом протоколировать.

## **19.8 Лабораторный контроль**

19.80 Хотя аналитические методы, применяемые для оценки серии АФИ для клинических испытаний, могут еще не пройти валидацию, они должны быть научно обоснованными.

19.81 Должна быть система сохранения резервных образцов всех серий. Эта система должна обеспечивать сохранение достаточного количества каждого резервного образца в течение определенного периода после утверждения, окончания или прекращения применения.

19.82 Определение дат истечения срока годности и проведения повторных испытаний, как указано в подразделе 11.6 части 2, применимо по отношению к имеющимся АФИ, используемым для клинических испытаний. Для новых АФИ на начальных стадиях клинических испытаний требования, указанные в подразделе 11.6 части 2, как правило, не применяются.

## **19.9 Документация**

19.90 Должна быть система, гарантирующая, что информация, полученная во время разработки и производства АФИ для клинических испытаний, задокументирована и имеется в наличии.

19.91 Разработку и выполнение аналитических методов, используемых при выдаче разрешения на использование серии АФИ для клинических испытаний, следует надлежащим образом документировать.

19.92 Необходимо использовать систему сохранения протоколов производства и контроля. Такая система должна обеспечивать сохранение протоколов и документов в течение определенного периода после утверждения, окончания или прекращения применения.

## Приложение 1 (обязательное)

### ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### Принцип

К производству стерильной продукции предъявляют особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особо важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо тщательным образом придерживаться способов изготовления и методик, которые четко установлены и прошли валидацию. Никакая конечная стадия процесса или испытания готовой продукции не могут рассматриваться как единственный фактор, удостоверяющий стерильность или другие стороны качества.

**Примечание.** В данном руководстве не изложены подробные методы для определения чистоты воздуха, поверхностей и т. д. в отношении количества микроорганизмов и частиц. Справочную информацию можно получить из других документов, таких как стандарты EN/ISO и/или ГОСТ Р ИСО, и/или ГОСТ ИСО<sup>1</sup>.

#### Общие требования

1 Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2 Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: во-первых, когда продукцию подвергают конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), и, во-вторых, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

3 Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируют в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции или обрабатываемых материалов.

Для соответствия требованиям в условиях «эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние – это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена,

---

<sup>1</sup> См раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография», в которых содержатся ссылки на некоторые из указанных стандартов.

производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Эксплуатируемое» состояние – это условие, при котором система чистого помещения и оборудования функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала.

«Эксплуатируемое» состояние и «оснащенное» состояние должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Для производства стерильных лекарственных средств выделяют четыре класса.

**Класс А:** Локальная зона для операций, которые представляют высокий риск для качества продукции, например: зоны дозирования, укупорки емкостей, открытия ампул и флаконов, смешивания 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 (руководящий норматив), что применимо к открытому рабочему месту в чистой комнате. Поддерживание ламинарности должно быть доказанным и валидированным. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

**Класс В:** Окружающая среда для зоны класса А в случае изготовления и наполнения в асептических условиях.

**Классы С и D:** Чистые зоны для осуществления менее критичных стадий производства стерильной продукции.

### **Классификация чистых помещений и оборудования с чистым воздухом**

4 Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует классифицировать в соответствии со стандартом EN ISO 14644-1 и/или ГОСТ Р ИСО 14644-1<sup>N</sup>. Установление класса следует четко размежевать с мониторингом окружающей среды при проведении процесса. Максимально допустимое количество частиц в воздухе для каждого класса приведено в таблице 1.1.

**Таблица 1.1**

Класс	Максимально допустимое количество частиц в 1 м <sup>3</sup> воздуха при размере частиц равном или больше указанного			
	Оснащенное состояние		Эксплуатируемое состояние	
	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 нормируется	не нормируется

5 Для установления класса в зонах класса А минимальный объем пробы воздуха из одного места отбора должен составлять 1 м<sup>3</sup>. Класс А по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 4.8 в отношении установления пределов для частиц размером  $\geq 5,0$  мкм. Класс В (в осна-

щенном состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 5 в отношении частиц обоих указанных размеров. Класс C (в оснащённом и эксплуатируемом состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 7 и ISO 8 соответственно. Класс D (в оснащённом состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 8. Для установления класса в стандарте EN ISO 14644-1 и стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-1<sup>N</sup> изложена методология, в которой установлены как минимальное количество мест для отбора проб, так и размер пробы с учетом пределов для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

6 Для установления класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткой трубкой для отбора пробы из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером  $\geq 5,0$  мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокINETические насадки для отбора проб.

7 Класс в эксплуатируемом состоянии может быть доказан во время обычной работы, моделирующей рабочие операции, или в ходе фасовки питательных сред, как того требует моделирование «наихудшего случая». В стандарте EN ISO 14644-2 и в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-2<sup>N</sup> представлена информация относительно испытаний для доказательства постоянного соответствия установленному классу чистоты.

### **Мониторинг чистых помещений и оборудования с чистым воздухом**

8 Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует подвергать рутинному контролю во время работы, а контрольные точки размещать на основании официальных исследований по анализу риска и результатов, полученных во время установления класса помещения и/или оборудования с чистым воздухом.

9 Для зон класса А контроль частиц следует проводить все время на протяжении критичного процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы) или радиологический риск. В таких случаях мониторинг во время рутинных операций по настройке оборудования следует осуществлять до появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. Зоны класса А следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога. Признано, что не всегда является возможным продемонстрировать низкие уровни частиц размером  $\geq 5,0$  мкм в месте фасовки при ведении технологического процесса из-за образования частиц или капель из самой продукции.

10 Рекомендуются, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы контроля частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположен-

ными рядом зонами классов А и В. Зоны класса В следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы изменения уровня контаминации и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога.

11 Системы контроля воздуха в отношении частиц должны состоять из независимых счетчиков частиц; из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц; или объединять эти два подхода. Выбранные системы должны быть подходящими, учитывая размер частиц. Если применяются дистанционные системы отбора проб, следует уделить внимание длине трубки и радиусам любых загибов трубки, учитывая потери частиц в этой трубке. При выборе системы контроля следует также учитывать любой риск со стороны материалов, которые используют во время производственных операций, например, живых организмов или радиофармацевтических препаратов.

12 Размер проб, которые отбирают с целью контроля при использовании автоматизированных систем, как правило, является функцией уровня отбора проб используемой системы. Нет необходимости, чтобы объем проб был таким же, как при официальном установлении класса чистых помещений или оборудования с чистым воздухом.

13 В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером  $\geq 5.0$  мкм имеет особенное значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером  $\geq 5.0$  мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и тому подобное. Однако, непрерывное или регулярное определение низких уровней является индикатором возможного случая контаминации и должно быть расследовано. Такие случаи могут свидетельствовать о начальном несоответствии системы HVAC, повреждении оборудования для наполнения или могут также указывать на несоблюдение правил во время установки машины и рутинной работы.

14 Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице 1.1, должно достигаться после короткого периода уборки на протяжении 15-20 минут (руководящий норматив) после завершения операций при отсутствии персонала.

15 Контроль зон класса С и D при проведении операций следует осуществлять в соответствии с принципами управления риском для качества. Требования к предупредительному пределу и пределу, требующему принятия мер, будут зависеть от характера выполняемых операций, однако должен быть достигнут рекомендованный «период очистки».

16 Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные стандарты чистоты.

17 Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в таблице 1.2 (см. также пункты 28-35 данного приложения).

**Таблица 1.2**

Класс	Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации (см. пункты 28-30 данного приложения)
A	Фасовка продукции, когда риск почти исключен
C	Приготовление растворов, когда риск почти исключен. Фасовка продукции
D	Приготовление растворов и подготовка компонентов для последующей фасовки

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. пункты 31-35 данного приложения)
A	Приготовление и фасовка в асептических условиях
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами первичной упаковки после мойки

18 При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вреда защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены при проведении обзора документации протокола серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После критических операций необходимо проводить контроль поверхностей и персонала. Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

19 Рекомендованные пределы при микробиологическом контроле чистых зон во время эксплуатации приведены в таблице 1.3.

**Таблица 1.3**

Рекомендованные пределы микробиологической контаминации (а)				
Класс	Проба воздуха, КОЕ/м <sup>3</sup>	Седиментация на пластину (d = 90 мм), КОЕ/4 часа (b)	Контактная пластина (d = 55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

**Примечание:**  
 (а) Приведены средние значения.  
 (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

20 По результатам контроля частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: предупредительный предел и предел, требующий принятия мер. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если эти пределы превышены.

### **Изолирующая технология**

21 Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробиологической контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из окружающей среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда 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. Конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарными или двойными дверями к полностью герметизированным системам, включая стерилизацию.

22 Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для манипуляций с высоким риском, хотя признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

23 Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства следует контролировать; производство в асептических условиях требует, по крайней мере, класс чистоты D.

24 Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

25 Необходимо постоянно проводить контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки / рукав.

### **Технология выдувания / дозирования / герметизации**

26 Устройства для выдувания / дозирования / герметизации – это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе на протяжении одного беспрестанного процесса из гранулята термопласта формируют контейнеры (первичные упаковки), которые наполняют и герметизируют. Оборудование для технологии выдувания / дозирования / герметизации, используемое для производства в асептических условиях, с эффективным потоком воздуха класса А может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса С при условии использования одежды для классов А/В. Окружающая среда в оснащем состоянии должна удовлетворять нормам как по количеству частиц, так и по количеству жизнеспособных микроорганизмов, а в



эксплуатируемом состоянии – только по количеству жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувания / дозирования / герметизации, используемое в производстве продукции, подвергаемой конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), должно быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса D.

27 Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особенное внимание, по крайней мере, следующему:

- конструкции и квалификации оборудования,
- валидации воспроизводимости процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»,
- пространству чистой комнаты, которое является окружающей средой для размещенного там оборудования,
- обучению оператора и его одежде,
- вмешательству в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом дозирования.

### **Продукция, подвергаемая конечной стерилизации**

28 Подготовку компонентов и изготовление большинства продукции необходимо осуществлять, по крайней мере, в окружающей среде класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация составляет особенный риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях, приготовление следует осуществлять в окружающей среде класса C.

29 Дозирование продукции перед окончательной стерилизацией следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса C.

30 Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда операция дозирования осуществляется медленно, или контейнеры (первичные упаковки) имеют широкое горло или неминуемо находятся открытыми более несколько секунд перед герметизацией, наполнение следует осуществлять в зоне класса A с окружающей средой, по крайней мере, класса C. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса C.

### **Приготовление в асептических условиях**

31 Работу с компонентами (первичной упаковки) после мойки следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса A с окружающей средой класса B.

32 Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей

среде класса С; если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и изготовление продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

33 Проводить обработку и фасовку продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

34 Передачу (транспортировку) не окончателенных закупоренных контейнеров (первичных упаковок) с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса закупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, или в герметических передаточных боксах в окружающей среде класса В.

35 Изготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо проводить в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

### **Персонал**

36 Требуется, чтобы в чистых зонах присутствовало лишь минимальное количество необходимого персонала; это особенно важно при обработке в асептических условиях. Инспекцию и контроль, насколько возможно, следует осуществлять извне чистых зон.

37 Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), который работает в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

38 Персонал, принимающий участие в обработке материалов из тканей животных или работающих с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем производственном процессе, не должен входить в зоны производства стерильной продукции, если он не придерживается строгих и четко установленных методик в отношении входа.

39 Необходимы строгие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных лекарственных препаратов, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья сотрудников. Действия, необходимые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

40 В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

41 Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными так, чтобы сводить к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

42 Необходимо, чтобы одежда и ее качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

43 Описание необходимой одежды для каждого класса приведено ниже.

- Класс D: волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует 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 прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

- Класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края штанов должны быть вставлены в бахилы, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

44 Повседневную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый рабочий в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой для каждой смены или, по крайней мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

45 Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, которое впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы следует выполнять в соответствии с письменными методиками. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

### **Помещения**

46 В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими и блестящими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять моющие и при необходимости дезинфицирующие средства.

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; по этой же причине нежелательно использовать раздвижные двери.

48 Подвесные потолки должны быть герметизированы с целью предотвращения контаминации из пространства над ними.

49 Трубы, каналы и другие коммунальные сооружения должны быть установлены таким образом, чтобы не образовывались углубления и незакрытые отверстия, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

50 Запрещено располагать раковины и сливы в зонах класса А/В, где производство должно осуществляться в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или стоком должны быть воздушные пространства. Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или водяными затворами для предотвращения обратного потока.

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 вентилироваться отфильтрованным воздухом. Последняя часть комнаты для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные комнаты для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мойки рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

52 Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и/или звукового предупреждения.

53 Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление относительно окружающих зон с более низким классом чистоты 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 (руководящий норматив). Особое внимание следует уделять защите зоны наибольшего риска для качества продукции, то есть окружающей среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых материалов, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов или бактериальных материалов, или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация технических средств и обработки воздуха, выходящего из чистой зоны.

54 Необходимо продемонстрировать, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации, например, что с воздушным потоком в зону наибольшего риска для качества продукции не поступают частицы, источниками которых является человек, проводимая операция или машина.

55 В состоянии готовности должна быть система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы разницы давления. Разницу в давлении следует регулярно протоколировать или документировать иным способом.

### **Оборудование**

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 непрерывно стерилизуется (например, в тоннеле для стерилизации).

57 Насколько это возможно, оборудование, фиттинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены таким образом, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонтные работы можно было проводить вне чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

58 Если 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.

59 Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное снабжение 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.

60 Все оборудование (такое, как стерилизаторы), системы обработки и фильтрации воздуха, отдушины и газовые фильтры, системы обработки, образования, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; на их повторное введение в действие должно быть выдано разрешение.

### **Санитария**

61 Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо старательно очищать в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития стойких штаммов требуется осуществлять регулярный контроль.

62 Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в

предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков (за исключением тех растворов, которые стерилизуют). Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

63 Для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

### **Обработка**

64 На всех производственных стадиях, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

65 Препараты микробиологического происхождения не следует производить или фасовать в зонах, используемых для обработки других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или вытяжки из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

66 Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирующее процесс испытание с использованием питательной среды (фасовка питательных сред). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

67 Моделирующее процесс испытание должно наиболее полно имитировать рутинный производственный процесс в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производства. Также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время нормального технологического процесса, а также в условиях «наихудшего случая».

68 Моделирующие процесс испытания при первичной валидации должны включать три последовательных удовлетворительных моделирующих испытания для каждой смены; потом их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого значительного изменения в системе HVAC, в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены и процесса.

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. Следует стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, однако можно применять такие нормы:

- Если наполняли менее 5 000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы.
- Если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц:
  - а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторной фасовки питательных сред;
  - б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

- Если наполняли свыше 10 000 единиц:
  - а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования;
  - б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

70 При любом количестве единиц периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. Расследование значительных неудач должно включать исследование потенциального влияния на обеспечение стерильности серий, произведенных после последней успешной фасовки питательных сред.

71 Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не создавала риска для технологических процессов.

72 Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также при необходимости на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых осуществленных действий следует протоколировать.

73 В чистых зонах, особенно когда проводится обработка в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

74 Микробиологическая контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования в отношении микробиологической чистоты, если необходимость этого была установлена в процессе мониторинга.

75 В чистых зонах наличие контейнеров и материалов, которым свойственно образование волокон, необходимо сводить к минимуму.

76 Там, где возможно, следует принимать меры, чтобы сводить к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

77 По окончании процесса очистки компонентов (первичных упаковок), контейнеров (емкостей) и оборудования с ними следует обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

78 Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также время между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующие условиям хранения.

79 Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и утвержденных способов хранения.

80 Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой конечной стерилизации. Если для препаратов, подвергаемых конечной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие предусмотренные в графике интервалы. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед фасовкой.

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 стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Необходимо, чтобы негорючие газы проходили через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

82 Эффективность любой новой процедуры должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

### **Стерилизация**

83 Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в действующем издании Европейской фармакопеи, либо другой соответствующей фармакопеи, либо общих статьях и монографиях Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup> или, когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и лицензии на производство.

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 протоколы с результатами.



85 Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

86 Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы загрузки и провести их валидацию.

87 Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Необходимо, чтобы биологические индикаторы хранили и использовали в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировали методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию из самих индикаторов.

88 Должны быть четкие способы дифференциации простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичных упаковок) должны быть четко маркированы с указанием названия материала, номера его серии и обозначения, простерилизован ли он или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, действительно ли серия стерильна.

89 Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять протоколы. Они должны быть утверждены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

### **Термическая стерилизация**

90 Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время / температура с соответствующей длиной шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую точность и четкость. Место расположения температурных зондов, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного зонда, расположенного в том же месте.

91 Можно также использовать химические или биологические индикаторы, но они не могут заменять физические измерения.

92 Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы вся загрузка во всем объеме достигла необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

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 за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни один негерметический контейнер не будет разрешен для использования.

### **Влажный жар**

94 Для контроля процесса стерилизации влажным жаром необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролируемых приборов и от записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Система управления и нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. На протяжении периода стерилизации показания независимого температурного зонда следует постоянно проверять по сравнению с показаниями самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, также может быть необходимо регистрировать температуру в этом месте на протяжении всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

95 Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных контейнерах (первичных упаковках), должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при необходимой температуре на протяжении необходимого времени.

96 Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

### **Сухой жар**

97 Применяемый процесс стерилизации сухим жаром должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то, как часть валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

### **Стерилизация облучением**

98 Стерилизация облучением используется, главным образом, для стерилизации чувствительных к нагреванию материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

99 Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей целесообразно использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную стерилизуемой продукцией. До-

зиметры 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 следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать на протяжении короткого отрезка времени по окончании облучения.

100 Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

101 Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладок.

102 Процедуры обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствительный к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

103 Общая доза излучения должна быть дана на протяжении определенного короткого промежутка времени.

### **Стерилизация оксидом этилена**

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 установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

105 Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; необходимо принять меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микробов в материал, такой как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

106 Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время следует привести в соответствие с противоположным требованием – свести к минимуму время перед стерилизацией.

107 Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть протокола серии.

108 Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы 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 следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот (эти) протокол(ы) должен(ны) составлять часть протокола серии.

109 Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до установленного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

### **Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке**

110 Если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке, то одна фильтрация не может рассматриваться как достаточный способ. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, следует отдавать предпочтение стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной 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 (первичные 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.

111 В результате того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой может быть целесообразная вторая фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

112 Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

113 Целость стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как испытание на возникновение точечных пузырьков, диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол серии. Целость критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров необходимо подтверждать после использования. Целость других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

114 Один и тот же фильтр не следует использовать на протяжении более чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

115 Фильтр не должен влиять на продукцию путем удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

**Окончание процесса производства стерильной продукции<sup>1</sup>**

116 Частично закупоренные флаконы с лиофилизированной продукцией следует обрабатывать в условиях класса А на протяжении всего времени пока не будет полностью вставлена пробка.

117 Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. Контейнеры, закрытые запайкой, например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100 % случаев необходимо испытывать на целость. Образцы других первичных упаковок следует проверять на целость согласно соответствующим методикам.

118 Система укупорки контейнера в случае флаконов, заполняемых в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышка не будет обжата на закупоренном пробкой флаконе. То есть, обжим крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после укупорки пробкой.

119 Поскольку оборудование, используемое для обжима крышек на флаконах, может быть источником большого количества невидимых частиц, его следует располагать как отдельную позицию, которая оборудована адекватной системой вытяжной вентиляции.

120 Обжим крышек на флаконах можно осуществлять в асептических условиях с применением простерилизованных крышек или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. Если принят последний подход, флаконы должны быть защищены путем пребывания в условиях класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышки.

121 Флаконы без пробок, или в которых пробки смещены, следует удалить до обжима крышек. Если при обжиге крышек необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для предотвращения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

122 Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжима крышек может быть целесообразным использование ограничивающих доступ барьеров и изоляторов.

123 Контейнеры (первичные упаковки), закупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного промежутка времени.

124 Заполненные контейнеры (первичные упаковки) с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать поштучно на посторонние включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то его следует осуществлять при соответствующих и контролируемых условиях

---

<sup>1</sup> Положения об укупоривании флаконов с лиофилизированной продукцией в ЕС планируется ввести в действие с 01 марта 2009 г. с условием их внедрения до 01 марта 2010 г.

освещения и фона. Операторы, осуществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения при необходимости в очках; при выполнении такого вида контроля следует предоставлять частые перерывы. Если используются другие методы контроля, то процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования необходимо периодически проверять. Результаты необходимо протоколировать.

### **Контроль качества**

125 Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Необходимо, чтобы это испытание прошло валидацию для каждой соответствующей продукции.

126 В тех случаях, когда выдача разрешения на выпуск санкционируется по параметрам производственного процесса, особое внимание должно быть уделено его валидации и полному контролю.

127 Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, но особенно необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, дозирование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходила фасовка в начале и в конце изготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продукции, подвергнутой термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

## Приложение 2 (обязательное)

### ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ)<sup>N</sup> ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### Область применения

Способы, используемые при производстве биологических лекарственных средств, являются критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Поэтому биологические лекарственные средства могут быть определены как таковые по способам производства. Действие данного приложения распространяется на биологические лекарственные средства, включая: вакцины, иммунные сыворотки, антигены, гормоны, цитокины, энзимы и другие продукты ферментации (в том числе моноклональные антитела и препараты, получаемые по технологии рекомбинантной ДНК), изготовленные с помощью указанных ниже способов:

- a) культивированием микроорганизмов за исключением получения по технологии рекомбинантной ДНК;
- b) культивированием микроорганизмов и клеток, включая получение по технологиям рекомбинантной ДНК или гибридомы;
- c) экстракцией из биологических тканей;
- d) репродукцией живых агентов в эмбрионах или животных.

(Не все положения данного приложения необходимо применять к продукции, получаемой способом a).

**Примечание.** При составлении этих правил были учтены общие требования к организации производства и контрольных лабораторий, выдвинутые ВОЗ.

Данное приложение не содержит детальных требований к специфическим классам биологических препаратов. Следовательно, необходимо также учитывать требования других руководств, изданных Комитетом по патентованным лекарственным средствам (CPMP) и/или ICH<sup>N</sup>, например, руководства по моноклональным антителам и руководства по препаратам, получаемым по технологии рекомбинантной ДНК, которые содержатся в томе 3 «The rules governing medicinal products in the European Community»<sup>1</sup>.

#### Принцип

Производство биологических лекарственных средств имеет определенные специфические черты, вытекающие из природы продукции и характера процессов. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных средств требует некоторых особых мер предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, которые производят с использованием химических и физических технологий с высокой степенью по-

---

<sup>1</sup> См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография». Рекомендуется дополнительно пользоваться этими руководствами до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов.

стоянства, изготовление биологических лекарственных средств связано с биологическими процессами и материалами, такими как культивирование клеток или экстракция веществ из живых организмов. Этим биологическим процессам присуща изменчивость, поэтому диапазон и характер сопутствующих продуктов варьирует. Более того, материалы, используемые в процессах культивирования, сами являются хорошей питательной средой для роста контаминирующих микроорганизмов.

Контроль биологических лекарственных средств, как правило, связан с биологическими аналитическими методиками, которые более вариабельны, чем физико-химические определения. Поэтому в производстве биологических лекарственных средств большое значение имеет контроль в процессе производства.

### **Персонал**

1 Весь персонал (включая сотрудников, проводящих очистку, техническое обслуживание и контроль качества), работающий в зонах, где производят биологические лекарственные средства, должен пройти дополнительное обучение, учитывающее специфику производимой продукции и работы с ней. Персоналу должна быть предоставлена соответствующая информация; он должен пройти подготовку по гигиене и микробиологии.

2 Лица, ответственные за технологический процесс и контроль качества, должны иметь адекватную подготовку по соответствующим научным дисциплинам, таким как бактериология, биология, биометрия, химия, медицина, фармация, фармакология, вирусология, иммунология и ветеринария, а также достаточный практический опыт, позволяющий им управлять тем процессом, к которому они имеют отношение.

3 Для гарантирования безопасности продукции должен быть принят во внимание иммунологический статус персонала. Все сотрудники, занятые в технологическом процессе, обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (включая инспекторов), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами и должны проходить регулярные медицинские осмотры. Отдельно от очевидной проблемы риска для персонала подвергнуться влиянию инфицирующих агентов, действию сильных токсинов или аллергенов, необходимо предотвращать риск контаминации произведенной серии инфицирующими агентами. Как правило, в производственные зоны не следует допускать посетителей.

4 Сотрудники с любыми изменениями в иммунологическом статусе, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукции, должны прекратить работу в производственной зоне. В производстве БЦЖ-вакцины и туберкулина могут быть задействованы только те сотрудники, которых тщательно контролируют путем регулярных проверок иммунологического статуса или рентгенографии грудной клетки.

5 В течение рабочего дня персонал из зон, где на него возможно воздействие живых организмов или животных, не должен заходить в зоны, где рабо-



тают с другой продукцией или другими организмами. Если эти перемещения неизбежны, то персонал, занятый в таком производстве, должен следовать четко установленным методикам по деконтаминации, включая смену одежды и обуви и при необходимости принятие душа.

### **Помещения и оборудование**

6 Степень контроля окружающей среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна быть соответствующей виду продукции и этапу технологического процесса с учетом уровня контаминации исходного сырья и риска для готовой продукции.

7 Риск перекрестной контаминации между биологическими лекарственными средствами, особенно на тех стадиях, когда используются живые организмы, может потребовать дополнительных мер предосторожности, касающихся технических средств и оборудования, таких как использование специально предназначенных технических средств и оборудования, производство на основании принципа проведения кампаний и применение закрытых систем. Уровень разделения, необходимый для предотвращения перекрестной контаминации, определяется природой продукции, а также используемым оборудованием.

8 В принципе, специально предназначенные технические средства необходимы для производства БЦЖ-вакцины и при работе с живыми организмами, используемыми в производстве туберкулина.

9 Специально предназначенные технические средства необходимо использовать при работе с *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* до завершения процесса инактивации.

10 Производство на основании принципа проведения кампаний может быть применимо для других спорообразующих организмов при условии, что технические средства специально предназначены для этой группы препаратов и только один вид продукции производится в любой текущий момент времени.

11 Одновременное производство разных препаратов в одной зоне с использованием закрытых систем биореакторов может быть допустимо только для моноклональных антител и препаратов, производимых по технологии рекомбинантной ДНК.

12 Технологические этапы, следующие после сбора культуры, можно осуществлять одновременно в одной и той же производственной зоне при условии, что приняты адекватные меры предосторожности, предотвращающие перекрестную контаминацию. Для инактивированных вакцин и токсинов такую параллельную обработку следует осуществлять только после инактивации культуры или после детоксикации.

13 Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с повышенным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов должно быть пониженное давление, применяемое в целях изоляции.

Если для работы в асептических условиях с патогенными микроорганизмами используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, то они должны находиться внутри стерильной зоны с повышенным давлением.

14 В производственных зонах для фильтрации воздуха должны быть специальные установки; не допускается рециркуляция воздуха из зон, где работают с живыми патогенными организмами.

15 Расположение и планировка производственных зон и оборудования должны позволять проводить эффективную очистку и деkontаминацию (например, фумигацию). Адекватность методик очистки и деkontаминации должна быть валидирована.

16 Оборудование, используемое для работы с живыми организмами, должно быть сконструировано так, чтобы поддерживать культуры в чистом виде; должна быть исключена контаминация от внешних источников во время работы.

17 Системы трубопроводов, вентилялей и вентиляционных фильтров необходимо конструировать надлежащим образом для облегчения очистки и стерилизации. Предпочтительно использование систем «очистка на месте» и «стерилизация на месте». Вентили на ферментационных сосудах должны быть приспособлены для полной стерилизации паром. Необходимо, чтобы воздушные фильтры были гидрофобными, а срок их службы был подтвержден валидацией.

18 Первичную изоляцию следует конструировать и испытывать так, чтобы можно было продемонстрировать отсутствие риска утечки.

19 Стоки, которые могут содержать патогенные микроорганизмы, необходимо эффективно обеззараживать.

20 Из-за вариабельности биологических препаратов или процессов во время технологического процесса может возникнуть необходимость измерять или взвешивать некоторые добавки или ингредиенты (например, буферы). В этих случаях допускается хранение небольших запасов таких веществ в производственной зоне.

### **Животные: помещения и уход<sup>1</sup>**

21 Животных используют для производства большого количества биологических препаратов, например: полиомиелитной вакцины (обезьяны), змеиных противоядий (лошади и козы), антирабических вакцин (кролики, мыши и хомяки) и сывороточного гонадотропина (лошади). Кроме того, животные могут быть также использованы при контроле качества многих сывороток и вакцин, например: коклюшной вакцины (мыши), пирогенности (кролики), БЦЖ-вакцины (морские свинки).

22 Помещения для животных, используемых при изготовлении и контроле биологических препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля. Состояние здоровья животных, из которых получают исходное сы-

---

<sup>1</sup> Приложение 2 к данному руководству не устанавливает общие требования к помещениям для животных, уходу и карантину. В ЕС такие общие требования определены в Директиве 86/609/ЕЕС, а также в Директиве 2003/65/ЕС, которая дополняет Директиву 86/609/ЕЕС (см. раздел «Нормативные ссылки»). Рекомендуется выполнять требования, установленные в указанных директивах до принятия в РФ соответствующих нормативно-правовых актов и нормативных документов.

рье, и тех, которых используют для контроля качества и испытаний на безопасность, необходимо контролировать и протоколировать. Персонал, работающий в таких зонах, должен быть обеспечен специальной одеждой и средствами для переодевания. При использовании обезьян для изготовления или контроля качества биологических лекарственных средств необходимо учитывать особые требования<sup>1</sup>.

### **Документация**

23 При необходимости спецификации на биологическое исходное сырье должны быть дополнены документацией об источнике, происхождении, способе производства и применяемом контроле, особенно о микробиологическом контроле.

24 Как правило, должны быть спецификации на промежуточную продукцию и на нерасфасованные биологические лекарственные средства.

### **Технологический процесс**

#### ***Исходное сырье***

25 Источник, происхождение и пригодность исходного сырья должны быть четко установлены. Если необходимые испытания занимают много времени, то допускается начать обработку исходного сырья до получения результатов этих испытаний. В таких случаях выдача разрешения на выпуск готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов этих испытаний.

26 Если требуется стерилизация исходного сырья, ее необходимо осуществлять, при возможности, термическим способом. При необходимости для инактивации биологических объектов также могут применяться и другие подходящие способы (например, облучение).

#### ***Посевная культура и система банка клеток***

27 Чтобы предотвратить нежелательное изменение свойств, которое может быть результатом частых пересевов или многократных воспроизведений, производство биологических лекарственных средств, получаемых из микробных культур, клеточных культур или размножением в эмбрионах и животных, должно основываться на системе главной и рабочей посевных культур и/или банках клеток.

28 Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно быть постоянным и соответствовать регистрационному досье. Масштабирование процесса не должно изменять это фундаментальное соотношение.

29 Посевные культуры и банки клеток должны быть адекватно охарактеризованы и испытаны на наличие контаминантов. Их пригодность для использования должна быть впоследствии продемонстрирована стабильностью харак-

---

<sup>1</sup> Рекомендуются учитывать требования, изложенные в разделе 7 тридцать девятого доклада Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации (серия технических докладов ВОЗ 786, 1989) (см. приложение «Библиография»).

теристик и качеством последующих серий продукции. Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации или изменения.

30 Создание посевной культуры или банка клеток требуется осуществлять в контролируемой соответствующим образом окружающей среде для защиты посевной культуры или банка клеток и, при необходимости, работающего с ними персонала. Во время создания посевной культуры или банка клеток не допускается одновременно работать в той же зоне или тем же сотрудникам с другими живыми или инфицирующими объектами (например, вирусами, клеточными линиями или клеточными штаммами).

31 Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо документировать. Контейнеры для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их следует содержать при соответствующей температуре. Необходимо тщательно вести опись. Температуру хранения следует постоянно регистрировать в холодильных установках и должным образом контролировать в жидком азоте. Любое отклонение от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие действия необходимо протоколировать.

32 Только уполномоченному на это персоналу разрешается работать с материалом и эту работу следует выполнять под наблюдением ответственного лица. Допуск к хранящемуся материалу необходимо контролировать. Различные посевные культуры или банки клеток следует хранить таким образом, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации. Желательно разделять посевные культуры и банки клеток и хранить части в разных местах, чтобы свести к минимуму риск их полной потери.

33 Все контейнеры главного и рабочего банков клеток требуют одинакового обращения во время хранения. Однажды взятый из хранения контейнер не следует возвращать в запас.

### ***Принципы работы***

34 Необходимо доказать, что питательная среда способна обеспечивать рост.

35 Добавление веществ или культур в ферментеры или другие сосуды, а также отбор проб необходимо осуществлять в тщательно контролируемых условиях, чтобы обеспечить отсутствие контаминации. Следует убедиться, что во время добавления или отбора проб сосуды соединены правильно.

36 Центрифугирование и смешивание препаратов может приводить к образованию аэрозолей, поэтому необходима изоляция таких действий во избежание переноса живых микроорганизмов.

37 Если возможно, среду следует стерилизовать на месте. При возможности, следует использовать находящиеся на линии стерилизующие фильтры для обычного добавления в ферментеры газов, сред, кислот или щелочей, пеногасителей и т.д.

38 Должно быть уделено особое внимание валидации любого необходимого процесса удаления или инактивации вирусов<sup>1</sup>.

39 Если инактивация вирусов или процесс удаления выполняются во время производства, необходимо принимать меры во избежание риска повторной контаминации обработанных препаратов еще необработанными препаратами.

40 Для хроматографии используется самое разнообразное оборудование; как правило, такое оборудование должно быть специально предназначено для очистки одного препарата и его следует подвергать стерилизации или санитарной обработке между изготовлением серий. Использование одного и того же оборудования на различных стадиях технологического процесса не допустимо. Должны быть установлены критерии приемлемости, срок использования и метод санитарной обработки или стерилизации колонок.

### **Контроль качества**

41 Контроль в процессе производства играет особенно важную роль в обеспечении постоянства качества биологических лекарственных средств. Те виды контроля, которые являются критическими для качества (например, контроль удаления вирусов), но которые невозможно осуществить по отношению к готовой продукции, следует выполнять на соответствующей стадии технологического процесса.

42 Может быть необходимо сохранение образцов промежуточной продукции в достаточных количествах и при соответствующих условиях хранения, позволяющих повторить контроль серии или подтвердить его результаты.

43 Для определенных технологических процессов, например, ферментации, необходим постоянный контроль. Данные такого контроля должны составлять часть протокола серии.

44 При использовании непрерывной культуры особое внимание следует уделять требованиям контроля качества, вытекающим из данного способа изготовления.

---

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться соответствующими руководствами ICH и CPMP по биотехнологии до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов. См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография».

## **Приложение 3 (обязательное)**

### **ПРОИЗВОДСТВО РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ)<sup>1</sup>**

#### **Принцип**

Производство радиофармацевтических препаратов и обращение с ними потенциально опасны. Уровень риска зависит, в частности, от типов ионизирующего излучения и периодов полураспада радиоактивных изотопов. Особое внимание должно быть уделено предотвращению перекрестной контаминации, удерживанию радионуклидных контаминантов и обезвреживанию отходов. Поскольку многие радиофармацевтические препараты часто производят сериями маленьких размеров, по отношению к ним необходимо проявлять особое внимание. Учитывая короткий период полураспада, некоторые радиофармацевтические препараты разрешают для выпуска до завершения определенных испытаний по контролю качества. В таком случае очень важной является постоянная оценка эффективности системы обеспечения качества.

#### **Персонал**

1 Весь персонал (включая занятый очисткой и обслуживанием), работающий в зонах, где производится радиоактивная продукция, должен пройти дополнительное обучение, специальное для этой категории продукции. В частности, сотрудники должны получить подробную информацию о защите от излучения и пройти соответствующее обучение.

#### **Помещения и оборудование**

2 Радиоактивную продукцию необходимо хранить, обрабатывать, упаковывать и контролировать с помощью специально предназначенных и самостоятельных средств. Используемое для производственных операций оборудование должно быть предназначено исключительно для радиофармацевтических препаратов.

3 Для предотвращения распространения радиоактивных частиц может быть необходимо, чтобы там, где находится открытая продукция, давление воздуха было ниже, чем в окружающих зонах. При этом все же необходимо защищать продукцию от контаминации из окружающей среды.

4 Рабочая зона для производства стерильной продукции, в которой продукция или контейнеры (первичные упаковки) могут быть подвержены влиянию окружающей среды, должна соответствовать требованиям, описанным в

---

<sup>1</sup> Такое производство должно отвечать также соответствующим законодательным и нормативным требованиям РФ, устанавливающим основные стандарты по защите здоровья всего населения и рабочих от угрозы ионизирующего излучения.

приложении 1 «Производство стерильных лекарственных средств». Это может быть достигнуто за счет обеспечения рабочего места ламинарным потоком воздуха, отфильтрованного через фильтры HEPA, и установки воздушных шлюзов на входах. Этим требованиям могут отвечать полностью изолированные рабочие места. Они должны находиться в окружающей среде, соответствующей, по меньшей мере, классу D.

5 Воздух, удаляемый из зон, где обрабатывается радиоактивная продукция, не должен рециркулировать; выходные отверстия для воздуха должны быть сконструированы так, чтобы исключить загрязнение окружающей среды радиоактивными частицами и газами.

Необходимо иметь систему, предотвращающую поступление воздуха в чистую зону по вытяжным воздуховодам, например, когда вытяжной вентилятор не работает.

### **Технологический процесс**

6 В целях сведения к минимуму риска перекрестной контаминации или путаницы не следует одновременно изготавливать различные радиоактивные препараты на одних и тех же рабочих местах.

7 Если необходимо принять решение о выдаче разрешения на выпуск или об отбраковке серии или продукции до завершения всех испытаний, то особое внимание следует уделять валидации процесса, контролю в процессе производства, а также надзору за параметрами процесса и окружающей средой.

### **Контроль качества**

8 Если продукция должна быть отправлена до завершения всех испытаний, это не устраняет необходимости принятия Уполномоченным лицом официально запротоколированного решения о соответствии серии. Для такого случая необходимо иметь письменную методику, подробно определяющую все данные об изготовлении и контроле качества, которые должны быть рассмотрены перед отправкой серии. В методике должны быть также описаны мероприятия, которые необходимо осуществить Уполномоченному лицу, если после отправки серии получены неудовлетворительные результаты испытания.

9 Если в регистрационном досье нет иных указаний, то необходимо сохранять контрольные образцы каждой серии.

### **Дистрибуция и отзывы**

10 Необходимо вести подробные протоколы дистрибуции и иметь методики, описывающие меры, необходимые для прекращения использования дефектных радиофармацевтических препаратов. Должна быть возможность осуществлять операции по отзыву в очень короткое время.

## **Приложение 6 (обязательное)**

### **ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ**

#### **1 Принцип**

Данное приложение посвящено промышленному производству медицинских газов, которое представляет собой специализированный промышленный процесс, осуществляемый, как правило, не фармацевтическими компаниями. Оно не распространяется на производство медицинских газов и обращение с ними в больницах, что регулируется действующим законодательством РФ. Тем не менее, соответствующие разделы данного приложения могут быть использованы в качестве основы для такой деятельности.

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Соответственно риск контаминации продукции из окружающей среды минимален. Однако существует риск перекрестной контаминации с другими газами.

Производство медицинских газов следует осуществлять, руководствуясь основными требованиями GMP, соответствующими приложениями, фармацевтическими стандартами и приведенными ниже подробными правилами.

#### **2 Персонал**

2.1 Уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешений на выпуск медицинских газов, должно иметь глубокие знания в области производства и контроля медицинских газов.

2.2 Весь персонал, занятый в производстве медицинских газов, должен понимать требования GMP в отношении медицинских газов, а также должен быть осведомлен о критически важных аспектах и потенциальной опасности для пациентов лекарственных препаратов в форме медицинских газов.

#### **3 Помещения и оборудование**

##### **3.1 Помещения**

3.1.1 Наполнение медицинскими и немедицинскими газами следует осуществлять в отдельных зонах; обмен контейнерами между этими зонами запрещен. В исключительных случаях допускается наполнение в одной и той же зоне на основании принципа проведения кампаний при условии, что приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация.

3.1.2 Для предотвращения риска, связанного с путаницей, должны быть предусмотрены помещения, размеры которых позволяют производить, испытывать и хранить газы. Помещения следует содержать в чистоте; в них необходимо поддерживать порядок для правильной работы и соответствующего хранения.

3.1.3 Зоны фасовки должны иметь достаточные размеры и правильную планировку, чтобы можно было обеспечить:

- а) создание отдельных маркированных зон для различных газов;



б) четкую идентификацию и разделение пустых баллонов и баллонов на разных стадиях процесса (например, «ожидает наполнения», «наполнен», «карантин», «одобрен», «отбракован»).

Метод, используемый для достижения разных уровней разделения, будет зависеть от характера, объема и сложности технологического процесса в целом, но необходимо использовать зоны с разметкой пола, перегородки, барьеры, знаки и т.д.

### **3.2 Оборудование**

3.2.1 Все оборудование для производства и анализов следует регулярно квалифицировать и калибровать в соответствии с обстоятельствами.

3.2.2 Необходимо обеспечить, чтобы соответствующий газ был помещен в предназначенный для него контейнер. Трубопроводы, по которым проходят разные газы, не должны иметь соединений, за исключением валидированных процессов автоматической фасовки. Трубопроводы должны быть оборудованы соединительными элементами, соответствующими только вентилю емкости для данного газа или конкретной смеси газов, т.е. таким образом, контейнеры для другого газа по ошибке не смогут быть подсоединены к этому трубопроводу. (Использование вентиля для соединения трубопроводов и контейнеров может зависеть от международных или национальных стандартов).

3.2.3 Работы по ремонту и техническому обслуживанию не должны влиять на качество медицинских газов.

3.2.4 Следует избегать наполнения немедицинскими газами в зонах и на оборудовании, предназначенных для производства медицинских газов. Исключения могут быть допустимы, если качество газа, используемого для немедицинских целей, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа и соблюдаются стандарты GMP. Для предотвращения контаминации медицинского газа должен применяться валидированный метод, препятствующий обратному потоку газа на линии, снабжающей зону наполнения немедицинскими газами.

3.2.5 Резервуары для хранения и мобильные резервуары для доставки должны быть предназначены для одного газа определенного качества. Однако сжиженные медицинские газы и аналогичный немедицинский газ можно хранить или транспортировать в одних и тех же резервуарах при условии, что качество последнего, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинского газа.

## **4 Документация**

4.1 Данные, включенные в протоколы для каждой серии наполненных баллонов, должны обеспечивать возможность проследить важные аспекты соответствующих стадий наполнения для каждого баллона. В соответствующих случаях протоколы серии должны включать:

- название продукции;
- дату и время операций по наполнению;
- ссылку на используемую установку для наполнения;
- ссылку на применяемое оборудование;

- название газа или каждого из газов, входящих в смесь, и ссылку на спецификацию;
- выполненные операции, предшествующие наполнению (см. пункт 5.3.7 данного приложения);
- количество баллонов до и после наполнения и их объем;
- имя лица, проводившего операцию наполнения;
- инициалы операторов каждого важного этапа (очистка линии, приемка баллонов, опорожнение баллонов и т.п.);
- основные параметры, необходимые для гарантии правильного наполнения при стандартных условиях;
- результаты испытаний для контроля качества и, если оборудование для испытаний калибруют перед каждым испытанием, ссылку на спецификацию для газа и результаты проверки калибровки;
- результаты соответствующих проверок с целью удостовериться в наполнении баллонов;
- образец этикетки с номером серии;
- подробные данные о любых проблемах или необычных случаях и подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- дату и подпись контролера, ответственного за операцию наполнения, для подтверждения его согласия.

## **5 Технологический процесс**

5.1 Все критические этапы различных производственных процессов подлежат валидации.

### ***5.2 Производство нерасфасованной продукции***

5.2.1 Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, могут быть произведены посредством химического синтеза или получены из природных источников, при необходимости, с последующей очисткой (например, в установке для разделения воздуха). Такие газы следует рассматривать как активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) или как нерасфасованное лекарственное средство в зависимости от решения национального компетентного уполномоченного органа.

5.2.2 В соответствующих случаях необходимо иметь документацию, в которой определены чистота, прочие компоненты и возможные примеси, которые могут присутствовать в исходном газе и на стадиях очистки, если уместно. Должны быть в наличии технологические схемы для каждого отдельного процесса.

5.2.3 Все этапы разделения и очищения должны быть спланированы таким образом, чтобы работа была максимально эффективной. Например, примеси, которые могут отрицательно влиять на этап очищения, следует удалять перед началом этого этапа.

5.2.4 Стадии разделения и очищения следует валидировать в отношении эффективности и контролировать в соответствии с результатами валидации. При необходимости контроль в процессе производства должен включать не-

прерывный анализ. На основании результатов контроля и валидации следует осуществлять техническое обслуживание оборудования и замену его расходных компонентов, например, фильтров для очищения.

5.2.5 В соответствующих случаях следует документировать предельные значения температур процесса; при этом производственный контроль должен включать измерение температуры.

5.2.6 Компьютерные системы, используемые для управления процессами или их контроля, должны быть валидированы.

5.2.7 Определение серии в случае непрерывного процесса должно быть задокументировано и сопоставлено с анализом нерасфасованного газа.

5.2.8 Изготовление газа следует постоянно контролировать в отношении его качества и содержания примесей.

5.2.9 Если вода, используемая для охлаждения во время компрессии воздуха, контактирует с медицинским газом, то следует контролировать ее микробиологическое качество.

5.2.10 Все операции по перемещению сжиженных газов из места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, для предотвращения любой контаминации следует осуществлять в соответствии с письменными методиками. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим аналогичным приспособлением. Особое внимание следует уделить очистке гибких соединительных элементов и шлангов, а также мест соединения.

5.2.11 Поставки газа можно добавлять в резервуары для хранения такого же нерасфасованного газа из предыдущей поставки. При этом результаты анализа пробы должны подтвердить, что качество поставленного газа является приемлемым. Такая проба может быть отобрана из:

- поставленного газа перед добавлением новой поставки; или
- резервуара с нерасфасованным газом после добавления и смешивания.

5.2.12 Нерасфасованные газы, предназначенные для медицинского применения, следует определить как серию, проконтролировать согласно соответствующим фармакопейным монографиям и затем разрешить наполнение.

### ***5.3 Наполнение и маркировка***

5.3.1 Для наполнения медицинскими газами должна быть определена серия.

5.3.2 Контейнеры для медицинских газов должны соответствовать установленным техническим спецификациям. Выходные отверстия вентиля после наполнения должны быть опломбированы для контроля первого вскрытия. Для обеспечения адекватной защиты от контаминации предпочтительно, чтобы баллоны были снабжены вентилями удерживания минимального давления.

5.3.3 Трубопровод для наполнения медицинскими газами, как и баллоны, должен быть специально предназначен для одного газа или для конкретной смеси газов (см. также п. 3.2.2 данного приложения). Необходимо иметь систему, обеспечивающую прослеживаемость баллонов и вентиляей.

5.3.4 Очищать оборудование для наполнения и трубопроводы следует в соответствии с письменными методиками. Это особенно важно после технического обслуживания или нарушения целостности системы. Линию необходимо проверить на отсутствие контаминирующих веществ перед выдачей разрешения на ее использование. Следует вести и сохранять протоколы.

5.3.5 Баллоны на предприятии следует визуально контролировать в следующих случаях:

- если они новые;
- в связи с испытанием гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием.

После установки вентиля его следует держать в закрытом положении для предотвращения любой контаминации извне.

5.3.6 Проверки, осуществляемые перед наполнением, должны включать:

- проверку для определения остаточного давления (>3 до 5 бар) с целью подтверждения того, что баллон не является пустым;
- при отсутствии в баллонах остаточного давления их следует отделить от других баллонов для выполнения дополнительных мероприятий с целью подтверждения того, что нет контаминации водой или другими загрязняющими веществами. Это может быть очистка с применением валидированных методов или визуальный контроль, в зависимости от того, что обосновано;
- проверку, удостоверяющую, что все этикетки, идентифицирующие серию, и другие этикетки в случае их повреждения удалены;
- визуальный контроль внешнего вида каждого вентиля и контейнера на наличие вмятин, прожогов от дуговой сварки, сколов, других повреждений и загрязнений маслами или смазками. Очистку, испытание и техническое обслуживание баллонов следует проводить надлежащим образом;
- проверку каждого вентиляльного соединения баллона или криогенного сосуда, чтобы определить, что его тип предназначен для данного медицинского газа;
- проверку «кода даты испытания», удостоверяющую, что испытание гидростатическим давлением или эквивалентное испытание проведено и все еще действительно в соответствии с национальными и международными требованиями;
- проверку, удостоверяющую наличие на каждом контейнере цветового кода согласно соответствующему стандарту.

5.3.7 Баллоны, которые были возвращены для повторного наполнения в них газа, должны быть очень тщательно подготовлены, чтобы свести к минимуму риск контаминации. Для сжатых газов максимальное теоретическое значение содержания примеси 500 ppm (объем/объем) должно быть получено при давлении наполнения 200 бар (и эквивалентные значения для других величин давления наполнения).

Баллоны могут быть подготовлены следующим образом:

- весь оставшийся в баллонах газ необходимо удалить посредством откачивания из каждого контейнера (до абсолютного давления 150 миллибар) или

– посредством сброса давления в каждом контейнере с последующей прочисткой с помощью валидированных методов (частичное создание избыточного давления, не менее 7 бар, и затем его сброс).

Для баллонов, оборудованных клапанами остаточного (положительного) давления, достаточно одной откачки под вакуумом до 150 миллибар, если давление является положительным. В противном случае следует провести полный анализ оставшегося газа в каждом отдельном контейнере.

5.3.8 Необходимо провести соответствующие проверки, подтверждающие, что контейнеры наполнены. Одним из показателей того, что контейнер наполнен надлежащим образом, может служить ощущение тепла при легком прикосновении к нему в ходе наполнения.

5.3.9 Каждый баллон должен быть маркирован и иметь цветовой код. Номер серии и/или дата наполнения, а также дата истечения срока годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

## **6 Контроль качества**

6.1 Вода, используемая для испытания гидростатическим давлением, по качеству должна соответствовать, по меньшей мере, качеству питьевой воды и подвергаться рутинному контролю в отношении микробиологической чистоты.

6.2 Каждый медицинский газ следует испытывать согласно его спецификациям, и при соответствии им выдавать разрешение на выпуск. Дополнительно каждый медицинский газ следует испытывать на соответствие всем фармакопейным требованиям с частотой, достаточной для гарантии постоянного соблюдения этих требований.

6.3 Поставленный нерасфасованный газ должен быть разрешен для наполнения (см. 5.2.12 данного приложения).

6.4 Если по трубопроводу, предназначенному для одновременного наполнения в несколько баллонов, подается только один медицинский газ, то при каждой смене баллонов на трубопроводе следует проводить испытания газа, по меньшей мере, из одного баллона от каждого наполняющего трубопровода на подлинность, количественное содержание и при необходимости на содержание воды.

6.5 В случае последовательного наполнения одним медицинским газом каждого баллона с помощью отдельной операции содержимое, как минимум, одного баллона при каждом непрерывном цикле наполнения должно быть испытано на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является одна производственная смена с одним и тем же персоналом, оборудованием и серией нерасфасованного газа.

6.6 Если готовят смесь медицинских газов путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же трубопровода, то содержимое, как минимум, одного баллона при каждом цикле наполнения следует испытать на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси и при необходимости на содержание воды, а также на правильность соотношения газов в смеси. Если баллоны заполняют по отдельности, то каждый баллон следует испытывать на подлинность и количественное содержание.

жание всех компонентов газовой смеси, и, по меньшей мере, один баллон из каждого непрерывного цикла наполнения следует испытать на правильность соотношения газов в смеси.

6.7 Если газы смешивают на линии перед наполнением (например, смешивание закиси азота и кислорода), то требуется постоянный анализ фасуемой смеси.

6.8 Если баллон наполняют не одним газом, то в процессе наполнения необходимо обеспечить правильное смешивание газов в каждом баллоне и полную однородность смеси.

6.9 Каждый наполненный баллон перед опломбированием для контроля первого вскрытия должен проходить испытание на утечку с использованием соответствующего метода. Если проводят отбор проб и испытания, проверку на утечку следует выполнять после их осуществления.

6.10 Если криогенным газом наполняют криогенные сосуды для поставки потребителям, то содержимое каждого сосуда следует испытать на подлинность и количественное содержание.

6.11 Не требуется отбирать пробы из криогенных сосудов после их наполнения, если они содержатся у потребителей и перезаполняются на месте из передвижных цистерн, при условии, что компания, осуществляющая наполнение, предоставляет сертификат анализа пробы, отобранной из автоцистерны. Криогенные сосуды, хранящиеся у потребителей, следует периодически испытывать для подтверждения соответствия их содержимого фармакопейным требованиям.

6.12 Если не установлено иначе, сохранять образцы не требуется.

## **7 Хранение и выпуск**

7.1 Наполненные баллоны необходимо содержать в карантине до выдачи Уполномоченным лицом разрешения на выпуск.

7.2 Газовые баллоны следует хранить под навесом и беречь от воздействия экстремальных температур. Для сохранения чистоты баллонов до момента их использования необходимо, чтобы зоны хранения были чистыми, сухими, хорошо проветриваемыми; в них не должно быть горючих материалов.

7.3 Порядок хранения должен предусматривать отдельное хранение баллонов с различными газами, полных и пустых баллонов, а также обеспечивать оборачиваемость складского запаса на основании правила «первым поступил – первым выдан».

7.4 Газовые баллоны во время транспортирования должны быть защищены от неблагоприятных погодных условий. Для газовых смесей, в которых при замораживании происходит разделение фаз, следует соблюдать особые условия хранения и транспортирования.

## Приложение 7 (обязательное)

### ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

#### Принцип

Контроль исходного сырья, хранение и обработка приобретают особое значение при производстве лекарственных средств растительного происхождения из-за их сложного состава и изменчивого характера.

«Исходным сырьем» при производстве лекарственного средства растительного происхождения<sup>1</sup> может быть лекарственное растение, растительная субстанция (растительное сырье)<sup>2</sup> либо растительный препарат<sup>1</sup>. Растительное сырье должно иметь надлежащее качество, а подтверждающие это данные должны быть предоставлены производителю растительного препарата / лекарственного средства растительного происхождения. Для обеспечения постоянного качества растительного сырья может потребоваться более детальная информация в отношении производства сельскохозяйственной продукции. Отбор семян, условия культивирования и сбора урожая являются важными аспектами качества растительного сырья и могут влиять на постоянство готового препарата. В документе НМРС «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» («Руководство по надлежащей практике выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения»)<sup>3</sup> даны рекомендации касательно соответствующей системы обеспечения качества по вопросам надлежащей практики выращивания и сбора.

Данное приложение применимо к исходным материалам растительного происхождения: лекарственным растениям, растительным субстанциям (растительному сырью) или растительным препаратам.

**Примечание.** В ЕС это приложение вводят в действие с 01 сентября 2009 г.

---

<sup>1</sup> Если не указано иное, то в данном приложении термин «лекарственное средство растительного происхождения / растительный препарат» означает «традиционное лекарственное средство растительного происхождения / традиционный растительный препарат».

<sup>2</sup> Термины «herbal substance» («растительная субстанция (растительное сырье)») и «herbal preparation» («растительный препарат»), установленные в Директиве 2004/24/ЕС, считаются эквивалентными терминам Европейской Фармакопеи «herbal drug» и «herbal drug preparation» соответственно.

<sup>3</sup> Рекомендуются пользоваться указанным руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа.

**Таблица 7.1** – Применение правил надлежащей практики производства к лекарственным средствам растительного происхождения<sup>1</sup>

Виды работ	Надлежащая практика выращивания и сбора (GACP) <sup>2</sup>	Часть II Руководства по GMP*	Часть I Руководства по GMP*
Культивирование и сбор растений, водорослей, грибов и лишайников, сбор экссудатов			
Резка и сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и экссудатов**			
Выжимание из растений и перегонка***			
Измельчение, обработка экссудатов, экстракция из растений, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация растительных субстанций			
Дальнейшая обработка для получения лекарственной формы, включая упаковку как лекарственного препарата			

**Примечания:**

\* Классификация материала растительного происхождения с точки зрения GMP зависит от его использования, определенного владельцем лицензии на производство. Материал может быть классифицирован как действующее вещество, промежуточная продукция или готовый препарат. Обеспечение надлежащей классификации по GMP является обязанностью производителя лекарственного препарата.

\*\* Производители должны гарантировать, что данные стадии осуществляются в соответствии с регистрационным досье. Для таких начальных стадий, которые осуществляются на поле (что обосновано в регистрационном досье), применимы стандарты надлежащей практики выращивания и сбора для исходных материалов растительного происхождения (GACP). GMP применяется к последующим стадиям резки и сушки.

\*\*\* Что касается выжимания из растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть сбора урожая с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций), то приемлемо их проведение на поле при условии, что культивирование осуществляется в соответствии с GACP. Такие условия следует рассматривать как исключение и обосновывать в документах регистрационного досье. Для работ, осуществляемых на поле, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам GMP. Регуляторные уполномоченные органы могут проводить инспектирование таких работ с целью оценки соответствия GMP.

<sup>1</sup> В данной таблице представлена расширенная подробная информация в отношении раздела по лекарственным средствам растительного происхождения таблицы 1 в части 2 настоящего руководства по GMP.

<sup>2</sup> Согласно руководству, опубликованному Европейским агентством по лекарствам (EMA). См. раздел «Нормативные ссылки».



## **Помещения и оборудование**

### ***Зоны хранения***

1 Растительные субстанции (растительное сырье) следует хранить в отдельных зонах. Зона хранения должна быть оборудована таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых или животных, особенно грызунов. Должны быть приняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, попавших вместе с растительным сырьем, по предотвращению ферментации или роста плесени, а также перекрестной контаминации. Следует использовать разные (отдельные) закрытые зоны для карантина поступающего растительного сырья и разрешенного (утвержденного) растительного сырья.

2 Зона хранения должна быть хорошо вентилируема; контейнеры следует располагать таким образом, чтобы обеспечить свободную циркуляцию воздуха.

3 Особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуются пыль.

4 Для хранения растительных субстанций (растительного сырья) и растительных препаратов могут требоваться особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света; такие условия следует обеспечивать и контролировать.

### ***Производственная зона***

5 Для облегчения очистки и предупреждения перекрестной контаминации во время отбора проб, взвешивания, смешивания и операций по обработке растительного сырья и растительных препаратов, когда может образовываться пыль, должны быть приняты особые меры предосторожности, например, удаление пыли, использование специально предназначенных помещений и т.д.

### ***Оборудование***

6 Оборудование, фильтрующие материалы и т.д., используемые в производственном процессе, должны быть совместимы с растворителем-экстрагентом для предотвращения какого-либо выделения или нежелательной абсорбции субстанции, которые могут повлиять на продукцию.

### ***Документация***

#### ***Спецификации на исходные материалы***

7 Производители лекарственных средств растительного происхождения должны гарантировать, что они используют только те исходные материалы растительного происхождения, которые произведены в соответствии с GMP и регистрационным досье. Следует иметь в наличии исчерпывающую документацию касательно аудитов поставщиков исходных материалов растительного происхождения, проведенных либо самим производителем лекарственного средства растительного происхождения, либо по его поручению. «Аудиторский след» касательно действующих веществ является основополагающим для качества исходных материалов. Производитель должен гарантировать, что постав-

шки растительного сырья/препарата работают в соответствии с надлежащей практикой выращивания и сбора.

8 Чтобы соответствовать требованиям, установленным в части 1 (раздел 4) настоящего руководства, спецификации на растительное сырье/препараты должны содержать:

- научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, виды, подвиды/разновидности, а также автор (например, Linnaeus); при необходимости также следует представить другую имеющую отношение к делу информацию, такую как название сорта и хемотип;

- подробные данные о происхождении растения (страна или регион произрастания либо культивирования, время сбора, методики сбора, возможно используемые пестициды, возможное радиоактивное загрязнение и т.д.);

- сведения о том, какая(ие) часть(и) растения используют;

- информацию о способе сушки, если используют высушенные растения;

- описание растительного сырья и его макро- и микроскопической экспертизы;

- сведения о необходимых испытаниях на идентичность, включая при необходимости испытания на подлинность для ингредиентов с известной терапевтической активностью или маркеров. Если растительное сырье можно фальсифицировать/подменить, то необходимы специфичные дифференцирующие тесты. Для идентификации в распоряжении должен быть стандартный аутентичный образец;

- содержание влаги в растительном сырье, определяемое в соответствии с Европейской фармакопеей или другой соответствующей фармакопеей, либо общими статьями и монографиями Государственной фармакопеи РФ, гармонизированными с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>;

- методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров; методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости согласно Европейской фармакопее или другой соответствующей фармакопее, либо общим статьям и монографиям Государственной фармакопеи РФ, гармонизированным с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>, или, при отсутствии в фармакопеех, 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 вероятные загрязнения и примеси;

- методики испытаний на наличие инородных материалов;

- какой-либо другой дополнительный тест в соответствии с общей статьей Европейской фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи, либо Государственной фармакопеи РФ, гармонизирован-

ной с Европейской фармакопеей<sup>N</sup> касательно растительного сырья или частной монографией на растительную субстанцию, если необходимо.

Любую проведенную обработку для снижения грибковой/микробной контаминации или другой инвазии следует документировать. Необходимо иметь в распоряжении спецификации и методики, которые должны включать подробные сведения о процессе и испытаниях, а также пределы остаточной контаминации.

### ***Технологические инструкции***

9 В технологических инструкциях должны быть описаны различные операции, осуществляемые с растительным сырьем, такие, как очистка, сушка, измельчение и просеивание с указанием времени и температур сушки, а также методов, используемых для контроля размеров кусочков или частиц.

10 В частности, должны быть письменные инструкции и протоколы, которые гарантируют, что каждый контейнер с растительным сырьем проверен с целью обнаружения какой-либо фальсификации/подмены или наличия посторонних материалов, таких как кусочки металла или стекла, части животных или их экскременты, камешки, песок и т.д., либо трухи и признаков гниения.

11 В технологических инструкциях также должно быть описано надежное просеивание или другие методы удаления посторонних материалов и соответствующие методики очистки/отбора материала растительного происхождения перед его хранением в качестве одобренного растительного сырья или перед началом производства.

12 Что касается производства растительных препаратов, то инструкции должны включать подробные сведения о растворителе, времени и температуре экстрагирования, информацию о любых стадиях концентрирования и используемых способах.

### **Контроль качества**

#### ***Отбор проб***

13 Принимая во внимание тот факт, что лекарственные растения/растительное сырье по природе гетерогенны, отбор проб из них должен осуществлять с особой тщательностью персонал, обладающий особыми навыками. Каждую серию следует идентифицировать по документации именно на эту серию.

14 Необходим стандартный образец растительного материала, особенно в тех случаях, когда растительное сырье не описано в Европейской фармакопее или другой соответствующей фармакопее, либо Государственной фармакопее РФ, гармонизированной с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>. Если используют порошок, то требуются образцы не измельченного растительного сырья.

15 Персонал отдела контроля качества должен иметь навыки и опыт специфической экспертизы растительного сырья, растительных препаратов и/или лекарственных средств растительного происхождения для того, чтобы уметь

проводить испытания по идентификации и определять фальсификацию, наличие роста грибов, инвазии, неоднородность поставленного сырья и др.

16 Идентичность и качество растительного сырья, растительных препаратов и лекарственных средств растительного происхождения следует определять в соответствии с имеющими отношение к делу руководствами по качеству и по спецификациям на лекарственные средства растительного происхождения<sup>1</sup>, а также, если необходимо, в соответствии с частными монографиями Европейской фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи, либо Государственной фармакопеи РФ, гармонизированной с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>.

---

<sup>1</sup> См. руководства CPMP/QWP/2819/00 и CPMP/QWP/2820/00 в разделе «Нормативные ссылки». Рекомендуется пользоваться указанными руководствами до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов.

## Приложение 8 (обязательное)

### ОТБОР ПРОБ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

#### Принцип

Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии. Обоснованные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, проведенных на нерепрезентативных пробах. Таким образом, правильный отбор проб является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

**Примечание.** Отбор проб рассматривается в разделе 6 части 1 настоящего руководства (см. пп. 6.11-6.14). Данное приложение содержит дополнительные требования к отбору проб исходного сырья и упаковочных материалов.

#### Персонал

1. Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать:

- планы отбора проб;
- письменные методики по отбору проб;
- технические приемы и оборудование для отбора проб;
- риск перекрестной контаминации;
- меры предосторожности в отношении нестабильных и/или стерильных веществ;
- важность визуального осмотра внешнего вида материалов, тары и этикеток;
- важность протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

#### Исходное сырье

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 методика, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не была неправильно маркирована.

3 При такой валидации следует учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

- характер и статус производителя и поставщика, а также их понимание требований GMP в фармацевтической промышленности;
- систему обеспечения качества производителя исходного сырья;

– условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;

– природу исходного сырья и лекарственных средств, для производства которых оно будет использовано.

При такой системе методика, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного сырья в каждой поступающей емкости, может быть принята для:

– исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одного завода;

– исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, если есть уверенность в его достоверности, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного средства) или официально аккредитованным органом.

Такая методика не может удовлетворительно пройти валидацию и быть принята для:

– исходного сырья, поставляемого посредниками, такими как брокеры, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;

– исходного сырья, используемого для изготовления парентеральных лекарственных средств.

4 Качество серии исходного сырья может быть оценено при отборе и испытании репрезентативной пробы. Для этой цели могут быть использованы пробы, отобранные для испытаний подлинности. Количество проб, отобранных для приготовления репрезентативной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования составной пробы, также должно быть определено с учетом природы материала, сведений о поставщике и однородности составной пробы.

### **Упаковочные материалы**

5 В плане по отбору проб упаковочных материалов должно быть учтено, по крайней мере, следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, первичный упаковочный материал и/или печатный упаковочный материал), способы изготовления, 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 (обязательное)

### ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКОСТЕЙ, КРЕМОВ И МАЗЕЙ

#### Принцип

При производстве жидкостей, кремов, мазей и других мягких лекарственных средств<sup>N</sup> существует особенно большой риск микробной и другой контаминации. Следовательно, необходимы особые меры по предотвращению любой контаминации.

Мягкие лекарственные средства имеют специфические реологические свойства и в большинстве случаев являются гетерогенными дисперсными системами. Поэтому особое внимание следует уделять правильному ведению технологического процесса, применяемому оборудованию и температурным режимам хранения продукции, чтобы избежать неоднородности из-за неравномерного распределения компонентов, образования газовых эмульсий, дестабилизации дисперсных систем<sup>N</sup>.

#### Помещения и оборудование

1 Для изготовления и транспортирования продукции в целях ее защиты от контаминации рекомендуется использование закрытых систем. Производственные зоны, где продукция или открытые контейнеры не защищены от воздействия окружающей среды, как правило, следует эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

2 Емкости, контейнеры, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их легко было очищать и при необходимости подвергать санитарной обработке. В частности, в конструкции оборудования необходимо свести к минимуму «мертвые» зоны или участки, в которых могли бы скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

3 По возможности, следует избегать использования стеклянной аппаратуры. Части оборудования, которые контактируют с продукцией, как правило, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

#### Технологический процесс

4 Следует устанавливать и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. При обслуживании систем водоснабжения необходимо проявлять осторожность для предотвращения риска размножения микроорганизмов. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения требуется проводить их промывку в соответствии с прошедшей валидацию методикой, которая обеспечивает эффективное удаление дезинфицирующего средства.

5 Качество веществ, полученных в емкостях ангро, необходимо проверять перед тем, как они будут помещены в емкости для хранения.

6 При транспортировании материалов по трубопроводам необходимо обеспечить их доставку строго по месту назначения.

7 Материалы (картон, деревянные стружки и др.), от которых возможно отделение волокон или других загрязняющих веществ, не должны находиться в зонах, где продукция или чистые контейнеры не защищены от воздействия окружающей среды.

8 Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и т.д.). Процессы смешивания и фасовки должны пройти валидацию. Для гарантирования сохранения однородности особая тщательность необходима в начале и в конце процесса фасовки, а также после перерывов в работе.

9 Если нерасфасованную продукцию немедленно не фасуют<sup>N</sup>, а готовую продукцию – немедленно не упаковывают, то следует установить максимальные сроки и условия их хранения и строго их соблюдать.



## **Приложение 10 (обязательное)**

### **ПРОИЗВОДСТВО ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ**

#### **Принцип**

Производство аэрозольных препаратов под давлением с дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Его необходимо осуществлять при условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а для суспензий – однородность.

#### **Общие требования**

1 В настоящее время существуют два распространенных метода производства и наполнения, а именно:

а) система двойного наполнения (наполнение под давлением). Действующее вещество суспендируют 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 препарата. При этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии действующего вещества в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

б) процесс однократного наполнения (холодное наполнение). Действующее вещество суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем дозируют суспензию в контейнер в один прием.

#### **Помещения и оборудование**

2 По возможности, производство и наполнение следует осуществлять в закрытой системе.

3 Зона, в которой продукция или чистые компоненты подвержены влиянию окружающей среды, должна снабжаться отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к окружающей среде, по крайней мере, класса D; входить в зону следует через воздушные шлюзы.

#### **Технологический процесс и контроль качества**

4 Дозирующие клапаны для аэрозолей имеют более сложную конструкцию, чем большинство предметов упаковки, используемых в фармацевтическом производстве. Это должно быть учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества производителя клапанов.

5 Все жидкости (например, жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) должны быть профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. Если это возможно, желательна дополнительная фильтрация непосредственно перед наполнением.

6 Контейнеры и клапаны необходимо очищать по прошедшей валидации методике, которая соответствует назначению препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как загрязнение производственными вспомогательными материалами (например, смазочными веществами) или чрезмерная микробиологическая контаминация. После очистки клапаны следует хранить в чистых закрытых емкостях; кроме того, должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующей работы, например, при отборе проб. Необходимо, чтобы контейнеры поступали на линию наполнения в чистом виде, или их следует очищать на линии непосредственно перед наполнением.

7 Необходимо принять меры, обеспечивающие однородность суспензии в момент дозирования на протяжении всего процесса наполнения.

8 Если используется процесс двойного наполнения, то для достижения правильного состава необходимо обеспечить, чтобы обе дозы имели точную массу. Для этой цели, как правило, желательно проводить 100 % контроль массы на каждом из этапов.

9 Контроль после наполнения должен гарантировать отсутствие утечек при закрытом клапане. Любое испытание на утечку следует осуществлять таким образом, чтобы избежать микробной контаминации или остаточной влаги.

## Приложение 11 (обязательное)

### КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

#### Принцип

Введение компьютеризированных систем в системы производства, включая хранение, дистрибуцию и контроль качества, не отменяет необходимости соблюдать соответствующие принципы, изложенные в других разделах и приложениях настоящего руководства. Если компьютеризированная система заменяет ручную операцию, это не должно приводить к снижению качества продукции или влиять на обеспечение качества. Необходимо принять во внимание риск исключения некоторых элементов предшествующей системы, который может возникнуть в результате сокращения привлеченных операторов.

#### Персонал

1 Важно обеспечить тесное сотрудничество между руководящим персоналом и сотрудниками, работающими с компьютерными системами. Лица, занимающие ответственные должности, должны пройти соответствующее обучение (в сфере их ответственности) управлению и пользованию системами, в которых используются компьютеры. При этом следует обеспечить, чтобы для консультаций по вопросам проектирования, валидации, установки и работы компьютеризированной системы использовалась соответствующая экспертная оценка.

#### Валидация

2 Масштаб необходимой валидации должен зависеть от числа факторов, включая назначение устанавливаемой системы, тип валидации (перспективная или ретроспективная), а также были ли введены новые элементы. Валидацию необходимо рассматривать как часть полного жизненного цикла компьютерной системы. Этот цикл включает этапы планирования, специфицирования, программирования, испытания, настройки, документирования, эксплуатации, контроля и модификации.

#### Система

3 Размещать оборудование необходимо в соответствующих условиях, где посторонние факторы не могут влиять на систему.

4 Необходимо составить и постоянно актуализировать подробное описание системы (включая при необходимости схемы). В нем должны быть описаны принципы, цели, меры безопасности и сфера применения системы, основные особенности той области, где используется компьютер, а также взаимодействие этой системы с другими системами и процедурами.

5 Программное обеспечение является критическим компонентом компьютеризированной системы. Пользователь такого программного обеспечения

должен принять все необходимые меры, гарантирующие соответствие созданного программного обеспечения системе обеспечения качества.

6 При необходимости система должна включать встроенные программы проверки правильности вводимых и обрабатываемых данных.

7 Перед введением в действие системы, использующей компьютер, необходимо ее тщательно испытать и подтвердить, что она способна достигать желаемых результатов. Если при этом происходит замена ручной системы, то необходимо, чтобы обе системы (ручная и компьютеризированная) временно работали параллельно как часть проведения этих испытаний и валидации.

8 Данные могут вводить или исправлять только лица, уполномоченные это делать. Соответствующие методы предохранения от несанкционированного ввода данных включают использование ключей, пропусков, персональных кодов и ограниченный доступ к компьютерным терминалам. Должны быть определенные методики по предоставлению, аннулированию и изменению полномочий вводить и изменять данные, включая смену персональных паролей. Должны быть установлены системы, позволяющие регистрировать попытки доступа неуполномоченных на это лиц.

9 Когда критические данные вводят вручную (например, масса и номер серии ингредиента во время приготовления и распределения), необходима дополнительная проверка правильности сделанной записи. Эта проверка должна быть осуществлена другим оператором или электронными способами, прошедшими валидацию.

10 Система должна регистрировать личности операторов, вводящих или подтверждающих критические данные. Полномочием изменять введенные данные должен обладать ограниченный круг конкретных лиц. Любое изменение ввода критических данных необходимо санкционировать и протоколировать с указанием причины изменения. Следует уделять внимание созданию в системе возможности полной регистрации всех вводов и изменений («проверка следа»).

11 Изменения в систему или в компьютерную программу можно вносить только в соответствии с установленной методикой, которая должна предусматривать проведение валидации, проверки, утверждения и внесения изменений. Такие изменения следует вносить только по согласованию с лицом, ответственным за часть системы, в которую вносят изменения; изменения необходимо протоколировать. Каждая существенная модификация должна пройти валидацию.

12 Для проведения аудита качества должно быть возможно получение четких отпечатанных копий данных, хранящихся в электронной памяти.

13 Данные необходимо защищать физическими или электронными средствами от преднамеренного или случайного повреждения в соответствии с п. 4.9 части 1 настоящего руководства. Хранящиеся данные следует проверять на доступность, сохранность и правильность. Если планируется внесение изменений в компьютерное оборудование или программы, то должны быть осуществлены вышеупомянутые проверки с частотой, соответствующей используемой области хранения.

14 Данные необходимо защищать путем создания запасных копий через постоянные интервалы времени. Запасные копии данных следует хранить в отдельном и безопасном месте так долго, как это необходимо.

15 В наличии должны быть адекватные альтернативные устройства для систем, которые необходимы для работы в случае поломки. Время, требуемое для приведения в действие альтернативных устройств, должно зависеть от возможной срочности их использования при возникновении такой необходимости. Так, например, информация, требуемая для эффективного отзыва, должна быть получена тотчас же.

16 Необходимо установить методики, которые следует соблюдать в случае сбоя или поломки системы; эти методики должны пройти валидацию. Выявление любых повреждений и действия по их устранению следует протоколировать.

17 Необходимо разработать методику записи и анализа ошибок, а также проведения возможных корректирующих действий.

18 Когда для обеспечения компьютерного обслуживания привлекаются сторонние организации, необходимо иметь официальное соглашение, включающее четкую формулировку обязанностей этой сторонней организации (см. раздел 7 части 1 данного руководства).

19 Если выдача разрешений на выпуск серий для продажи или поставки осуществляется с использованием компьютеризированной системы, то система должна позволять только Уполномоченному лицу выдавать разрешения на выпуск серий, а также четко идентифицировать и записывать личность, выдавшую разрешения на выпуск серий.

## Приложение 12 (обязательное)

### ПРИМЕНЕНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Примечание.** Если при производстве лекарственных средств используют ионизирующее излучение, то рекомендуется пользоваться руководством СРМР «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»<sup>1</sup>.

#### Введение

Ионизирующее излучение может быть использовано во время производственного процесса для различных целей, включая снижение микробной нагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковок или продукции, а также обработку препаратов крови.

Используется два типа ионизирующего излучения: гамма-излучение из радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение) с помощью ускорителя.

При гамма-излучении могут быть использованы два различных метода:

i) серийный метод – продукция размещается в постоянных местах вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена пока открыт источник ионизирующего излучения;

ii) непрерывный метод – автоматическая система транспортирует продукцию в радиационную камеру мимо открытого источника ионизирующего излучения по определенной траектории с соответствующей скоростью, а затем из камеры.

При электронном излучении продукция перемещается через непрерывный или пульсирующий пучок высокоэнергетических электронов (бета-излучение), который проходит через траекторию движения продукции.

#### Ответственность

1 Обработка излучением может осуществляться производителем лекарственных средств или оператором радиационной установки по контракту («производителем по контракту»), каждый из которых должен иметь соответствующую лицензию на производство.

2 Производитель лекарственных средств несет ответственность за качество продукции, включая достижение цели облучения. Работающий по контракту оператор радиационной установки несет ответственность за обеспечение того, что требуемая производителем доза излучения дана облучаемому контейнеру

---

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа (см. раздел «Нормативные ссылки»).

(то есть, контейнеру, в котором продукция облучается, включая самый дальний от источника).

3 Требуемая доза, включая предельно допустимую, должна быть указана в регистрационном досье на лекарственный препарат.

### **Измерение дозы**

4 Измерение дозы – это определение поглощенной дозы излучения с помощью дозиметров. Понимание и правильное применение технических приемов являются весьма важными для валидации, подготовки и контроля процесса.

5 Калибровка каждой серии обычных дозиметров должна соответствовать национальным или международным стандартам. Период действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.

6 Один и тот же прибор следует, как правило, использовать для получения калибровочной кривой обычных дозиметров и для измерения изменения поглощенной дозы после облучения. При использовании различных приборов должна быть определена абсолютная доза, поглощенная каждым прибором.

7 В зависимости от типа используемого дозиметра должен быть сделан надлежащий расчет погрешности по возможным причинам, включая изменение влажности, изменение температуры, время, прошедшее между облучением и измерением, и мощность дозы излучения.

8 Длину волны прибора, используемого для измерения изменения дозы, поглощенной дозиметрами, и прибор, используемый для измерения их плотности, следует регулярно проверять путем калибровки через определенные отрезки времени, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения.

### **Валидация процесса**

9 Валидация – это действие, доказывающее, что процесс, то есть поставка дозы, предназначенной для поглощения продукцией, будет давать ожидаемые результаты. Более полно требования к валидации изложены в руководстве «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»<sup>1</sup>.

10 Валидация должна включать составление карты дозы, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера, в котором определенным образом размещена продукция.

11 Спецификация на процесс облучения должна включать, по крайней мере, следующее:

а) подробные сведения об упаковке для продукции;

б) схему(мы) загрузки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную

---

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа (см. раздел «Нормативные ссылки»).

дозу и не экранировала другую продукцию. Каждое расположение смешанной продукции должно быть специфицировано и валидировано;

с) схему размещения облучаемых контейнеров вокруг источника (серийный метод) или пример траектории движения сквозь камеру (непрерывный метод);

d) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для продукции (и сопутствующие методы рутинной дозиметрии);

e) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы рутинной дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы излучения;

f) другие параметры процесса, включая мощность дозы излучения, максимальное время экспозиции, число экспозиций и т.д.

Если облучение проводят по контракту, то в этом контракте должны быть описаны, по крайней мере, подпункты (d) и (e), регламентирующие спецификацию на процесс облучения.

## **Подготовка установки**

### ***Общие положения***

12 Подготовка – это полученное и документированное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии со спецификацией на процесс постоянно будет работать в заранее определенных пределах. В контексте этого приложения заранее установленные пределы – это максимальная и минимальная дозы, предназначенные для поглощения облучаемым контейнером. Должна быть исключена вероятность того, что во время работы установки без ведома оператора контейнеру будет дана доза, выходящая за эти пределы.

13 Подготовка должна включать следующие элементы:

- a) планирование;
- b) составление карты дозы;
- c) документирование;
- d) требования к повторной подготовке.

## ***Гамма-излучатели***

### **Планирование**

14 Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- a) активности и геометрии источника;
- b) расстояния от источника до контейнера;
- c) продолжительности облучения, контролируемой установленным таймером или скоростью конвейера;
- d) состава и плотности материала (включая другую продукцию), расположенного между источником и определенной частью контейнера.

15 Общая величина поглощенной дозы зависит еще от траектории, по которой контейнеры проходят через постоянно действующий излучатель, или от



схемы загрузки при серийном облучении, а также от количества циклов облучения.

16 При неизменной траектории в случае использования постоянно действующего излучателя или при неизменном расположении загрузки в случае использования серийного излучателя и при данной интенсивности источника и типе продукции основным параметром установки, который обязан контролировать оператор, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

#### **Составление карты дозы**

17 Для процедуры составления карты дозы радиационная установка должна быть заполнена облучаемыми контейнерами, в которые упакована модельная продукция или репрезентативная продукция однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены, как минимум, в трех заполненных контейнерах для облучения, которые проходят через излучатель, окруженный такими же контейнерами или модельной продукцией. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть расположены в большем количестве контейнеров.

18 Размещение дозиметров зависит от размера облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1x1x0,5 м может подходить размещение в виде трехмерной 20 см сетки по всему объему контейнера, включая наружные поверхности. Если предполагаются места минимальной и максимальной дозы, которые стали известны из предыдущих характеристик эксплуатационных качеств излучателя, несколько дозиметров могут быть удалены из зон со средней дозой для размещения в виде 10 см сетки в зонах с экстремальными дозами.

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.

20 В идеальном случае, для составления карты дозы следует использовать эталонные дозиметры, так как они более точные. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная доза, и в обычно контролируемом месте в каждом контейнере для облучения. Наблюдаемые значения доз могут иметь случайные колебания, которые можно оценить при сопоставлении различных значений при повторных измерениях.

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 погрешности измерения используемых обычных дозиметров.

22 При составлении карты дозы параметры излучателя необходимо поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами следует сохранять.

## ***Электронно-лучевые излучатели***

### **Планирование**

23 Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемой продукции, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- a) характеристик пучка, а именно: энергии электрона, среднего потока пучка, ширины сканирования и равномерности сканирования;
- b) скорости конвейера;
- c) состава и плотности продукции;
- d) состава, плотности и толщины материала между выходным окном и определенной частью продукции;
- e) расстояния между выходным окном и контейнером.

24 Основными параметрами, которые должен контролировать оператор, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

### **Составление карты дозы**

25 При составлении карты дозы дозиметры следует располагать между слоями однородных абсорбирующих пластин, моделирующих продукцию, или между слоями репрезентативной продукции одинаковой плотности так, чтобы, по крайней мере, десять измерений были сделаны в максимальном радиусе действия электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в пунктах 18-21 данного приложения.

26 Во время составления карты дозы параметры излучателя требуется поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами следует сохранять.

### ***Повторная подготовка***

27 Подготовка должна быть проведена повторно, если появились изменения в процессе или характеристиках излучателя, которые могут повлиять на распределение дозы в облучаемом контейнере (например, замена стержней). Степень повторной подготовки зависит от степени изменений в излучателе или в загрузке. В случае возникновения сомнений необходима повторная подготовка.

### **Помещения**

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.

Должна быть исключена любая возможность контаминации продукции радионуклидами из источника.

### **Обработка**

29 Контейнеры для облучения следует загружать в соответствии с указанной схемой загрузки, установленной при валидации.

30 Во время процесса дозу излучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших валидацию дозиметрических методик. Соотношение между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должно быть установлено во время процесса валидации и подготовки установки.

31 Для дифференциации облученных и необлученных контейнеров необходимо использовать радиационные индикаторы. Их не следует использовать как единственный способ дифференциации или как показатель удовлетворительных результатов процесса.

32 Обработку смешанных грузов в контейнерах в радиационной камере следует проводить только тогда, когда из опыта подготовки установки или из других источников известно, что доза излучения, полученная отдельными контейнерами, остается в установленных пределах.

33 Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с владельцем регистрационного досье; кроме того, эта доза должна быть получена в течение заранее определенного отрезка времени. Владелец регистрационного досье должен быть уведомлен о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

34 Необлученная продукция все время должна быть отделена от облученной продукции. Способы достижения этого включают использование радиационных индикаторов (см. п. 31 данного приложения) и соответствующую планировку помещений (см. п. 28 данного приложения).

### ***Гамма-излучатели***

35 При непрерывном методе обработки дозиметры должны быть расположены так, чтобы, по крайней мере, два дозиметра одновременно находились под воздействием излучения в течение всего процесса.

36 При серийном методе, по крайней мере, два дозиметра должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

37 При непрерывном методе обработки должна быть положительная индикация правильного положения источника и взаимосвязь между положением источника и движением конвейера. Скорость конвейера необходимо постоянно контролировать и протоколировать.

38 При серийном методе обработки необходимо контролировать и протоколировать движение источника и время экспозиции для каждой серии.

39 Для получения желаемой дозы установка таймера и скорость конвейера должны быть отрегулированы в зависимости от радиоактивного распада ис-

точника и примесей в источнике. Период действия заданных значений скорости и времени следует протоколировать и строго соблюдать.

### ***Электронно-лучевые излучатели***

40 В каждый контейнер необходимо поместить дозиметр.

41 Необходимо постоянно регистрировать средний поток пучка, энергию электронов, ширину сканирования и скорость конвейера. Эти переменные величины, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время подготовки, поскольку они подвержены одновременному изменению.

### **Документация**

42 Количества полученных, облученных и отправленных контейнеров должны соответствовать друг другу и данным соответствующей документации. О любом расхождении должно быть доложено, а причины его должны быть выяснены.

43 Оператор радиационной установки должен удостоверить в письменном виде диапазон доз, полученных каждым облученным контейнером в данной серии или поставке.

44 Протоколы ведения процесса и контроля для каждой облученной серии должны проверяться, подписываться назначенным ответственным лицом и сохраняться. Метод и место хранения должны быть согласованы между оператором радиационной установки и владельцем регистрационного досье.

45 Документацию, относящуюся к валидации и подготовке радиационной установки, следует сохранять один год после истечения срока годности или, по крайней мере, пять лет после выпуска последней продукции, прошедшей обработку на установке, в зависимости от того, какой период более длителен.

### **Микробиологический контроль**

46 Ответственность за микробиологический контроль несет производитель лекарственных средств. Этот контроль может включать контроль окружающей среды в месте производства продукции и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

## **Приложение 13 (обязательное)**

### **ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **Принцип**

Лекарственные средства для исследований должны быть изготовлены в соответствии с принципами и детальными правилами надлежащей производственной практики лекарственных средств, изложенными в данном руководстве. Также должны быть приняты во внимание другие руководства, если они имеют отношение к делу и отвечают стадии разработки препарата. Методики должны быть гибкими, чтобы обеспечить возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и отвечать стадии разработки препарата.

При клинических испытаниях для субъектов-участников может присутствовать дополнительный риск по сравнению с пациентами, которые принимают находящиеся на рынке препараты. Применение GMP к производству лекарственных средств для исследований необходимо для того, чтобы гарантировать субъектам испытания отсутствие риска, а также, чтобы на результаты клинических исследований не повлияли недостаточная безопасность, качество или эффективность, являющиеся следствием ненадлежащего производства. В равной мере эти требования предназначены для того, чтобы обеспечить постоянство от серии к серии одного и того же лекарственного средства для исследований, используемого в одном или в разных клинических испытаниях, а также, чтобы адекватно документировать и обосновывать изменения в ходе разработки исследуемого лекарственного средства.

Производство лекарственных средств для исследований связано с дополнительной сложностью по сравнению с зарегистрированными лекарственными средствами из-за отсутствия установленного порядка, из-за разных дизайнов клинических испытаний и, как следствие, разных дизайнов упаковок, необходимости рандомизации и слепых испытаний, а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания препаратов. Более того, знания в отношении силы действия или токсичности препарата могут быть неполными, может отсутствовать полная валидация процесса или могут использоваться зарегистрированные лекарственные средства, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы.

Из-за этих проблем необходим персонал с абсолютным пониманием применения GMP в отношении исследуемых лекарственных средств, который прошел соответствующее обучение. Необходимо сотрудничество со спонсором клинических испытаний, который несет наибольшую ответственность в отношении всех аспектов клинического испытания, в том числе за качество исследуемых лекарственных средств.

Из-за повышенной сложности производственных операций необходима высокоэффективная система качества.

Данное приложение также содержит правила относительно заказа, отгрузки/транспортирования и возвращения клинических поставок, которые взаимосвязаны с правилами надлежащей клинической практики и дополняют их.

**Примечание.** Субъектам клинических испытаний могут быть предоставлены препараты, которые не являются испытуемым препаратом, плацебо или препаратом сравнения. Такие препараты могут применяться для сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и/или из-за необходимости обеспечения адекватного медицинского ухода, предусмотренного для субъектов. Такие средства могут также применяться в соответствии с протоколом, чтобы обеспечить физиологичный отзыв. Эти препараты не являются лекарственными средствами для исследований; их может поставлять спонсор или исследователь. Спонсор должен гарантировать, что они соответствуют сообщению/запросу на разрешение проведения клинического испытания и имеют надлежащее качество с учетом цели испытания; при этом он должен принять во внимание источник препаратов, являются ли они зарегистрированными лекарственными средствами и были ли они переупакованы. Для этого рекомендуется консультация и участие Уполномоченного лица.

### **Управление качеством**

1 Система качества, организованная, введенная и осуществляемая производителем или импортером, должна быть документирована в письменных методиках, утвержденных спонсором, и учитывать принципы и правила GMP, применимые к лекарственным средствам для исследований.

2 Спецификации на препарат и производственные инструкции могут быть изменены в процессе разработки, однако следует обеспечить полный контроль и отслеживание изменений.

### **Персонал**

3 Весь персонал, деятельность которого связана с лекарственными средствами для исследований, должен пройти соответствующее обучение в отношении требований, специфических для таких видов продукции.

4 Уполномоченное лицо должно, в частности, нести ответственность за то, что имеются системы, отвечающие требованиям этого приложения; таким образом, она должна иметь глубокие знания в отношении фармацевтической разработки и процессов клинических испытаний. Указания относительно Уполномоченного лица, связанные с сертификацией лекарственных средств для исследований, приведены в пунктах 38-41 данного приложения.

### **Помещения и оборудование**

5 Токсичность, сила действия и алергизирующее действие лекарственных средств для исследований могут быть не до конца известны; вследствие этого повышается необходимость сведения к минимуму риска перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы инспектирования/испытаний и приемлемые пределы, применяемые после очистки, должны учитывать характер таких рисков. Если возможно, следует уделять внимание

производству по принципу кампаний. Следует учитывать растворимость препарата при решении вопроса относительно выбора растворителя для очистки.

## **Документация**

### ***Спецификации и инструкции***

6 Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию), производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько исчерпывающими, насколько это позволяет текущий уровень знания. Их следует периодически оценивать в ходе разработки и при необходимости актуализировать. В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, используемая в настоящее время технология, нормативные и фармакопейные требования; новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживание. Любые изменения, которые могут иметь какие-либо последствия для качества препарата, в частности, для стабильности и биоэквивалентности, следует вносить в соответствии с письменной методикой.

7 Следует протоколировать причины внесения изменений; должны быть исследованы и задокументированы последствия изменения в отношении качества препарата и любых текущих клинических испытаний.

### ***Заказ***

8 Заказ должен содержать требование на изготовление и/или упаковку определенного количества единиц продукции, и/или ее транспортирование. Только спонсор или лицо, действующее от его имени, может сделать заказ производителю. Заказ должен быть изложен в письменном виде (хотя может быть передан с помощью электронных средств) и достаточно точно, чтобы избежать разночтения; заказ должен быть официально утвержден и в нем должны быть ссылки на досье спецификаций на препарат и на соответствующий протокол клинического испытания.

### ***Досье спецификаций на препарат***

9 Досье спецификаций на препарат (см. раздел «Термины и определения понятий») необходимо постоянно актуализировать согласно ходу разработки препарата, обеспечивая соответствующее прослеживание предыдущих версий. Досье должно содержать такие документы (или ссылки на них):

- Спецификации и аналитические методики на исходное сырье, упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию.
- Способы производства.
- Испытания в процессе производства и методы.
- Утвержденная копия этикетки.
- Соответствующие протоколы клинических испытаний и коды рандомизации, если необходимо.

- Соответствующие технические соглашения с заказчиками, если необходимо.
- Данные по стабильности.
- Условия хранения и транспортирования.

Приведенный выше перечень не предназначен для установления ограничений; он не является исчерпывающим. Содержание может варьировать в зависимости от препарата и стадии разработки. Информация должна составлять основу для оценки пригодности с целью сертификации и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии, осуществляемой Уполномоченным лицом; таким образом, эта информация должна быть для него доступной. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные Уполномоченные лица, приемлемо вести отдельные досье, в которых содержится ограниченная информация, имеющая отношение к деятельности на соответствующих участках.

### ***Производственная рецептура и технологические инструкции***

10 Для каждой производственной операции или поставки должны быть четкие и достаточные письменные инструкции и письменные протоколы. Если операция не является повторяемой, может не быть необходимости составлять производственную рецептуру и технологические инструкции. Для подготовки окончательной версии документов, которые будут использоваться при рутинном производстве после получения регистрационного удостоверения, особое значение имеют протоколы.

11 Информацию, содержащуюся в досье спецификаций на препарат, следует использовать для создания детальных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, испытаниям для контроля качества, условиям хранения и транспортирования.

### ***Инструкции по упаковке***

12 Лекарственные средства для исследований, как правило, пакуют индивидуальным способом для каждого субъекта, включенного в клиническое испытание. Количество единиц продукции, подлежащее упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом также количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и количества архивных образцов, которые следует хранить. Необходимо составить балансы, чтобы гарантировать, что на каждой стадии процесса было насчитано правильное количество каждого необходимого препарата.

### ***Протоколы производства, испытания и упаковки серии***

13 Протоколы серии должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Эти протоколы должны содержать все замечания, касающиеся дела и обосновывающие использованные процедуры или внесенные изменения, которые расширяют существующие знания о препарате и позволяют усовершенствовать производственные операции.



14 Протоколы производства серии следует хранить не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия<sup>1</sup>.

### **Технологический процесс**

#### ***Упаковочные материалы***

15 В спецификациях и критериях контроля качества должны быть предусмотрены мероприятия из предупреждения неумышленного раскодирования из-за разницы во внешнем виде разных серий упаковочных материалов.

#### ***Производственные операции***

16 На этапе разработки следует установить критические параметры и точки контроля в процессе производства, используемые для контроля процесса. Временные параметры технологического процесса и точки контроля в процессе производства можно установить на основании приобретенного опыта, в том числе, полученного из предыдущих работ по разработке. Руководящий персонал должен уделять особенное внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании опыта, приобретенного при изготовлении. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованными, учитывая имеющиеся на данное время знания.

17 Не ожидается, что технологические процессы для исследуемых лекарственных средств будут валидированными до такой степени, которая необходима для рутинного производства, но требуется, чтобы помещения и оборудование прошли валидацию. В случае стерильных препаратов валидацию процессов стерилизации следует осуществлять по тем самым стандартам, что и для зарегистрированных препаратов. Более того, если необходимо, для гарантирования безопасности препаратов, получаемых с помощью биотехнологии, следует доказать инактивацию/удаление вирусов и/или других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах<sup>2</sup>, действующих в этой отрасли.

#### ***Принципы, применимые к препарату сравнения***

18 Если препарат модифицируют, то следует иметь в распоряжении сведения (например, о стабильности, сравнительной растворимости, биодоступности), которые доказывают, что такие изменения не повлияют в значительной мере на начальные характеристики качества препарата.

19 Дата окончания срока годности препарата, указанная на оригинальной упаковке, может не подходить для этого препарата, если он был переупакован в другой контейнер, который может не обеспечивать эквивалентной защиты или может быть несовместим с препаратом. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой следует использовать препарат; при этом следует принять во внимание природу препа-

---

<sup>1</sup> Эти требования установлены в ст. 9 Директивы 2003/94/ЕС.

<sup>2</sup> См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография».

рата, характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться препарат. Эту дату следует обосновать; она должна быть не позднее, чем дата окончания срока годности на первоначальной упаковке. Дата окончания срока годности должна согласовываться с длительностью клинического испытания.

### ***Операции по кодированию***

21 Если препараты кодируют, должны быть системы, которые обеспечивают достижение и сохранение кодировки, но при необходимости позволяют идентифицировать закодированную («слепую») продукцию, в том числе номера серий препарата до операции по кодированию. Следует обеспечить возможность быстрой идентификации препарата в случаях острой необходимости.

### ***Код рандомизации***

22 Необходимо иметь методики, в которых описаны создание, защита, распределение, обработка и хранение любого кода рандомизации, использованного для упакованных лекарственных средств для исследований, а также механизмы раскодирования. Следует хранить соответствующие протоколы.

### ***Упаковка***

23 Во время упаковки лекарственных средств для исследований может возникнуть необходимость одновременно обрабатывать разные препараты на одной упаковочной линии. Следует свести к минимуму риск перепутывания препаратов путем выполнения соответствующих процедур и/или применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

24 Сравнительно с зарегистрированными препаратами упаковка и маркировка лекарственных средств для исследований, возможно, являются более сложными и с большей склонностью к ошибкам (которые также более сложно выявить), особенно когда используются «слепые» препараты со схожим внешним видом. Должны быть усилены меры предосторожности в отношении неправильной маркировки, такие как составление баланса этикеток, очистка линии, контроль в процессе производства, выполняемые персоналом, который прошел соответствующую подготовку.

25 Упаковка должна обеспечить, чтобы лекарственное средство для исследований оставалось в надлежащем состоянии во время транспортирования и хранения в промежуточных пунктах назначения. Должно быть заметным любое вмешательство или открытие вторичной упаковки во время транспортирования.

### ***Маркировка***

26 В таблице 13.1 суммарно представлено содержание приведенных ниже пунктов 26-30. Маркировка должна быть такой, чтобы обеспечить защиту субъекта и прослеживание, а также давать возможность идентифицировать препарат и испытание и способствовать правильному применению лекарственного средства для исследований<sup>1</sup>. На этикетке должна быть следующая инфор-

---

<sup>1</sup> Эти требования установлены в ст. 15 Директивы 2003/94/ЕС.

мация (если не обосновано ее отсутствие, например, применением централизованной электронной системы рандомизации):

a) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования);

b) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;

c) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

d) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

e) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита;

f) имя исследователя (если не указано в соответствии с пп. (a) или (d));

g) инструкции по применению (может быть сделана ссылка на листок-вкладыш либо инструкцию по медицинскому применению<sup>N</sup>, либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит препарат);

h) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;

i) условия хранения;

j) период использования с указанием месяца и года и таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля);

k) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда препарат, используемый в клинических испытаниях, субъекты испытания не берут домой.

27 Адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования могут не содержаться на этикетке, если субъекту испытания предоставлены листок-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, а также даны инструкции держать их при себе все время.

28 Данные должны быть приведены на официальном языке (языках) страны, где будет применяться лекарственное средство для исследований. Данные, приведенные в п. 26 этого приложения, должны находиться как на первичной упаковке так и на вторичной упаковке (кроме первичных упаковок в случаях, описанных в пунктах 29 и 30 этого приложения). Требования в отношении содержания этикеток на первичной упаковке и вторичной упаковке суммарно представлены в таблице 13.1. Также может содержаться информация на других языках.

29 Если препарат подготовлен для субъекта испытания или лица, которое

вводит препарат, в первичном контейнере вместе со вторичной упаковкой, которые следует оставлять вместе, и на вторичной упаковке содержатся данные, приведенные в п. 26 этого приложения, на этикетке первичного контейнера (или любого закупоренного дозирующего устройства, содержащего первичный контейнер) необходимо указать следующую информацию:

а) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;

б) лекарственная форма, путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения), количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;

с) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

д) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

е) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита.

30 Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер, например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, приведенные в п. 26 этого приложения, должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей все эти данные. Однако на первичной упаковке должны быть указаны:

а) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;

б) путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения) и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;

с) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

д) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

е) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита.

31 Для объяснения определенной указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережение и/или инструкции в отношении обращения с препаратом.

32 В случае клинических испытаний, когда<sup>1</sup>:

– нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

---

<sup>1</sup> Эти условия установлены в ст. 14 Директивы 2001/20/ЕС.

– при испытании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные согласно с действующим законодательством;

– в испытании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, указанным в инструкции по применению<sup>N</sup>, утвержденной при регистрации, –

на оригинальном контейнере так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены такие данные:

i) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;

ii) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать медицинское учреждение, исследователя и субъекта испытания.

33 Если необходимо изменить дату использования, следует нанести дополнительную этикетку на исследуемое лекарственное средство. Эта дополнительная этикетка должна содержать новую дату, до которой следует использовать препарат, а также повторять номер серии. Ее можно наклеивать сверху на старую дату использования, но не на исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, который соответствующим образом лицензирован. Однако если обосновано, это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, эту операцию может осуществлять монитор(ы) клинического испытания, который прошел соответствующее обучение. Операцию следует осуществлять согласно принципам GMP, в соответствии со специальными и стандартными рабочими методиками и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать второе лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать как в документах клинического испытания, так и в протоколах серии.

### **Контроль качества**

34 Поскольку процессы могут быть не стандартизированными или не в полной мере валидированными, испытания получают большее значение в гарантировании того, что каждая серия отвечает своей спецификации.

35 Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье спецификаций на препарат и согласно информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания<sup>1</sup>. Следует проводить и протоколировать проверку эффективности кодирования.

36 Необходимо хранить образцы каждой серии лекарственного средства для исследований, в том числе закодированного препарата, на протяжении не

<sup>1</sup> Эти требования установлены в ст. 9(2) Директивы 2001/20/ЕС.

менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия<sup>1</sup>.

37 Следует уделить внимание хранению образцов для каждого цикла упаковки/периода испытания до тех пор, пока не будет составлен отчет о клинических испытаниях, чтобы обеспечить возможность подтверждения идентичности препарата при расследовании в случае противоречивых результатов испытаний.

### **Выдача разрешения на выпуск серий**

38 Выдача разрешения на выпуск лекарственных средств для исследований (см. п. 43 этого приложения) не должна происходить до тех пор, пока Уполномоченное лицо не засвидетельствует надлежащее проведение контроля качества, а также соблюдение требований надлежащей производственной практики, изложенных в данном руководстве, и требований этого приложения<sup>2</sup> (см. п. 39 данного приложения). Уполномоченное лицо должно учитывать факторы, приведенные в п. 40 этого приложения.

39 Обязанности Уполномоченного лица относительно лекарственных средств для исследований зависят от разных обстоятельств, которые могут возникнуть; они указаны ниже:

а) i) Препарат произведен в РФ, но не зарегистрирован в РФ: необходимо засвидетельствовать, что лекарственные средства для исследований произведены и проверены в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, изложенными в данном руководстве, досье спецификаций на препарат и информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания<sup>3</sup>.

а) ii) Препарат находится на рынке РФ, поставляется лицензированным производителем или дистрибьютором и зарегистрирован в РФ независимо от того, где он производится: обязанности описаны выше, однако масштаб сертификации может быть ограничен подтверждением того, что препараты соответствуют сообщению/запросу на разрешение проведения клинического испытания и любой последующей обработке с целью кодирования, специальной упаковки или маркировки для этого испытания. Досье спецификаций на препарат также может быть ограниченным по объему (см. п. 9 данного приложения).

б) Препарат импортирован непосредственно из другой страны: необходимо засвидетельствовать, что лекарственные средства для исследований произведены и проверены в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (как минимум, эквивалентными изложенным в данном руководстве), досье спецификаций на препарат и информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания<sup>4</sup>. Если лекарственные средства для иссле-

---

<sup>1</sup> В ЕС эти требования установлены в ст. 9 Директивы 2003/94/ЕС.

<sup>2</sup> В ЕС требования к выдаче разрешения на выпуск лекарственных средств для исследований Уполномоченным лицом изложены в ст. 13.3 Директивы 2001/20/ЕС.

<sup>3</sup> См. ст. 13.3(a) Директивы 2001/20/ЕС.

<sup>4</sup> См. ст. 13.3(b) Директивы 2001/20/ЕС.

дований импортированы из другой страны и являются объектом соглашения, принятого между РФ и этой страной, такой как соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – MRA), любое такое соглашение предусматривает применение эквивалентных стандартов надлежащей производственной практики в отношении этого препарата. При отсутствии соглашения о взаимном признании Уполномоченное лицо с помощью информации о системе качества производителя должно установить, что применяются эквивалентные стандарты надлежащей производственной практики. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите систем качества производителей. И в первом, и во втором случае Уполномоченное лицо может осуществлять сертификацию на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (см. п. 40 данного приложения).

с) В случае импортированных препаратов сравнения, когда невозможно получить адекватную гарантию, чтобы засвидетельствовать, что каждая серия была произведена в соответствии с эквивалентными стандартами надлежащей производственной практики, Уполномоченное лицо должно засвидетельствовать, что каждая произведенная серия прошла все соответствующие анализы, испытания или проверки, необходимые для подтверждения ее качества в соответствии с информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания<sup>1</sup>.

40 Оценка каждой серии для сертификации перед выдачей разрешения на выпуск должна включать:

- протоколы серии, в том числе протоколы контроля, протоколы контроля в процессе производства и протоколы разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии досье спецификаций на препарат, заказу, протоколу и коду рандомизации. Эти протоколы должны содержать все отклонения или запланированные изменения, а также любые последующие дополнительные проверки или испытания; они должны быть полными и согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с системой качества;

- условия производства;
- валидационный статус технических средств, процессов и методов;
- проверка окончательной упаковки;
- результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;
- отчеты о стабильности;
- источник поставки и проверка условий хранения и транспортирования;
- отчеты об аудитах системы качества производителя;
- документы, подтверждающие, что производитель имеет лицензию на производство лекарственных средств для исследований или соответствующие документы на экспорт, выданные соответствующими уполномоченными органами в стране-экспортере;

<sup>1</sup> См. ст. 13.3(с) Директивы 2001/20/ЕС.

– при необходимости, регуляторные требования в отношении регистрационного удостоверения, применения стандартов GMP и любые официальные подтверждения выполнения требований GMP;

– все другие факторы, которые Уполномоченное лицо считает значимыми для качества серии.

Значимость вышеприведенных факторов зависит от страны, из которой происходит препарат, производителя, а также статуса препарата на рынке (является ли он зарегистрированным, зарегистрирован ли он в РФ или в других странах), а также от фазы разработки.

Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые к сведению сертифицирующим серию Уполномоченным лицом, соответствуют информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания. См. также п. 44 данного приложения.

41 Если лекарственные средства для исследований производят и упаковывают на разных участках, на которых несут ответственность разные Уполномоченные лица, необходимо придерживаться требований действующего законодательства<sup>1</sup>.

42 Если согласно действующему законодательству упаковка и маркировка осуществляется в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником, Уполномоченное лицо не должно сертифицировать эту деятельность. Однако спонсор несет ответственность за гарантию того, что работа адекватно документирована и осуществлена в соответствии с принципами GMP; по этому вопросу он должен консультироваться с Уполномоченным лицом.

### **Отгрузка/транспортирование**

43 Транспортирование препаратов для исследований следует осуществлять в соответствии с инструкциями, предоставленными в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

44 Лекарственные средства для исследований следует хранить под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры выдачи разрешения на выпуск: сертификация Уполномоченным лицом; выдача разрешения на выпуск после соблюдения требований действующего законодательства<sup>2</sup>.

45 До поставки лекарственных средств для исследований на исследовательский участок должны быть заключены соглашения по раскодированию для персонала, имеющего соответствующие обязанности.

46 Следует хранить подробный перечень поставок, составленный производителем или импортером. Особое внимание следует уделять идентификации адресата (получателя).

---

<sup>1</sup> В ЕС этот порядок определен в приложении 16 к Руководству GMP ЕС.

<sup>2</sup> В ЕС это регулируется Директивой 2001/20/ЕС (ст. 9).



47 Передачу лекарственных средств для исследований из одного исследовательского участка на другой следует проводить только в исключительных случаях. Такие передачи должны быть описаны в стандартных рабочих методиках. Необходимо проверить историю препарата за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов мониторов клинического испытания или протоколов регистрации условий хранения на предыдущем исследовательском участке; такая проверка должна быть частью оценки пригодности препарата для передачи; к ней необходимо привлекать Уполномоченное лицо. Препарат следует вернуть производителю или другому лицензированному производителю для перемаркировки, если необходимо, и для сертификации Уполномоченным лицом. Следует хранить протоколы и обеспечивать полное отслеживание.

### **Рекламации**

48 Выводы по результатам любого исследования, проведенного в связи с рекламацией, связанной с качеством препарата, должны быть обсуждены между производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). До этого следует привлекать Уполномоченное лицо и тех, кто отвечает за соответствующее клиническое испытание, чтобы оценить любое потенциальное влияние на испытание, разработку препарата и субъектов испытания.

### **Отзывы и возвраты**

#### ***Отзывы***

49 Методики возврата лекарственных средств для исследований и документирования этого возврата должны быть согласованы спонсором вместе с производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор должны понимать свои обязанности в отношении процедуры возврата.

50 Спонсор должен обеспечить, чтобы поставщик любого препарата сравнения или других лекарств, используемых в клиническом испытании, имел систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любой поставки препарата.

#### ***Возвраты***

51 Лекарственные средства для исследований следует возвращать с соблюдением условий, установленных спонсором и изложенных в письменных методиках.

52 Возвращенные лекарственные средства для исследований должны быть четко идентифицированы; их следует хранить в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо хранить протоколы с описаниями возвращенных лекарственных средств.

### **Уничтожение**

53 Спонсор является ответственным за уничтожение неиспользованных и/или возвращенных лекарственных средств для исследований. Таким образом,

лекарственные средства для исследований не могут быть уничтожены без предварительной письменной санкции спонсора.

54 Для каждого исследовательского участка и каждого периода испытания спонсор или лицо, действующее от его имени, должен протоколировать, составлять баланс и контролировать количество препарата, которое поставлено, использовано и возвращено. Уничтожение неиспользованных лекарственных средств для исследований для данного исследовательского участка или данного периода испытания следует осуществлять только после того, как будут исследованы и удовлетворительно объяснены любые несоответствия и будет составлен баланс. Протоколирование операций по уничтожению необходимо вести таким образом, чтобы за все операции можно было отчитаться. Протоколы следует хранить у спонсора.

55 Если имеет место уничтожение препаратов, спонсору должно быть предоставлено датированное удостоверение или расписка об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания) и действительное количество уничтоженных препаратов.

**Таблица 13.1** – Суммарная информация о маркировке

- (а) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования);
- (б) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;
- (с) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;
- (д) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место испытания, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- (е) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и при необходимости номер визита;
- (ф) имя исследователя (если не указано в соответствии с пп. (а) или (д));
- (г) инструкции по применению (может быть сделана ссылка на листок-вкладыш либо инструкцию по применению<sup>1</sup>, либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит препарат);
- (h) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;
- (и) условия хранения;
- (j) период использования с указанием месяца и года и так, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля);
- (к) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда препарат, используемый в клинических испытаниях, субъекты испытания не берут домой.

**ОБЩИЙ СЛУЧАЙ**  
Для первичной упаковки и  
вторичной упаковки (п. 26)

Информация,  
указанная в пп. a<sup>1</sup>-k

**ПЕРВИЧНЫЙ КОНТЕЙНЕР**

Если первичную упаковку  
и вторичную упаковку  
хранят вместе (п. 29)<sup>5</sup>

a<sup>2</sup> b<sup>3</sup> c d e

**ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА**  
Блистеры или упаковки малого  
размера (п. 30)<sup>5</sup>

a<sup>2</sup> b<sup>3,4</sup> c d e

**Примечание.**

<sup>1</sup> Адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования может не содержаться на этикетке, если субъекту испытания предоставлены листок-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, и инструкции держать их при себе все время (см. п. 27 данного приложения).

<sup>2</sup> Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно препарата, клинического испытания и срочного раскодирования.

<sup>3</sup> Путь введения можно не указывать в случае твердых лекарственных форм для орального применения.

<sup>4</sup> Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

<sup>5</sup> Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в п. 26 данного приложения.

**Таблица 13.2 – Информация о выдаче разрешения на выпуск серии лекарственного средства для исследований в ЕС**

Факторы, которые должны быть учтены <sup>(3)</sup>	Препарат, присутствующий на рынке ЕС		Препарат, импортированный из третьих стран		
	Препарат, произведенный в ЕС, без торговой лицензии	Препарат, присутствующий на рынке ЕС, при наличии торговой лицензии	Препарат при отсутствии торговой лицензии в ЕС	Препарат при наличии торговой лицензии в ЕС	Препарат сравнения, когда не может быть получена документация, подтверждающая, что препарат произведен в соответствии с требованиями, как минимум эквивалентными изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup>
<b>До обработки для клинических испытаний</b>					
а) Условия транспортирования и хранения.	Да				
б) Все факторы, которые имеют отношение к делу и свидетельствуют, что каждая серия была произведена и разрешена для выпуска в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup> или нормами GMP, как минимум, эквивалентным, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup> .	Да –		(2) Да		
в) Документация, свидетельствующая, что каждая серия была разрешена для выпуска в ЕС в соответствии с требованиями GMP ЕС (см. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51), или документация, свидетельствующая, что препарат присутствует на рынке ЕС и поставляется в соответствии со статьей 80(б) Директивы 2001/83/ЕС.		Да			
г) Документация, свидетельствующая, что препарат имеется на местном рынке, а также документация, подтверждающая соответствие местным регуляторным требованиям к регистрации и выдаче разрешения на выпуск для местного рынка.				Да	
е) Результаты всех анализов, испытаний и проверок, осуществляемых для оценки качества импортированной серии в соответствии с требованиями торговой лицензии (см. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51b) или досье спецификаций на препарат, заказом, статьей 9.2 заявления в регуляторные уполномоченные органы. Если эти анализы и тесты проведены вне ЕС, для этого следует представить обоснование, а Уполномоченное лицо должно засвидетельствовать, что они были осуществлены в соответствии с нормами GMP, как минимум, эквивалентными нормам, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup> .			– Да Да	Да – Да	– Да Да
<b>После обработки для клинических испытаний</b>					
ф) В дополнение к оценке, осуществляемой перед обработкой для клинических испытаний, все дополнительные факторы (1), свидетельствующие, что каждая серия была обработана с целью кодировки, упакована в специальную упаковку для испытания, маркирована и испытана в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup> или нормами GMP, как минимум эквивалентными нормам, изложенным в Директиве 91/356/ЕЕС <sup>(4)</sup> .	Да –		(2) Да		
<b>Примечания.</b> (1) Эти факторы приведены в п. 40. (2) Если имеется МРА (Соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – МРА)) или другое соглашение и применяются эквивалентные нормы GMP. (3) Во всех случаях информация, указанная в соответствии со статьей 9(2) Директивы 2001/20/ЕС, должна отвечать фактам, которые действительно учитываются Уполномоченным Лицом, которое сертифицирует серию перед выдачей разрешения на выпуск. (4) Директива 91/356/ЕЕС заменена Директивой 2003/94/ЕС, поэтому следует читать «в Директиве 2003/94/ЕС».					

## Приложение 14 (обязательное)

### ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ИЛИ ПЛАЗМЫ

#### Принцип

Для биологических лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы, исходным сырьем являются такие материалы как клетки или жидкости, в том числе кровь или плазма. Лекарственные средства, получаемые из донорской крови или плазмы, имеют определенные специфические свойства, которые обусловлены биологической природой исходного сырья. Например, исходное сырье может быть контаминировано инфицирующими агентами, главным образом, вирусами. Поэтому безопасность таких препаратов зависит как от контроля исходного сырья и источника его происхождения, так и от последующих производственных операций, в том числе удаления и инактивации вирусов.

Если не указано иначе, то на лекарственные средства, получаемые из донорской крови или плазмы, распространяются требования, изложенные в основных разделах части 1 данного руководства. Также могут быть применимы требования некоторых приложений, например, в отношении производства стерильных лекарственных средств, применения ионизирующего излучения, производства биологических лекарственных средств, компьютеризированных систем.

Поскольку на качество готовой продукции оказывают влияние все стадии ее производства, включая забор крови или плазмы, все операции следует осуществлять в рамках соответствующей системы обеспечения качества с соблюдением современных правил надлежащей производственной практики.

Необходимо принять все меры по предотвращению переноса инфекционных заболеваний, а также применять требования и нормы монографий Европейской фармакопеи либо другой соответствующей фармакопеи, либо монографий Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>, в отношении плазмы крови для фракционирования и лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы<sup>1</sup>.

Данное приложение следует применять совместно с соответствующими руководствами, в частности, документами «Note for guidance on plasma-derived

---

<sup>1</sup> В ЕС такие меры должны также учитывать Рекомендацию Совета ЕС от 29 июня 1998 г. «On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community» (98/463/EC), рекомендации Совета Европы (см. «Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components», Council of Europe Press) и ВОЗ (см. доклад Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации, серия технических докладов ВОЗ, 840, 1994).

medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev. 3)», «Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses», опубликованными в томе 3А «The rules governing medicinal products in the European Union», и «Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation — control of starting materials for the production of blood derivatives» (III/5272/94). Эти документы регулярно пересматриваются, и для получения руководящих указаний, соответствующих современному состоянию, следует обращаться к их последним изданиям.

Положения данного приложения применимы к лекарственным препаратам, получаемым из донорской крови и плазмы. Они не распространяются на компоненты крови, применяемые в медицине для трансфузии. Однако многие из этих положений могут быть применимы к таким компонентам крови, и компетентные уполномоченные органы могут требовать их соблюдения.

### **Управление качеством**

1 Обеспечение качества должно охватывать все стадии получения готовой продукции – начиная от забора крови (включая отбор доноров, емкости для крови, растворы антикоагулянтов и тест-наборы) и заканчивая хранением, транспортированием, обработкой, контролем качества и поставкой готовой продукции. Все эти стадии следует проводить в соответствии с установленными требованиями.

2 Проводить забор крови или плазмы, используемой в качестве сырья для производства лекарственных препаратов, следует в специализированных учреждениях и исследовать в лабораториях, которые подлежат инспектированию и утверждены компетентным уполномоченным органом.

3 В учреждении по забору крови следует документировать процедуры определения пригодности конкретных лиц для сдачи крови или плазмы, используемой в качестве сырья для производства лекарственных препаратов, а также результаты тестирования полученной у них крови или плазмы; соответствующие документы должны быть доступны производителю лекарственного средства.

4 Контроль качества лекарственных препаратов, изготовленных из донорской крови или плазмы, следует проводить таким образом, чтобы можно было обнаружить любые отклонения от спецификаций качества.

5 Лекарственные препараты, получаемые из человеческой крови или плазмы, которые были возвращены неиспользованными, как правило, не следует выдавать повторно (см. также п. 5.65 части 1 данного руководства).

### **Помещения и оборудование**

6 Необходимо, чтобы помещения, используемые для забора крови или плазмы, имели подходящие размеры, планировку и местоположение, что способствовало бы их надлежащему функционированию, облегчало уборку и техническое обслуживание. Забор, обработку и испытание крови или плазмы не следует проводить в одной и той же зоне. Необходимо также иметь под-

ходящее помещение для беседы с донором, чтобы такие собеседования проводились конфиденциально.

7 Оборудование для производственных операций, забора крови и испытаний следует проектировать, квалифицировать и обслуживать в соответствии с его назначением и таким образом, чтобы оно не представляло какой-либо опасности. Регулярное техническое обслуживание и калибровку следует проводить и документировать в соответствии с установленными методиками.

8 При изготовлении лекарственных средств, получаемых из плазмы, следует использовать процедуры инактивации или удаления вирусов и принимать меры по предотвращению перекрестной контаминации между обработанной и необработанной продукцией; для обработанных препаратов необходимо использовать отдельные, специально предназначенные для них помещения и оборудование.

### **Забор крови и плазмы**

9 Необходимо заключить стандартный контракт между производителем лекарственного средства, получаемого из донорской крови или плазмы, и учреждением по забору крови/плазмы или организацией, ответственной за забор крови<sup>1</sup>.

10 Личность каждого донора должна быть идентифицирована при регистрации во время отбора доноров и еще раз перед венопункцией<sup>2</sup>.

11 Необходимо четко установить и доказать эффективность метода, используемого для дезинфекции кожи донора, а также обеспечить строгое его соблюдение.

12 Этикетки с указанием номеров донорских образцов следует подвергать независимому повторному контролю, чтобы удостовериться в их идентичности на упаковках с кровью, пробирках для проб и в протоколах забора крови.

13 Емкости для крови и системы для афереза перед использованием для забора крови или плазмы необходимо проверять в отношении повреждений или загрязнения. Для обеспечения прослеживаемости следует регистрировать номера серий емкостей для крови и систем для афереза.

### **Прослеживаемость и мероприятия после забора крови**

14 Несмотря на полную конфиденциальность, должна существовать система, обеспечивающая возможность проследить путь каждой порции как от донора к готовому лекарственному препарату, так и в обратном направле-

---

<sup>1</sup> В ЕС руководства относительно содержания стандартного контракта содержатся в документе «Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation – control of starting materials for the production of blood derivatives» (III/5272/94).

<sup>2</sup> См. также Рекомендацию Совета ЕС от 29 июня 1998 г. «On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community» (98/463/EC).

нии, включая потребителя (больница или медицинский персонал). Как правило, идентификация реципиента является обязанностью такого потребителя.

15 Мероприятия, выполняемые после забора крови.

Должна быть стандартная рабочая методика, описывающая систему обмена информацией между учреждением по забору крови/плазмы и предприятием по производству/фракционированию, чтобы они имели возможность информировать друг друга, если после забора крови:

- выявлено, что здоровье донора не соответствует установленным для доноров критериям;
- получен положительный результат в отношении какого-либо вирусного маркера при следующем заборе крови у донора, у которого ранее регистрировался отрицательный результат в отношении вирусных маркеров;
- выявлено, что испытание в отношении вирусных маркеров было выполнено с нарушением утвержденных методик;
- у донора развилось инфекционное заболевание, обусловленное возбудителем, потенциально способным передаваться через препараты, изготовленные из плазмы (вирусы гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) и гепатита А (HAV) и другие (ни А, ни В, ни С) вирусы гепатита, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (HIV 1 и HIV 2) и другие вирусы, известные современной науке);
- у донора развилась болезнь Крейтцфельдта-Якоба (CJD или vCJD);
- у реципиента после трансфузии/инфузии крови или компонентов крови развилось инфекционное заболевание, которое может быть связано с донором.

Процедуры, которые необходимо выполнять в любом из вышеприведенных случаев, должны быть задокументированы в стандартной рабочей методике. Следует проследить в обратном порядке предыдущие заборы крови на протяжении не менее 6 месяцев перед последним забором крови, давшим отрицательный результат. В любой из описанных выше ситуаций всегда следует провести повторную оценку документации серии. Следует тщательно рассмотреть вопрос о необходимости изъятия данной серии, принимая во внимание такие критерии, как конкретный передающийся возбудитель, размер пула, период времени между забором и сероконверсией, сущность препарата и способ его производства. Если имеются признаки того, что порция, внесенная в пул плазмы, инфицирована ВИЧ или вирусами гепатита А, В или С, об этом следует сообщить соответствующим компетентным уполномоченным органам, ответственным за лицензирование лекарственного препарата; необходимо знать точку зрения компании относительно продолжения производства лекарственного препарата из этого пула или возможности отзыва препарата (препаратов). Более специфические требования приведены в действующей версии документа СРМР «Plasma-derived medicinal products»<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться этим документом до принятия в РФ гармонизированного с ним руководства.



### **Изготовление и контроль качества**

16 Перед тем как любые порции донорской крови или плазмы или любой препарат, изготовленный из них, будут разрешены для выпуска и/или фракционирования, необходимо провести их испытания с использованием валидированного метода с соответствующими чувствительностью и специфичностью в отношении следующих маркеров для инфицирующих агентов:

- HBsAg (поверхностный антиген гепатита В);
- антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (HIV 1 и HIV 2);
- антител к HCV (вирусу гепатита С);
- антител к сифилису<sup>N</sup>.

Если при любом из таких исследований получены повторяющиеся результаты, свидетельствующие о наличии реактивности, порция является неприемлемой.

(В соответствии с действующим законодательством могут быть необходимы дополнительные тесты).

17 Необходимо проверять и валидировать установленные температуры хранения крови, плазмы и промежуточной продукции во время хранения и транспортирования из учреждений по забору крови к производителям или между различными производственными участками. Это требование следует выполнять и при поставке таких препаратов.

18 Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата) следует подвергнуть тестированию с использованием валидированного метода с соответствующими чувствительностью и специфичностью в отношении следующих маркеров для выявления инфицирующих агентов:

- HBsAg (поверхностный антиген гепатита В);
- антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (HIV 1 и HIV 2);
- антител к HCV (вирусу гепатита С);
- антител к сифилису<sup>N</sup>.

Пулы, для которых подтвержден положительный результат, должны быть отбракованы.

19 Должен быть разрешен выпуск только серий, изготовленных из тех пулов плазмы, которые были исследованы и признаны нереактивными в отношении РНК вируса гепатита С (HCV) с помощью технологии амплификации нуклеиновых кислот (nucleic acid amplification technology – NAT) при использовании валидированного метода исследования с соответствующей чувствительностью и специфичностью.

20 Требования к исследованиям в отношении вирусов или других инфицирующих агентов следует устанавливать с учетом появления новых знаний об инфицирующих агентах и наличия соответствующих методов тестирования.

21 Необходимо, чтобы этикетки на каждой индивидуальной упаковке плазмы, хранящейся перед объединением и фракционированием, соответст-

вовали требованиям монографии Европейской фармакопеи «Human Plasma for Fractionation» либо гармонизированной с нею монографии другой соответствующей фармакопеи или Государственной фармакопеи РФ<sup>N</sup> и содержали, как минимум, следующие данные: идентификационный номер порции, название и адрес учреждения по забору крови или сведения о службе переливания крови, ответственной за изготовление, номер серии контейнера, температуру хранения, общий объем или массу плазмы, тип использованного антикоагулянта, а также дату забора и/или разделения.

22 Для сведения к минимуму микробной контаминации плазмы, предназначенной для фракционирования, или внесения чужеродных веществ, объединение и оттаивание плазмы следует проводить в чистой зоне не ниже класса D с обязательным использованием персоналом соответствующей одежды, масок и перчаток. Следует регулярно контролировать методы, применяемые для открывания емкостей, объединения и оттаивания, например, с помощью контроля микробиологической чистоты. Чистые комнаты, в которых проводят остальные манипуляции с открытыми емкостями, должны соответствовать требованиям приложения 1 к настоящему руководству.

23 Должны быть методы четкого разделения препаратов или промежуточной продукции, прошедших процесс удаления или инактивации вирусов и не прошедших этот процесс.

24 Валидацию методов удаления или инактивации вирусов не следует проводить с использованием производственных технических средств, чтобы для рутинного производства не создавать никакого риска контаминации вирусами, используемыми при валидации.

### **Хранение образцов**

25 Чтобы облегчить проведение любой необходимой процедуры прослеживания в обратном направлении, желательно хранить образцы отдельных порций (если это возможно). Как правило, это входит в обязанности учреждения по забору крови. Образцы каждого пула плазмы следует хранить в соответствующих условиях не менее одного года после истечения срока годности готовой продукции, имеющей наибольший срок хранения.

### **Удаление отбракованной крови, плазмы или промежуточной продукции**

26 Необходимо иметь стандартную рабочую методику безопасного и эффективного удаления крови, плазмы или промежуточной продукции.

## Приложение 15 (обязательное)

### КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

#### Квалификация и валидация

##### Принцип

1 В данном приложении описаны принципы квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных средств. Согласно требованиям GMP производители должны определить, какая работа по валидации необходима для подтверждения контроля критических аспектов проводимых ими конкретных операций. Значительные изменения, вносимые в технические средства, оборудование и процессы, которые могут повлиять на качество продукции, должны пройти валидацию. Для определения области проведения и объема валидации следует использовать подход, основанный на оценке рисков.

#### Планирование валидации

2 Вся деятельность по валидации следует планировать. Ключевые элементы программы валидации следует четко определить и задокументировать в основном плане валидации (*validation master plan – VMP*) или соответствующих документах.

3 Основной план валидации должен быть обобщающим документом, лаконичным, точным и четким.

4 Основной план валидации должен содержать, как минимум, следующую информацию:

- a) политика валидации;
- b) организационная структура деятельности по валидации;
- c) краткое описание технических средств, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;
- d) форма документации; форма, которую следует использовать для протоколов и отчетов;
- e) планирование и составление графика;
- f) контроль изменений;
- g) ссылки на существующие документы.

5 В случае крупных проектов может возникнуть необходимость составления отдельных основных планов валидации.

#### Документация

6 Следует разработать письменный протокол с указаниями, каким образом будет проведена 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 и содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для исправления недостатков. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, следует документировать с соответствующим обоснованием.

8 После завершения квалификации с удовлетворительными результатами следует оформить официальное письменное разрешение для перехода к следующей стадии квалификации и валидации.

## **Квалификация**

### ***Квалификация проекта***

9 Первым элементом валидации новых технических средств, систем или оборудования может быть квалификация проекта (*Design Qualification – DQ*).

10 Следует доказать и задокументировать соответствие проекта требованиям GMP.

### ***Квалификация монтажа***

11 Квалификацию монтажа (*Installation Qualification – IQ*) следует проводить для новых или модифицированных технических средств, систем и оборудования.

12 Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие действующим техническим чертежам и спецификациям;

б) подбор и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

с) требования к калибровке;

д) проверку материалов, использованных в конструкциях.

### ***Квалификация функционирования***

13 Квалификация функционирования (*Operational Qualification – OQ*) должна следовать за квалификацией монтажа.

14 Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) испытания, разработанные на основании знаний о процессах, системах и оборудовании;

б) испытания, включающие условие или ряд условий, охватывающих верхний и нижний пределы рабочих параметров, которые иногда относят к условиям «наихудшего случая».

15 Успешное завершение квалификации функционирования должно способствовать окончательному оформлению методик калибровки, проведения работ и очистки, обучения операторов, а также требований к профилак-

техническому техническому обслуживанию. Это позволит официально «выпустить» технические средства, системы и оборудование.

### ***Квалификация эксплуатационных качеств***

16 Квалификация эксплуатационных качеств (*Performance Qualification* – PQ) должна следовать за успешным завершением квалификации монтажа и квалификации функционирования.

17 Квалификация эксплуатационных качеств должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) испытания с использованием материалов, применяемых в производстве, заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

б) испытания, включающие условие или ряд условий, охватывающих верхний и нижний пределы рабочих параметров.

18 Хотя квалификация эксплуатационных качеств (PQ) описана как отдельный вид деятельности, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования (OQ).

### ***Квалификация установленных (используемых) технических средств, систем и оборудования***

19 Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие рабочие параметры и пределы для критических переменных эксплуатируемого оборудования. Кроме того, следует задокументировать процедуры по калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации, обучению операторов, а также вести протоколы по этим видам деятельности.

## **Валидация процесса**

### ***Общие положения***

20 Требования и принципы, кратко изложенные в данном приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и ревалидацию.

21 Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до дистрибуции и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может понадобиться валидировать процессы во время серийного производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

22 Используемые технические средства, системы и оборудование должны быть квалифицированы, а аналитические методы испытаний – валидированы. Персонал, принимающий участие в работе по валидации, должен быть соответствующим образом обучен.

23 Следует проводить периодическую оценку технических средств, систем, оборудования и процессов для подтверждения того, что они продолжают функционировать утвержденным образом.

### ***Перспективная валидация***

24 Перспективная валидация должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- a) краткое описание процесса;
- b) краткая сводка критических этапов процесса, подлежащих исследованию;
- c) перечень используемого оборудования/технических средств (включая измерительное/контролирующее/регистрирующее оборудование), а также статус их калибровки;
- d) спецификации на готовую продукцию при выпуске;
- e) перечень аналитических методов, если необходимо;
- f) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;
- g) при необходимости дополнительные испытания, которые следует провести, совместно с критериями приемлемости и аналитической валидацией;
- h) план отбора проб;
- i) методы регистрации и оценки результатов;
- j) функции и обязанности;
- k) предлагаемый временной график.

25 С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при рутинных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным, чтобы позволить установить обычную степень вариации и тенденции, а также обеспечить необходимое количество данных для оценки. Обычно допускается, что для надлежащей валидации процесса достаточны три последовательные серии/цикла в пределах окончательно согласованных параметров.

26 Серии, произведенные для валидации процесса, должны быть такого же размера, что и серии, планируемые для промышленного производства.

27 Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия, при которых они изготовлены, должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям GMP, включая удовлетворительный результат валидации.

### ***Сопутствующая валидация***

28 В исключительных случаях допускается не завершать программу валидации до начала серийного производства.

29 Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, задокументировано и утверждено уполномоченным персоналом.

30 Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

### ***Ретроспективная валидация***

31 Ретроспективная валидация применима только для хорошо отработанных процессов и является неприемлемой, если недавно были внесены изменения в состав препарата, рабочие методики или оборудование.

32 Валидация таких процессов должна основываться на ретроспективных данных. Необходимым этапом является составление специального протокола и отчета о результатах обзора данных с последующей выдачей заключения и рекомендаций.

33 Источники данных для такой валидации должны включать (но не ограничиваться ими): протоколы обработки и упаковки серии, диаграммы контроля процесса, журналы технического обслуживания, протоколы замены персонала, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, включая таблицы, отражающие тенденции, а также результаты изучения стабильности при хранении.

34 Серии, выбранные для ретроспективной валидации, должны быть репрезентативны для всех серий, произведенных в течение проверяемого периода, включая все серии, не соответствующие спецификациям; их количество должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. Чтобы ретроспективно утвердить процесс, могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

35 При ретроспективной валидации для оценки постоянства процесса, как правило, следует изучить данные для 10-30 последовательных серий, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

### **Валидация очистки**

36 Валидацию очистки следует проводить для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков препарата, моющих средств, а также микробной контаминации должно логически основываться на свойствах применяемых материалов. Пределы должны быть такими, чтобы их можно было достичь и проверить.

37 Для обнаружения остатков или загрязняющих веществ следует использовать валидированные аналитические методы. Предел обнаружения для каждого аналитического метода должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или загрязняющего вещества.

38 Как правило, необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако следует уделять внимание и участкам, не контактирующим с продукцией. Отрезки времени между использованием и очисткой, а также между очист-

кой и повторным использованием оборудования должны быть валидированы. Необходимо определить время и способы очистки.

39 Для процедур очистки, связанных с очень сходными препаратами и процессами, считается допустимым выбрать репрезентативный ряд сходных препаратов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода «наихудший случай», при котором учтены все критические вопросы.

40 Для доказательства того, что способ валидирован, как правило, следует трижды последовательно выполнить процедуру очистки и показать, что все попытки оказались успешными.

41 Практика «испытывать до тех пор, пока не будет чисто» не считается альтернативой валидации очистки.

42 Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них можно использовать продукты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

### **Контроль изменений**

43 Необходимо иметь письменные методики с описанием действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение сырья, компонентов препарата, технологического оборудования, окружающей среды (или участка), способа производства или метода испытания 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 желаемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

44 Все изменения, которые могут повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть официально затребованы, задокументированы и утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменения технических средств, систем и оборудования на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Следует определить необходимость и объем реквалификации и ревалидации.

### **Ревалидация**

45 Следует проводить периодическую оценку технических средств, систем, оборудования и процессов, включая очистку, для подтверждения, что они остаются в том состоянии, которое было утверждено. Если в технические средства, системы, оборудование и процессы, имеющие статус валидированных, не были внесены значительные изменения, то для ревалидации необходимо провести проверку, доказывающую их соответствие установленным требованиям.



## Приложение 16 (справочное)

### СЕРТИФИКАЦИЯ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ И ВЫПУСК СЕРИИ

#### 1 Область применения

1.1 В данном приложении к руководству по надлежащей производственной практике лекарственных средств (далее – Руководство по GMP) приведены указания по сертификации Уполномоченным лицом (*Qualified Person – Q. P.*) и выпуску в пределах Европейского Сообщества (*European Community – EC*) или Европейской экономической зоны (*European Economic Area – EEA*) серий лекарственных препаратов, на которые выдана торговая лицензия, или произведенных для экспорта. Соответствующие законодательные требования изложены в статье 51 Директивы 2001/83/ЕС или статье 55 Директивы 2001/82/ЕС.

1.2 Данное приложение, в частности, распространяется на случаи, когда разные стадии технологического процесса или испытания серии проведены на различных участках или разными производителями, а также когда серию промежуточной или нерасфасованной продукции разделяют на несколько серий готовой продукции. Оно также распространяется на выпуск серий, импортированных в ЕС/ЕЕА независимо от того, заключено ли соглашение о взаимном признании между ЕС и третьей страной или нет. Данное руководство может быть также применено к лекарственным препаратам для исследований, на которые распространяются другие законодательные положения и специализированные правила, приведенные в приложении 13 к данному руководству по GMP.

1.3 Данное приложение, разумеется, не описывает все возможные меры, принятие которых допустимо с точки зрения законодательства. Оно не касается и разрешения официальным уполномоченным органом выпуска серии, которое может быть специфично для некоторых препаратов крови и иммунобиологических препаратов в соответствии со статьей 11 пункт 5.4 и статьями 109<sup>1</sup> и 110 Директивы 2001/83/ЕС.

1.4 Основные условия для выпуска серии препарата определены в его торговой лицензии. Ни одно из положений данного приложения не отменяет эти условия.

#### 2 Принцип

2.1 Каждая серия готовой продукции перед выпуском для продажи или поставки в ЕС/ЕЕА, или для экспорта должна быть сертифицирована Упол-

---

<sup>1</sup> С поправками, внесенными Директивой 2002/98/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 27 января 2003, устанавливающей стандарты качества и безопасности при заборе, испытании, обработке, хранении и дистрибуции донорской крови и компонентов крови и дополняющей Директиву 2001/83/ЕС (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).

номоченным лицом на территории ЕС/ЕЕА.

2.2 Цель такого регулирования выпуска серии – гарантировать:

- что серия была произведена и проверена согласно требованиям торговой лицензии на данный препарат, принципам и правилам GMP ЕС или надлежащей производственной практики другой страны, признанными эквивалентными по соглашению о взаимном признании, и любым другим соответствующим законодательным требованиям перед ее размещением на рынке, и
- что в случае необходимости исследовать дефект или отозвать серию могут быть легко идентифицированы Уполномоченное лицо, сертифицировавшее серию, и соответствующие протоколы.

### **3 Введение**

3.1 Производство серии лекарственных препаратов, включая испытания по контролю качества, осуществляют по стадиям, которые могут выполняться на различных участках и разными производителями. Каждая стадия должна быть выполнена в соответствии с имеющей отношение к делу торговой лицензией, надлежащей производственной практикой и законодательством соответствующего государства ЕС, что должно учитывать Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции перед выпуском для продажи.

3.2 В условиях промышленного производства, как правило, одно Уполномоченное лицо не имеет возможности тщательно изучить каждую стадию производства. Следовательно, Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции, может частично доверять сообщениям и решениям других лиц. Предварительно Уполномоченное лицо должно удостовериться в обоснованности такого доверия либо исходя из личного опыта, либо на основании подтверждения другими Уполномоченными лицами в рамках принятой им системы качества.

3.3 Если некоторые стадии производства осуществляют в третьей стране, то все равно действует требование, согласно которому производство и испытания должны соответствовать торговой лицензии, производитель должен иметь лицензию в соответствии с законами заинтересованной страны, а при производстве должна соблюдаться правила надлежащей производственной практики, по меньшей мере, эквивалентные таковым в ЕС.

3.4 Некоторым используемым в данном приложении словам присвоены конкретные значения, приведенные в глоссарии.

### **4 Общие положения**

4.1 Различные стадии производства, ввоза, испытаний и хранения одной серии готовой продукции перед ее выпуском могут осуществляться на разных участках. На каждом участке должна быть одна или несколько лицензий на производство; его должно обслуживать, как минимум, одно Уполномоченное лицо. Однако надлежащее производство конкретной серии продукции, независимо от числа задействованных участков, должно находиться под

общим контролем Уполномоченного лица, которое сертифицирует эту серию готовой продукции перед выпуском.

4.2 Различные серии продукции могут быть произведены или импортированы и выпущены на различных участках, расположенных на территории ЕС/ЕЕА. Например, как в торговой лицензии ЕС могут быть указаны участки выпуска серий в нескольких государствах ЕС, так и в национальной лицензии могут быть указаны несколько участков выпуска серий. В такой ситуации владелец торговой лицензии и каждого участка, утвержденного для выпуска серии препарата, должен быть способен идентифицировать как участок, на котором выпущена любая конкретная серия, так и Уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию этой серии.

4.3 Уполномоченное лицо, сертифицирующее серию готовой продукции перед выпуском, может при этом опираться на собственное знание всех применяемых технических средств и процедур, уровня квалификации имеющих отношение к делу лиц, а также системы качества, в рамках которой они работают. Уполномоченное лицо может также полагаться на подтверждение соответствия промежуточных стадий производства, выданное одним или несколькими Уполномоченными лицами в рамках принятой им системы качества.

Такое подтверждение, выдаваемое другими Уполномоченными лицами, должно быть документировано с указанием, по каким вопросам выдано подтверждение. Применяемые для выполнения этой задачи систематические мероприятия должны быть указаны в письменном соглашении.

4.4 Всегда, когда Уполномоченное лицо намерено полагаться на подтверждение, выданное другим Уполномоченным лицом, требуется вышеупомянутое соглашение. Необходимо, чтобы это соглашение в целом соответствовало разделу 7 руководства. Уполномоченное лицо, сертифицирующее серию готовой продукции, должно гарантировать, что мероприятия, указанные в соглашении, выполняются. Форма такого соглашения должна соответствовать взаимоотношениям сторон; например, оно может представлять собой стандартную рабочую методику компании или официальный контракт между различными компаниями, даже если они входят в одну и ту же группу.

4.5 Соглашение должно включать обязательство стороны-поставщика нерасфасованной или промежуточной продукции уведомлять получателя (получателей) о любых отклонениях, результатах испытаний, выходящих за пределы, указанные в спецификации, несоответствиях GMP, расследованиях, рекламациях и других вопросах, которые должно принимать во внимание Уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии готовой продукции.

4.6 Если для регистрации сертификации и выпуска используется компьютеризированная система, следует обратить особое внимание на указания, приведенные в приложении 11 к данному руководству.

4.7 Сертификацию серии готовой продукции на соответствие условиям торговой лицензии, проведенную Уполномоченным лицом в ЕС/ЕЕА, нет не-

обходимости повторять для той же серии при условии, что она останется в пределах ЕС/ЕЕА.

4.8 Какие бы конкретные мероприятия не были проведены при сертификации и выпуске серий, всегда должна быть возможность незамедлительно идентифицировать и отозвать все препараты, которые могли бы представлять опасность вследствие дефекта качества в серии.

## **5 Испытания серий и выпуск препаратов, произведенных в ЕС/ЕЕА**

### **5.1 Если все производство осуществляется на одном лицензированном участке**

Если все стадии технологического процесса и контроля осуществляются на одном участке, то проведение определенных проверок и контрольных операций может быть передано другим лицам, но личная ответственность за них, как правило, сохраняется за Уполномоченным лицом этого участка, сертифицирующим серию готовой продукции в рамках определенной системы качества. Однако Уполномоченное лицо может принимать во внимание также подтверждение в отношении промежуточных стадий, выданное другими Уполномоченными лицами на участке, которые несут ответственность за эти стадии.

### **5.2 Различные стадии производства осуществляются на разных участках одной и той же компании**

Если различные стадии производства серии осуществляются на разных участках одной и той же компании (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство или нет), Уполномоченное лицо должно нести ответственность за каждую стадию. Сертификацию серии готовой продукции должно проводить Уполномоченное лицо владельца торговой лицензии, отвечающее за выпуск серии на рынок, которое может нести персональную ответственность за все стадии или учитывать подтверждение в отношении начальных стадий, выданное Уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.

### **5.3 Некоторые промежуточные стадии производства осуществляет по контракту другая компания**

Одна или несколько промежуточных стадий технологического процесса и контроля могут быть переданы по контракту владельцу лицензии на производство в другой компании. Уполномоченное лицо заказчика может учитывать подтверждение соответствующей стадии, выданное Уполномоченным лицом исполнителя, однако оно несет ответственность за гарантию того, что данная работа проведена в соответствии с условиями письменного соглашения. Серия готовой продукции должна быть сертифицирована Уполномоченным лицом владельца лицензии на производство, ответственным за выпуск серии на рынок.

### **5.4 Несколько серий готовой продукции, выпускаемых по одной торговой лицензии, комплектуются из серии нерасфасованной продукции на различных участках. Это происходит, например, в случае национальной торговой лицензии, если все участки по комплектации находятся на**

*территории одного государства ЕС, или в случае торговой лицензии ЕС, если участки находятся в нескольких государствах ЕС.*

5.4.1 Один из вариантов выбора для Уполномоченного лица владельца торговой лицензии, производящего серию нерасфасованной продукции – сертифицировать все серии готовой продукции перед выпуском на рынок. При этом оно может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо учитывать подтверждение в отношении стадии комплектации, выданное Уполномоченными лицами участков по комплектации.

5.4.2 Другой вариант выбора – сертификация каждой серии готовой продукции перед выпуском на рынок должна быть проведена Уполномоченным лицом производителя, выполнявшего заключительную операцию комплектации. При этом данное Уполномоченное лицо может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо учитывать подтверждение в отношении серии нерасфасованной продукции, выданное Уполномоченным лицом производителя серии нерасфасованной продукции.

5.4.3 Во всех случаях комплектации на различных участках по одной торговой лицензии должно быть одно лицо, как правило, Уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции, которое несет общую ответственность за все выпущенные серии готовой продукции, полученные из одной серии нерасфасованной продукции. Такое лицо обязано быть осведомлено о любых проблемах, связанных с качеством всех серий готовой продукции, и координировать осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.

Хотя номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, необходимо задокументировать связь между двумя номерами, чтобы можно было обеспечить прослеживаемость при аудите.

***5.5 Несколько серий готовой продукции, выпускаемых по разным торговым лицензиям, комплектуются из серии нерасфасованной продукции на различных участках. Это происходит, например, когда транснациональная организация владеет национальными торговыми лицензиями на препарат в нескольких государствах ЕС или производитель препаратов-дженериков приобретает нерасфасованные препараты, комплектует и выпускает их в продажу по своей собственной торговой лицензии.***

5.5.1 Уполномоченное лицо производителя, осуществляющего комплектацию, которое сертифицирует серию готовой продукции, может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо учитывать подтверждение в отношении серии нерасфасованной продукции, выданное Уполномоченным лицом производителя нерасфасованной продукции.

5.5.2 О любой проблеме, установленной в отношении любой из серий готовой продукции, причиной которой может быть серия нерасфасованной продукции, следует сообщать Уполномоченному лицу, ответственному за выдачу подтверждения в отношении серии нерасфасованной продукции, которое должно затем принять любые необходимые меры в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из «сомнительной» серии нерасфа-

сованной продукции. Такие меры должны быть определены в письменном соглашении.

**5.6 Серия готовой продукции приобретена и выпущена на рынок владельцем лицензии на производство в соответствии с его собственной торговой лицензией. Это происходит, например, если компания, поставляющая препараты-дженерики, является владельцем торговой лицензии на препараты, произведенные другой компанией, закупает готовую продукцию, которая не была сертифицирована по ее торговой лицензии, и выпускает их затем по собственной лицензии на производство в соответствии с собственной торговой лицензией.**

В такой ситуации Уполномоченное лицо покупателя должно сертифицировать серию готовой продукции перед выпуском. При этом оно может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо учитывать подтверждение в отношении серии, выданное Уполномоченным лицом производителя-продавца.

**5.7 Лаборатория по контролю качества и производственный участок лицензированы по отношению к различным лицензиям на производство.**

Уполномоченное лицо, сертифицирующее серию готовой продукции, может либо нести персональную ответственность за лабораторные испытания, либо учитывать подтверждение в отношении испытаний, выданное другим Уполномоченным лицом. Другая лаборатория и другое Уполномоченное лицо необязательно должны находиться в том же государстве ЕС, что и владелец лицензии на производство, выпускающий серию. При отсутствии такого подтверждения Уполномоченное лицо обязано четко знать функции лаборатории и ее методики, которые имеют отношение к сертифицируемой готовой продукции.

## **6 Испытания серий и выпуск препаратов, импортированных из третьей страны**

### **6.1 Общие положения**

6.1.1 Импорт готовой продукции должен осуществляться импортером (см. определение в глоссарии к данному приложению).

6.1.2 Каждая серия импортированной готовой продукции подлежит сертификации Уполномоченным лицом импортера перед выпуском в продажу в ЕС/ЕЕА.

6.1.3 Если между ЕС и третьей страной отсутствует соглашение о взаимном признании (см. раздел 7 данного приложения), то образцы из каждой серии должны быть испытаны в ЕС/ЕЕА перед сертификацией серии готовой продукции Уполномоченным лицом. Импорт и испытания не обязательно должны осуществляться в одном и том же государстве ЕС.

6.1.4 Соответствующие указания данного раздела следует применять также при импорте продукции, производимой частями.

**6.2 Импортируется вся серия или первая часть серии лекарственного препарата**

Серия или часть серии должна быть сертифицирована Уполномоченным лицом импортера перед выпуском. Такое Уполномоченное лицо может учитывать подтверждение в отношении проверки, отбора проб или испытаний импортированной серии, которое выдано Уполномоченным лицом другого владельца лицензии на производство (то есть, в ЕС/ЕЕА).

**6.3 Часть серии готовой продукции импортируется после того, как другая часть той же серии была ранее импортирована на тот же или на другой участок**

6.3.1 Уполномоченное лицо импортера, получающего следующую часть серии, может учитывать испытания и сертификацию Уполномоченным лицом первой части серии. При этом Уполномоченное лицо должно гарантировать, основываясь на соответствующих подтверждающих данных, что обе части действительно принадлежат к одной и той же серии, что следующая часть транспортировалась при тех же условиях, что и первая часть, и что испытанные образцы являются репрезентативными для серии в целом.

6.3.2 Условия параграфа 6.3.1 с наибольшей вероятностью будут выполнены, если производитель из третьей страны и импортер (импортеры) в ЕС/ЕЕА принадлежат к одной и той же организации, функционирующей в соответствии с корпоративной системой обеспечения качества. Если Уполномоченное лицо не может гарантировать соблюдение условий параграфа 6.3.1, то с каждой частью серии следует поступать как с отдельной серией.

6.3.3 Если различные части серии выпускаются по одной и той же торговой лицензии, то одно лицо, как правило, Уполномоченное лицо импортера первой части серии, должно нести общую ответственность за обеспечение ведения протоколов импортирования всех частей серии и за прослеживание дистрибуции всех частей серии в ЕС/ЕЕА. Такое лицо должно быть осведомлено в отношении всех сообщенных проблем, связанных с качеством любой части серии, и обязано координировать любые необходимые действия, касающиеся таких проблем и их решения.

Это положение должно быть гарантировано письменным соглашением между всеми импортерами.

**6.4 Место отбора проб для испытаний в ЕС/ЕЕА**

6.4.1 Пробы должны быть репрезентативны для серии и испытаны в ЕС/ЕЕА. Чтобы пробы были репрезентативны для серии, предпочтительно отобрать несколько проб во время процесса, осуществляемого в третьей стране. Например, пробы для испытаний на стерильность лучше всего отбирать на всем протяжении операции по наполнению. Однако для того, чтобы пробы были репрезентативны для серии после хранения и транспортирования, некоторые из них следует отбирать также после получения серии в ЕС/ЕЕА.

6.4.2 Если какие-либо пробы отобраны в третьей стране, то их следует либо перевозить при тех же условиях, что и всю серию продукции, которую они представляют, либо, если их пересылают отдельно, необходимо доказать, что пробы все еще репрезентативны для серии, например, посредством определения условий хранения и поставки и осуществления контроля за ними.

Если Уполномоченное лицо намерено полагаться на результаты испытаний проб, отобранных в третьей стране, то это должно быть технически обосновано.

## **7 Испытания серий и выпуск препаратов, импортированных из третьей страны, с которой ЕС имеет соглашение о взаимном признании**

7.1 Если в соглашении не указано иначе, то соглашение о взаимном признании не исключает требования о сертификации Уполномоченным лицом в ЕС/ЕЕА серии продукции перед выпуском для продажи или поставки в пределах ЕС/ЕЕА. Однако согласно подробным положениям конкретного соглашения Уполномоченное лицо импортера может положиться на подтверждение производителя в отношении того, что серия произведена и испытана в соответствии с торговой лицензией и GMP третьей страны и нет необходимости повторять испытания в полном объеме. Уполномоченное лицо может сертифицировать серию для выпуска, если оно удовлетворено таким подтверждением и убеждено в том, что транспортирование серии осуществлялось при соблюдении требуемых условий, а ее получение и хранение импортером в ЕС/ЕЕА соответствует положениям раздела 8.

7.2 Прочие процедуры, включая процедуры получения и сертификации частей серий в различные моменты времени и/или на различных участках, должны быть такими, как описано в разделе 6.

## **8 Обычные обязанности Уполномоченного лица**

8.1 Перед сертификацией серии до ее выпуска Уполномоченное лицо, руководствуясь приведенными выше положениями, обязано убедиться в соблюдении, как минимум, следующих требований:

а) серия продукции и ее производство соответствуют положениям торговой лицензии (включая лицензию, требуемую для импорта, когда это необходимо);

б) производство осуществляется в соответствии с надлежащей производственной практикой или в случае серии, импортированной из третьей страны, – в соответствии с нормами надлежащей производственной практики, по меньшей мере, эквивалентными GMP ЕС;

с) основные процессы производства и испытаний валидированы; учтены реальные условия технологического процесса и производственные протоколы;

д) любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества санкционированы ответственными лицами в соответствии с определенной системой. О любых изменениях, требующих внесения изменения в торговую лицензию или лицензию на производство, осведомлен соответствующий уполномоченный орган и получено его разрешение на внесение такого изменения;

е) все необходимые проверки и испытания были выполнены, включая любой дополнительный отбор проб, инспектирование, испытания или проверки, обусловленные отклонениями или плановыми изменениями;



f) вся необходимая документация о производстве и контроле качества составлена и утверждена уполномоченным персоналом;

g) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

h) кроме того, Уполномоченное лицо должно учитывать все другие известные ему факторы, имеющие отношение к качеству серии.

Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности согласно национальному законодательству или административным процедурам.

8.2 Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства, как описано в параграфе 4.3, имеет такие же указанные выше обязанности по отношению к этой стадии, если в соглашении между Уполномоченными лицами не установлено иное.

8.3 Уполномоченное лицо обязано актуализировать свои знания и опыт в свете достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в управлении качеством, имеющие отношение к продукции, которую оно должно сертифицировать.

8.4 Если от Уполномоченного лица требуется сертифицировать серию продукции, тип которой является для него незнакомым (например, в связи с тем что производитель, на которого работает Уполномоченное лицо, ввел новый ассортимент продукции, или такое лицо стало работать на другого производителя), то оно должно, прежде всего, гарантировать, что обладает соответствующими знаниями и опытом, необходимыми для выполнения этой обязанности.

В соответствии с национальными требованиями на Уполномоченное лицо может быть возложена обязанность уведомлять уполномоченные органы о таком изменении; это может потребовать обновления лицензии.

## 9 Глоссарий

Определенные слова и словосочетания в данном приложении используются в определенных значениях, указанных ниже. Также следует обращаться к глоссарию в основной части руководства.

### **Серия нерасфасованной продукции** (*bulk production batch*)

Серия продукции, размер которой указан в заявке на получение торговой лицензии, либо готовая к расфасовке в контейнеры, либо находящаяся в индивидуальных контейнерах и готовая для комплектации окончательных упаковок. (Серия нерасфасованной продукции может, например, состоять из большого количества препарата в жидкой форме, единиц твердых лекарственных форм, таких, как таблетки или капсулы, или заполненных ампул).

### **Сертификация серии готовой продукции** (*certification of the finished product batch*)

Удостоверение Уполномоченным лицом в регистре или равноценном документе, как установлено в статье 51 Директивы 2001/83/ЕС и статье 55 Директивы 2001/82/ЕС, перед выпуском серии для продажи или дистрибуции.

**Подтверждение** (*confirmation*)

Подписанное заявление о том, что процесс проведен согласно GMP и соответствующей торговой лицензии, на основе письменной договоренности с Уполномоченным лицом, ответственным за сертификацию серии готовой продукции перед выпуском. Слова «подтверждать» («confirm») и «подтвержден» («confirmed») имеют такое же значение.

**Серия готовой продукции** (*finished product batch*)

Определение серии готовой продукции (при контроле готовой продукции) приведено в части 1, модуле 3, пункте 3.2.2.5 Директивы 2001/83/ЕС<sup>1</sup> и в части 2, разделе F 1 Директивы 2001/82/ЕС. В контексте данного приложения этот термин, в частности, означает серию препарата в его окончательной упаковке для выпуска в продажу.

**Импортер** (*importer*)

Владелец лицензии на импорт лекарственных препаратов из третьих стран, требуемой согласно статье 40.3 Директивы 2001/83/ЕС и статье 44.3 Директивы 2001/82/ЕС.

**Соглашение о взаимном признании** (*mutual recognition agreement – MRA*)

«Соответствующее соглашение» между ЕС и экспортирующей третьей страной, упомянутое в статье 51(2) Директивы 2001/83/ЕС и статье 55(2) Директивы 2001/82/ЕС.

**Уполномоченное лицо** (*qualified person*)

Лицо, указанное в статье 48 Директивы 2001/83/ЕС и статье 52 Директивы 2001/82/ЕС.

---

<sup>1</sup> С поправками, внесенными Директивой 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющей Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС в отношении свода правил Сообщества касательно лекарственных средств для человека (OJ L 159, 27.06.2003, p. 46).

## Приложение 17 (обязательное)

### ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ

#### 1 Принцип

1.1 Определение термина «выпуск по параметрам» (*«Parametric Release»*), используемого в данном приложении, основано на определении, предложенном Европейской организацией по качеству (*European Organization for Quality*): «Система выпуска, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям GMP, относящимся к выпуску по параметрам».

1.2 Выпуск по параметрам должен отвечать основным требованиям GMP, соответствующим приложениям и изложенным ниже правилам.

#### 2 Выпуск по параметрам

2.1 Признано, что всеобъемлющий комплекс испытаний и контрольных операций, проводимых в процессе производства, может обеспечить бóльшую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.

2.2 Выпуск по параметрам может быть санкционирован в отношении некоторых специальных параметров в качестве альтернативы рутинному испытанию готовой продукции. Санкционировать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать разрешение должны совместно лица, отвечающие за оценку продукции, вместе с инспекторами по GMP.

#### 3 Выпуск по параметрам для стерильной продукции

3.1 В данном приложении рассматривается только та сторона выпуска по параметрам, которая касается рутинного выпуска готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение испытания на стерильность является обоснованным только при наличии данных, доказывающих, что достигнуты предварительно определенные валидированные условия стерилизации.

3.2 Испытание на стерильность предоставляет возможность обнаружить только значительные нарушения в системе гарантирования стерильности, что обусловлено статистическими ограничениями метода.

3.3 Выпуск по параметрам может быть санкционирован, если данные, доказывающие правильность обработки серии, сами по себе дают достаточную гарантию того, что разработанный и валидированный для обеспечения стерильности продукции процесс действительно был осуществлен.

3.4 В настоящее время выпуск по параметрам может быть утвержден только для препаратов, подвергаемых конечной стерилизации в окончательной первичной упаковке.

3.5 Для выпуска по параметрам могут быть рассмотрены методы стерилизации, предусматривающие в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи, или общих статей и монографий Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup> использование пара, сухого жара и ионизирующего излучения.

3.6 Маловероятно, чтобы выпуск по параметрам мог быть признан пригодным для совершенно нового препарата, так как часть критериев приемлемости должны составлять удовлетворительные результаты испытаний на стерильность в течение определенного периода. Возможны случаи, когда данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других препаратов, можно считать достаточными для нового препарата, в который внесено только незначительное изменение с точки зрения гарантии стерильности.

3.7 Следует проанализировать систему гарантирования стерильности, сосредоточив внимание на оценке риска выпуска продукции, не подвергнутой стерилизации.

3.8 Предшествующий опыт производства должен свидетельствовать о надлежащем соблюдении производителем требований GMP.

3.9 При оценке соответствия требованиям GMP следует принимать во внимание предшествующий опыт производства препаратов, которые оказались не стерильными, а также результаты испытаний на стерильность рассматриваемого препарата вместе с данными о препаратах, обрабатываемых в соответствии с той же или аналогичной системой гарантирования стерильности.

3.10 На участке производства и стерилизации, как правило, должны быть квалифицированный инженер, имеющий опыт работы, связанной с обеспечением стерильности, и квалифицированный микробиолог.

3.11 Соответствующая разработка препарата и первоначальная валидация должны гарантировать, что при любых условиях целостность системы будет сохранена.

3.12 Система контроля изменений должна предусматривать их анализ персоналом по обеспечению стерильности.

3.13 Должна быть система контроля микробиологической контаминации препарата перед стерилизацией.

3.14 Следует исключить возможность путаницы между продукцией, подвергшейся стерилизации, и непростерилизованной продукцией. Такая гарантия может быть обеспечена с помощью физического разделения или валидированных электронных систем.

3.15 Протоколы стерилизации следует проверять на соответствие спецификации с помощью не менее чем двух независимых систем контроля. Такой контроль могут осуществлять 2 человека или можно также использовать валидированную компьютерную систему с привлечением одного человека.

3.16 Перед выпуском каждой серии препарата следует дополнительно подтвердить, что:

- выполнены все плановые работы по техническому обслуживанию и рутинные проверки используемого стерилизатора;
- все работы по ремонту и модификации утверждены инженером по обеспечению стерильности и микробиологом;
- вся аппаратура была прокалибрована;
- стерилизатор на настоящий момент валидирован в отношении данной загрузки для обработки продукции.

3.17 Если выдано разрешение на выпуск по параметрам, решения о выпуске или отбраковке серии должны основываться на утвержденных спецификациях. Несоответствие спецификации для выпуска по параметрам нельзя признать недействительным при успешном проведении испытаний на стерильность.

## Приложение 19 (обязательное)

### КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

#### 1 Область применения

1.1 Настоящее приложение к руководству по надлежащей производственной практике лекарственных средств (данному руководству по GMP) предоставляет руководящие указания в отношении отбора и хранения контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

1.2 Специальные требования в отношении исследуемых лекарственных средств представлены в приложении 13 к данному руководству.

1.3 Настоящее приложение также содержит руководящие указания в отношении отбора архивных образцов для параллельно импортируемых/поставляемых лекарственных средств.

#### 2 Принцип

2.1 Образцы хранят с двумя целями; во-первых, чтобы обеспечить образец для аналитических исследований, и, во-вторых, чтобы обеспечить образец полностью готовой продукции. Образцы, таким образом, могут быть поделены на две категории:

*Контрольный образец (Reference sample)*: образец из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранят с целью анализа при необходимости, возникающей в течение срока хранения имеющей отношение к делу серии. Если позволяет стабильность, следует хранить контрольные образцы с критических промежуточных стадий (например, требующих аналитических испытаний и выдачи разрешения на выпуск) или промежуточных продуктов, которые поставляют за пределы контроля производителя.

*Архивный образец (Retention sample)*: образец полностью упакованной единицы из серии готовой продукции. Его хранят в целях идентификации. Например, в течение срока хранения имеющей отношение к делу серии может возникнуть необходимость в представлении образца или упаковки, маркировки, листка-вкладыша (инструкции по применению<sup>N</sup>), информация о номере серии, сроке годности. Могут быть исключительные обстоятельства, когда это требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, например, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных средств.

Для готовой продукции во многих случаях контрольные и архивные образцы будут представлены одинаково, то есть, как полностью упакованные единицы. В таких случаях контрольные и архивные образцы можно рассматривать как взаимозаменяемые.

2.2 У производителя, импортера или на участке по выдаче разрешения на выпуск серии (как указано в разделах 7 и 8 данного приложения) должны храниться контрольные и/или архивные образцы от каждой серии готовой продукции, а у производителя – контрольные образцы от каждой серии исходного сырья (кроме исключений – см. п. 3.2 данного приложения) и/или промежуточной продукции. На каждом участке по упаковке следует хранить контрольные образцы от каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Может быть приемлемым наличие печатных материалов как части контрольных и/или архивных образцов готовой продукции.

2.3 Контрольные и/или архивные образцы являются частью протокола серии готовой продукции или исходного сырья и могут быть оценены в случае, например, рекламаций в отношении качества лекарственной формы, запросов касательно соответствия регистрационному досье, запросов по поводу маркировки/упаковки или отчета по фармаконадзору.

2.4 Следует хранить протоколы прослеживаемости образцов; они должны быть доступны для обзора компетентными уполномоченными органами.

### **3 Длительность хранения**

3.1 Контрольные и архивные образцы от каждой серии готовой продукции следует хранить, по меньшей мере, один год после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичный контейнер, в котором препарат находится на рынке.

3.2 За исключением случаев, когда в соответствии с действующим законодательством РФ требуется более длительный срок, образцы исходного сырья (за исключением растворителей, газов или воды, используемых в производственном процессе) следует хранить, по меньшей мере, два года после выпуска препарата. Этот период может быть сокращен, если срок стабильности материала (вещества), как указано в соответствующей спецификации, короче. Упаковочные материалы следует хранить в течение срока хранения имеющей отношение к делу готовой продукции.

### **4 Количество контрольных и архивных образцов**

4.1 Контрольный образец должен быть достаточного размера, позволяющего проведение, по меньшей мере, двух полных аналитических исследований серии в соответствии с документами регистрационного досье, оцененных и утвержденных соответствующим компетентным органом/органами. Если необходим такой анализ, то каждый раз при проведении аналитических исследований следует использовать невскрытые упаковки. Любое предлагаемое исключение этого условия должно быть обосновано и согласовано с компетентным уполномоченным органом.

4.2 Необходимо соблюдать действующие требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов.

4.3 Контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии исходного сырья, промежуточной продукции или готовой продукции, из ко-

торой они отобраны. Также могут быть отобраны другие образцы для контроля наиболее напряженных этапов процесса (например, начала или конца процесса). Если серию упаковывают с помощью двух или более отдельных операций по упаковке, по меньшей мере, по одному архивному образцу следует отобрать на каждой отдельной операции по упаковке. Любое предлагаемое исключение этого условия должно быть обосновано и согласовано с компетентным уполномоченным органом.

4.4 Необходимо обеспечить, чтобы еще один год 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.

## **5 Условия хранения**

5.1 Хранить контрольные образцы готовой продукции и активных субстанций следует в соответствии с действующей версией руководства по декларированию условий хранения лекарственных препаратов и действующих веществ<sup>1</sup>.

5.2 Условия хранения должны соответствовать регистрационному досье (например, хранение при пониженной температуре, если необходимо).

## **6 Письменные соглашения**

6.1 Если владелец регистрационного свидетельства не является одновременно юридическим лицом, представляющим участок (участки), ответственный за выпуск серии в РФ, обязанность по отбору и хранению контрольных/архивных образцов должна быть определена в письменном соглашении между двумя сторонами в соответствии с разделом 7 части 1 данного руководства по надлежащей производственной практике. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии проводится не на том участке, который несет общую ответственность за серию на рынке РФ; в письменном соглашении должны быть определены договоренности между каждым из участков относительно отбора и хранения контрольных и архивных образцов.

6.2 Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию для продажи, должно гарантировать, что все соответствующие контрольные и архивные образцы доступны в течение приемлемого времени. При необходимости все соглашения в отношении такого доступа должны быть определены в письменном соглашении.

6.3 Если в производстве готовой продукции принимает участие более одного участка, наличие письменных соглашений является ключевым условием для управления отбором и расположением контрольных и архивных образцов.

---

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться Руководством CPMP/QWP/609/96 до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа (см. раздел «Нормативные ссылки»).



## **7 Контрольные образцы – общие положения**

7.1 Контрольные образцы существуют в целях анализа, следовательно, они должны быть легко доступны для лаборатории с валидированной методологией. Для исходного сырья, используемого для произведенных в РФ лекарственных средств, таким местом хранения образцов является первоначальный участок производства готовой продукции. Для готовых препаратов, произведенных в РФ, таким местом хранения образцов является первоначальный участок производства.

7.2 Для готовой продукции, произведенной в других странах:

7.2.1 Если имеется действующее соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – MRA), контрольные образцы могут быть отобраны и храниться на участке производителя. Это должно быть определено в письменном соглашении (как указано выше в разделе 6 данного приложения) между импортером/участком по выпуску серии и производителем, расположенным вне РФ.

7.2.2 Если нет действующего соглашения о взаимном признании (MRA), контрольные образцы готовых лекарственных средств следует отбирать и хранить у уполномоченного производителя, расположенного в РФ. Эти образцы следует отбирать в соответствии с письменным соглашением(ями) между всеми имеющими отношение к делу сторонами. Эти образцы преимущественно следует хранить в том месте, где осуществляют испытание импортируемой продукции.

7.2.3 Контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов следует хранить на том участке, на котором они используются при производстве лекарственного препарата.

## **8 Архивные образцы – общие положения**

8.1 Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных средств в том виде, в котором они поставляются дистрибьюторами в РФ и могут понадобиться для анализа с целью подтверждения не-технических характеристик на соответствие регистрационному досье или законодательным положениям РФ. Следовательно, архивные образцы в любом случае должны находиться в РФ. Их желательно хранить на участке, на котором находится Уполномоченное лицо, сертифицирующее серию готовой продукции.

8.2 В соответствии с п. 8.1 (см. выше), если имеется действующее соглашение о взаимном признании (MRA) и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося в стране за пределами РФ (см. п. 7.2.2 выше), отдельные архивные образцы должны храниться в РФ в соответствии с действующим законодательством<sup>N</sup>.

8.3 Архивные образцы следует хранить в помещениях лицензированного производителя с целью обеспечения быстрого доступа компетентного уполномоченного органа.

8.4 Если более одного производственного участка в РФ участвуют в производстве/импорте/упаковке/испытании/выдаче разрешения на выпуск серии соответствующего препарата, ответственность за отбор и хранение ар-

живных образцов должна быть определена в письменном соглашении(ях) между участвующими сторонами.

## **9 Контрольные и архивные образцы параллельно импортируемых/поставляемых препаратов**

9.1 Если вторичную упаковку не вскрывают, необходимо хранить только используемый упаковочный материал, поскольку отсутствует риск перепутывания продукции или он незначителен.

9.2 Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или листка-вкладыша (инструкции по применению<sup>N</sup>), один контрольный образец, содержащий препарат, должен быть отобран после операции по упаковке, поскольку существует риск перепутывания продукции во время процесса комплектации. Важно иметь возможность быстро установить, кто несет ответственность в случае перепутывания (первоначальный производитель или упаковщик параллельно импортируемых препаратов), что может повлиять на масштаб производимого в результате этого отзыва продукции.

## **10 Контрольные и архивные образцы в случае прекращения работы производителя**

10.1 Если производитель прекращает работу, а лицензия на производство прекращает действие, аннулируется или прекращает существование, возможно, что на рынке остаются много серий произведенных этим производителем лекарственных средств с не истекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель должен составить детальные соглашения по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации по GMP) на уполномоченный участок по хранению. Производитель должен удовлетворить компетентный уполномоченный орган в отношении того, что соглашения на хранение являются удовлетворительными, а образцы, если необходимо, могут быть легко доступны и проанализированы.

10.2 Если производитель отсутствует на месте для составления необходимых соглашений, это может быть делегировано другому производителю. Владелец регистрационного свидетельства несет ответственность за такое делегирование и за предоставление всей необходимой информации в компетентный уполномоченный орган. Кроме того, владелец регистрационного свидетельства должен консультироваться с компетентным уполномоченным органом РФ, на рынке которой находится серия с не истекшим сроком годности, относительно пригодности предлагаемых соглашений касательно хранения контрольных и архивных образцов.

10.3 Эти требования применимы также в случае прекращения работы производителя, находящегося вне РФ. В таких случаях импортер несет особую ответственность за обеспечение того, что удовлетворительные соглашения имеют место и что проведены консультации с компетентным уполномоченным органом/органами.

## Приложение 20 (обязательное)

### УПРАВЛЕНИЕ РИСКОМ ДЛЯ КАЧЕСТВА

#### Предисловие и область применения

Новое приложение 20 к руководству по GMP соответствует документу ICH Q9 касательно управления риском для качества. Оно предоставляет руководящие указания в отношении системного подхода к управлению риском для качества, что облегчает выполнение принципов и правил GMP, а также других требований к качеству. Приложение содержит принципы, которые следует применять, а также возможные альтернативы для процессов, методов и инструментов, которые могут быть использованы при применении официального подхода к управлению риском.

Для обеспечения сопоставимости был пересмотрен раздел 1 «Управление качеством» части I Руководства по GMP, чтобы включить аспекты управления риском для качества в структуру системы качества. Подобный пересмотр планируется для части II Руководства по GMP. Другие разделы Руководства по GMP могут быть откорректированы при последующих пересмотрах этих разделов для включения аспектов управления риском для качества.

С пересмотром разделов по управлению качеством в части I и части II управление риском для качества становится неотъемлемой частью системы качества производителя. Однако приложение 20 как таковое не предназначено для создания новых регуляторных требований; в нем на выбор производителей предоставлен набор общепризнанных в международном масштабе методов и инструментов вместе с перечнем потенциальных точек применения.

Понятно, что документ ICH Q9 был, главным образом, разработан в отношении управления риском для качества лекарственных средств для человека. С введением приложения 20 полезные сведения этого руководства касательно процессов, методов и инструментов управления риском для качества также стали доступны для ветеринарного сектора.

Если руководство по GMP преимущественно адресовано производителям, то документ ICH Q9 имеет отношение к другим руководствам по качеству и содержит специальные разделы для регуляторных органов. Однако для сопоставимости и полноты документ ICH Q9 полностью перенесен в приложение 20 к руководству по GMP.

Далее должны быть пересмотрены регуляторные положения и введены соответствующие гармонизированные руководства по качеству<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> У ЄС подальший розгляд регуляторних питань, наприклад, перегляд документа «Compilation Community Procedures on Inspections and Exchange Information» («Збірка процедур Співтовариства щодо інспекції і обміну інформацією») і деяких настанов з якості, опублікованих ЕМЕА, буде відбуватися на послідовній основі.

## 1 Введение

Принципы *управления риском* эффективно применяются во многих областях экономической деятельности и управления, включая финансы, страхование, безопасность на производстве, здравоохранение, фармаконадзор, а также организациями, осуществляющими регуляторную деятельность в этих областях. Хотя на сегодняшний день имеются несколько примеров применения *управления риском для качества* в фармацевтической промышленности, они очень немногочисленны и не представляют значительного вклада с точки зрения управления риском. Кроме того, важность *систем качества* признана в фармацевтической промышленности и становится очевидным, что управление риском для качества является важным компонентом эффективной системы качества.

Общепризнано, что *риск* определяется как комбинация вероятности случая причинения вреда и тяжести такого вреда. Однако достижение однозначного понимания в отношении применения управления риском между разными участниками является сложным, поскольку каждый участник может быть объектом разного потенциального вреда, вероятность возникновения вреда и характеристики ее тяжести для каждого участника будут разными. В случае фармацевтической продукции, хотя существуют разные участники, в том числе пациенты, медицинские работники, а также правительство и промышленность, первостепенное значение должна иметь защита пациента посредством управления риском для качества.

При производстве и применении лекарственного средства, включая его компоненты, обязательно в некоторой степени присутствует риск. Риск для качества является только одной составляющей общего риска. Важно понимать, что *качество* продукции следует поддерживать в течение *жизненного цикла препарата* таким образом, чтобы характеристики, имеющие значение для качества лекарственного средства, оставались такими же как у препаратов, использовавшихся при клинических испытаниях. Эффективный подход к управлению риском для качества может в дальнейшем гарантировать пациенту высокое качество лекарственного средства с помощью установления превентивных мер для идентификации и контроля возможных связанных с качеством аспектов в ходе разработки и производства. Кроме того, применение управления риском для качества может способствовать принятию лучших и более обоснованных решений, может предоставить сотрудникам регуляторных органов большую гарантию в отношении возможностей компании решать вопросы с потенциальными рисками, а также может благоприятно повлиять на масштаб и уровень непосредственного контроля со стороны регуляторных органов.

Цель данного документа – предложить системный подход к управлению риском для качества. Это основополагающий или исходный документ, который независим от других документов ИСН в отношении качества (хотя и связан с ними) и который дополняет практики, требования, стандарты и правила относительно качества, имеющиеся в фармацевтической промышленности и регуляторной деятельности. Документ предоставляет специальные ука-

зания в отношении принципов и некоторых инструментов управления риском для качества, что способствует принятию более эффективных и последовательных решений касательно риска со стороны сотрудников как регуляторных органов, так и промышленности в отношении качества действующих веществ и лекарственных средств в течение жизненного цикла препарата. Документ не предназначен устанавливать какие-либо новые обязанности в дополнение к действующим регуляторным требованиям.

Не всегда целесообразным и необходимым является официальный процесс управления риском (с применением признанных инструментов и/или внутренних методик, например, стандартных рабочих методик). Считается приемлемым применение неофициальных процессов управления риском (с использованием эмпирических инструментов и/или внутренних методик). Надлежащее применение управления риском для качества может облегчить выполнение, однако не отменяет обязанности промышленников в отношении соблюдения регуляторных требований, а также не заменяет соответствующий обмен информацией между представителями промышленности и регуляторных органов.

## **2 Общие положения**

В этом руководстве представлены принципы и примеры инструментов для управления риском для качества, которые могут быть применены к различным аспектам фармацевтического качества. Эти аспекты включают разработку, производство, дистрибуцию, а также инспектирование и процессы представления заявок/обзоров на протяжении жизненного цикла действующих веществ, лекарственных средств, биологических и биотехнологических препаратов (включая использование исходного сырья, растворителей, вспомогательных веществ, упаковочных и маркировочных материалов для лекарственных средств, биологических и биотехнологических препаратов).

## **3 Принципы управления риском для качества**

Существуют два основополагающих принципа управления риском для качества:

- оценка риска для качества должна базироваться на научных данных и быть непосредственно связанной с защитой пациента; и
- уровень усилий, формализма и документирования процесса управления риском для качества должен соответствовать уровню риска.

## **4 Общий процесс управления риском для качества**

Управление риском для качества – это систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении его жизненного цикла. Модель управления риском для качества представлена на рис. 20.1. Могут применяться другие модели. Значение каждого компонента этой структуры может быть разным в разных случаях, но надежный процесс должен учитывать все компоненты, детализированные до такой степени, которая соответствует отдельному риску.

На приведенной схеме не указаны точки принятия решений, поскольку решения могут быть приняты в любой точке процесса. Эти решения могут возвращать на предыдущий этап для поиска дальнейшей информации, чтобы откорректировать модели рисков или даже прекратить процесс управления риском из-за информации, являющейся основанием для такого решения. Обратите внимание, «неприемлемо» на рис. 20.1 касается не только законодательных, административных или регуляторных требований, но также необходимости пересмотреть процесс общей оценки риска.

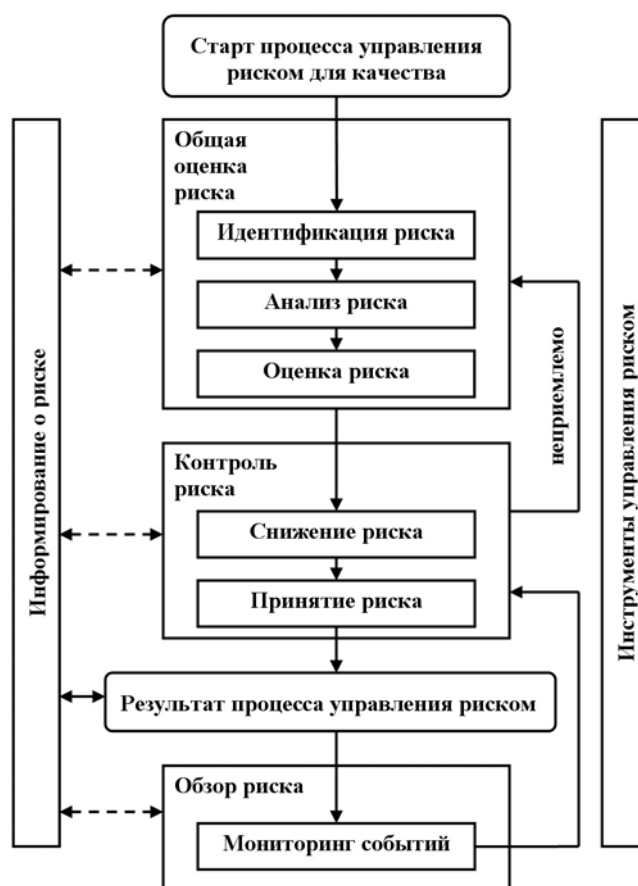


Рис. 20.1 Общая схема типового процесса управления риском для качества.

#### 4.1 Обязанности

Деятельность по управлению риском для качества, как правило, но не всегда, осуществляется мультидисциплинарными группами. При формировании групп в них следует включать экспертов в соответствующих областях (например, отдел качества, разработка бизнеса, инжиниринг, регуляторная деятельность, технологические операции, продажи и маркетинг, юридическая служба, статистика и клиника) в дополнение к лицам, владеющим знаниями относительно процесса управления риском для качества.

*Лица, ответственные за принятие решений, должны:*

- нести ответственность за координацию управления риском для качества между разными функциями и отделами их организации; а также

- гарантировать, что процесс управления риском для качества является определенным, находится в действии и проверяется, а также, что имеются достаточные ресурсы.

#### ***4.2 Старт процесса управления риском для качества***

Управление риском для качества должно включать систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и совершенствования принятия научно обоснованных решений в отношении риска. Возможные этапы, применяемые для старта и планирования процесса управления риском для качества, могут включать следующее:

- определение проблемного и/или представляющего риск вопроса, включая относящиеся к делу предположения, устанавливающие возможность риска;
- сбор исходной информации и/или данных о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека, имеющих отношение к общей оценке риска;
- назначение руководителя и определение необходимых ресурсов;
- установление графика, соответствующего уровня принятия решения в отношении процесса управления риском и возможности его осуществления.

#### ***4.3 Общая оценка риска***

Общая оценка риска состоит из идентификации опасностей, а также анализа и оценки рисков, связанных с воздействием этих опасностей (как указано ниже). Общую оценку риска для качества начинают с четкого описания проблемы или аспекта риска. Если рассматриваемый риск четко определен, будет легче установить соответствующий инструмент управления риском (см. примеры в разделе 5 данного приложения), а также виды информации относительно аспекта риска. Для четкого определения риска (рисков) в целях общей оценки риска часто полезны три основополагающих вопроса:

- Что может происходить неверно?
- Какова вероятность (возможность), что это будет происходить неверно?
- Каковы последствия (их тяжесть)?

***Идентификация риска*** – это систематическое использование информации для установления опасностей относительно аспекта риска или для описания проблемы. Информация должна включать исторические данные, теоретический анализ, выводы на основе информации, а также интересы участников. Идентификация риска связана с вопросом «Что может происходить неверно?», а также с установлением возможных последствий. Это предоставляет основу для последующих этапов процесса управления риском для качества.

***Анализ риска*** – это оценка риска, связанная с идентификацией опасностей. Это процесс установления качественной и количественной связи меж-

ду вероятностью происшествия и тяжестью вреда. Для некоторых инструментов управления риском возможность определить опасность (способность к выявлению) также является фактором оценки риска.

**Оценка риска** – это сравнение установленного и проанализированного риска с данными критериями риска. При оценке риска рассматривают обоснованность доказательства по всем трем основополагающим вопросам.

При общей оценке риска важна обоснованность набора данных, поскольку это определяет качество результата. Допустимые соображения и приемлемые причины неопределенности будут повышать правильность этого результата и/или помогут определить ограничения. Неопределенность является следствием неполных знаний о процессе, а также его ожидаемой или не ожидаемой вариабельности. Обычными причинами неопределенности является недостаток знаний по фармацевтической науке и недостаточное понимание процесса, оснований для вреда (например, неправильные режимы процесса, причины вариабельности), а также недостаточная возможность определения проблем.

Результатом общей оценки риска является либо количественная оценка риска, либо качественное описание диапазона риска. Если риск выражен количественно, используют числовую вероятность. Как альтернатива, риск может быть выражен с использованием качественных признаков, таких как «высокий», «средний» или «низкий», которые должны быть определены настолько подробно, насколько это возможно. Иногда используют «шкалу» рисков для дальнейшего определения признаков при ранжировании рисков. При количественной общей оценке риска оценивание риска предусматривает вероятность специфического последствия, представленного как совокупность обстоятельств, способствующих возникновению риска. Таким образом, количественная оценка является полезной относительно одного конкретного последствия за один раз. В качестве альтернативы, некоторые инструменты управления риском используют относительную меру риска в комбинации с множественными уровнями тяжести и вероятности для общей оценки относительного риска. На промежуточных этапах процесса установления шкалы иногда можно применять количественную оценку риска.

#### **4.4 Контроль риска**

*Контроль риска* предполагает принятие решения по снижению и/или принятию рисков. Целью контроля риска является *снижение* риска до приемлемого уровня. Количество приложенных для контроля риска усилий должно быть пропорционально важности риска. Для понимания оптимального уровня риска лица, ответственные за принятие решения, могут использовать разные процессы, в том числе анализ расходов и прибыли.

Контроль рисков должен сосредоточиться на таких вопросах:

- Превышает ли риск приемлемый уровень?
- Что должно быть сделано для снижения или устранения риска?
- Каков приемлемый баланс между прибылью, рисками и ресурсами?



- Возникают ли новые риски в результате контролирования установленных рисков?

**Снижение риска** сосредоточено на процессах уменьшения или избегания риска для качества при превышении установленного (приемлемого) уровня (см. рис. 20.1). Снижение риска может включать меры, принимаемые для уменьшения тяжести и вероятности вреда. Как часть стратегии контроля риска могут использоваться процессы, улучшающие способность к выявлению опасности и рисков для качества. Внедрение мероприятий по снижению риска может приводить к внесению новых рисков в систему или к увеличению важности других существующих рисков. Таким образом, после внедрения процесса снижения риска может быть целесообразным пересмотреть общую оценку риска для установления и оценки какого-либо возможного изменения риска.

**Принятие риска** – это решение принять риск. Принятие риска может быть официальным решением принять окончательный риск или может быть пассивным решением, если окончательный риск не установлен. Относительно некоторых видов вреда даже наилучшие практики управления риском для качества не в состоянии совсем устранить риск. При таких условиях может быть принято решение, что используется соответствующая стратегия управления риском для качества, и что риск для качества снижен до установленного (приемлемого) уровня. Такой (установленный) приемлемый уровень будет зависеть от многих параметров и должен быть определен в каждом отдельном случае.

#### **4.5 Информирование о риске**

**Информирование о риске** – это распределение информации относительно риска и управления риском между лицами, ответственными за принятие решения, и другими лицами. Стороны могут быть проинформированы на любой стадии процесса управления риском (см. рис. 20.1: пунктирные стрелки). Следует надлежащим образом информировать о результатах процесса управления риском для качества, которые должны быть задокументированы (см. рис. 20.1: непрерывная стрелка). Должен быть обмен информацией между всеми заинтересованными сторонами; например, между представителями регуляторных органов и промышленности, между представителями промышленности и пациентом, между внутренним персоналом компании, представителями промышленности или регуляторного органа и т.д. Включенные сведения могут касаться существования, характера, формы, вероятности, тяжести, приемлемости, контроля, рассмотрения, способности к выявлению или других аспектов рисков для качества. Нет необходимости информировать о каждом случае принятия риска. Информирование о решении в отношении управления риском для качества между промышленностью и регуляторными органами может эффективно осуществляться по существующим каналам, установленным согласно регуляторным документам и руководствам.

#### **4.6 Обзор риска**

Управление риском должно быть частью действующего процесса управления качеством. Следует ввести механизм обзора или мониторинга событий.

Результаты процесса управления риском следует пересматривать с учетом новых знаний и опыта. Если процесс управления риском для качества был начат, его следует продолжать, чтобы рассматривать события, которые могут повлиять на предыдущее решение в рамках процесса управления риском для качества независимо от того, являются ли эти события запланированными, например, обзор препарата, инспекции, аудиты, контроль изменений), или незапланированными (например, основная причина при расследовании несоответствия, при отзыве). Частота любого обзора должна основываться на уровне риска. Обзор риска может включать пересмотр решения о принятии риска (п. 4.4 данного приложения).

## **5 Методология управления риском**

Управление риском для качества основывается на научном и практическом подходе к принятию решений. Оно предусматривает документируемые, прозрачные и воспроизводимые методы по завершению этапов процесса управления риском для качества на основании имеющихся знаний относительно оценки вероятности, тяжести и иногда способности к выявлению риска.

Традиционно оценку риска для качества и управление им осуществляли с помощью разных неофициальных способов (например, эмпирических и/или внутренних методик), которые базировались, например, на комбинации наблюдений, тенденций и другой информации. Эти подходы продолжают обеспечивать полезной информацией, что может оказать помощь в таких вопросах, как обработка рекламаций, дефекты качества, отклонения и распределение ресурсов.

Кроме того, представители фармацевтической промышленности и регуляторных органов могут оценивать риск и управлять им с помощью признанных инструментов управления риском и/или внутренних методик (например, стандартных рабочих методик). Ниже приведен не исчерпывающий перечень некоторых таких инструментов (последующую информацию см. в дополнении I к данному приложению и в разделе 8 данного приложения):

- Основные вспомогательные методы управления риском (блок-схемы, контрольные карты и тому подобное).
- Анализ характера последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA).
- Анализ характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA).
- Анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis – FTA).
- Анализ эксплуатационной безопасности и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP).
- Анализ эксплуатационной безопасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP).
- Предварительный анализ эксплуатационной безопасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA)
- Ранжирование и фильтрация рисков.

- Соответствующие статистические методы.

## **6 Внедрение управления риском для качества в промышленность и регуляторную деятельность**

Управление риском для качества является процессом, способствующим принятию научно обоснованных и практичных решений при его интеграции в системы качества (см. дополнение II к данному приложению). Как отмечено во вступлении, надлежащее применение управления риском для качества не устраняет обязанностей промышленников придерживаться регуляторных требований. Однако эффективное управление риском для качества может способствовать принятию лучших и более обоснованных решений, что предоставит представителям регуляторных органов большую гарантию относительно способности компании вести дела с потенциальными рисками, а также может повлиять на масштаб и уровень непосредственного контроля со стороны регуляторного органа. Кроме того, управление риском для качества может способствовать лучшему использованию ресурсов всеми сторонами.

Обучение как работников промышленности, так и персонала регуляторных органов касательно процессов управления риском для качества обеспечивает лучшее понимание процессов принятия решений и создает доверие в отношении результатов управления риском для качества.

Управление риском для качества следует интегрировать в существующую деятельность и должным образом документировать. В дополнении II к данному приложению представлены примеры ситуаций, когда применение процесса управления риском для качества может обеспечить информацией, которая может быть использована при разных фармацевтических работах. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации и не могут рассматриваться как окончательный и исчерпывающий перечень. Эти примеры не предназначены для установления любых новых обязанностей в дополнение к требованиям, установленным действующим законодательством.

Примеры промышленной и регуляторной деятельности (см. дополнение II к данному приложению):

- Управление качеством.

Примеры промышленной деятельности и работ (см. дополнение II к данному приложению):

- Разработка.
- Технические средства, оборудование и системы снабжения.
- Управление материалами.
- Производство.
- Лабораторный контроль и испытание стабильности.
- Упаковка и маркировка.

Примеры регуляторной деятельности (см. дополнение II к данному приложению):

- Инспекция и оценка деятельности.

Поскольку регуляторные решения принимаются на региональной основе, общее понимание и применение принципов управления риском для качества может способствовать взаимному доверию и принятию более последовательных решений представителями разных регуляторных органов на основании одинаковой информации. Такое сотрудничество может быть важным при разработке политики и руководящих документов, которые вводят практики управления риском для качества и способствуют их внедрению.

## **Дополнение I: Методы и инструменты управления риском**

Цель этого дополнения – предоставить общий обзор и ссылки на некоторые основные инструменты, которые могут быть использованы при управлении риском для качества в промышленности и регуляторной деятельности. Эти ссылки приведены с целью расширения знаний и предоставления более детальной информации относительно конкретного инструмента. Этот перечень не является исчерпывающим. Важно отметить, что ни один инструмент или набор инструментов не может быть применим ко всем случаям, когда используют управление риском для качества.

### **I.1 Основные вспомогательные методы управления риском**

Некоторыми из простых средств, которые широко применяются для структуризации управления риском путем упорядочения данных и для содействия принятию решений, являются:

- Блок-схемы.
- Контрольные карты.
- Картирование процесса.
- Диаграммы причин и следствий (также называемые диаграммами Ишикавы (Ishikava diagram) или диаграммами «рыбий скелет»).

### **I.2 Анализ характера последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)**

FMEA (см. ИЕС 60812) предназначен для оценивания характера потенциальных отказов для процесса, а также их возможных последствий на результат процесса и/или характеристики продукции. Если установлены виды отказов, следует применять снижение риска с целью устранения, ограничения, уменьшения или контроля потенциальных отказов. FMEA зависит от понимания продукции и процесса. FMEA систематично разделяет анализ сложных процессов на стадии, которыми можно управлять. Это мощный инструмент для суммарного рассмотрения характера важных отказов, факторов, способствующих таким отказам, и возможных последствий таких отказов.

#### **Возможные сферы применения**

FMEA можно применять для определения степени важности рисков и для проверки эффективности мероприятий по контролю рисков.

FMEA можно применять к оборудованию и техническим средствам, а также для анализа производственной операции и ее результата относительно продукции или процесса. FMEA определяет элементы/операции системы, делающие ее уязвимой. Результаты FMEA могут быть использованы как основа для планирования либо последующего анализа, либо для рекомендаций относительно использования ресурсов.

### **I.3 Анализ характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA)**

FMEA может быть расширен, чтобы включить исследование степени тяжести последствий, относительной вероятности инцидентов, а также их способности к выявлению; таким образом, FMEA становится анализом характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA, см. IEC 60812). Для проведения такого анализа должны быть установлены спецификации на продукцию и процесс. С помощью FMECA могут быть установлены точки, где необходимы дополнительные предупреждающие меры, чтобы свести риски к минимуму.

#### **Возможные сферы применения**

Применять FMECA в фармацевтической промышленности следует преимущественно для отказов и рисков, связанных с производственными процессами; хотя применение FMECA этим не ограничивается. Результатом FMECA является относительная «шкала» риска для каждого вида отказа, с помощью которой проводят ранжирование режимов на основании относительного риска.

### **I.4 Анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis – FTA)**

Анализ дерева ошибок (FTA, см. IEC 61025) – это подход, допускающий несоответствие функциональных характеристик продукции или процесса. С помощью этого инструмента оценивают одноразовые ошибки системы (или части системы), но могут быть объединены множественные факторы отказа путем установления причинных цепочек. Результаты представляют в виде иллюстрации в форме дерева видов отказов. На каждом уровне дерева комбинации видов отказов могут быть описаны с помощью логических операторов («И», «Или» и тому подобное). FTA зависит от понимания экспертами процесса в плане установления причинных факторов.

#### **Возможные сферы применения**

FTA можно применять для установления пути к основной причине отказа. FTA может быть применим для расследования рекламаций или отклонений, чтобы достичь полного понимания их основных причин, и чтобы гарантировать, что запланированные усовершенствования позволят полностью решить проблему и не приведут к возникновению других проблем (то есть, решение одной проблемы уже является причиной другой проблемы). Анализ дерева ошибок является эффективным инструментом для оценки того, как множественные факторы влияют на данную проблему. Результатом FTA яв-

ляется визуальное выражение видов отказов. FTA полезен как для общего оценивания риска, так и для программ мониторинга разработки.

### **I.5 Анализ эксплуатационной безопасности и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points – НАССР)**

НАССР является системным, превентивным и предохранительным инструментом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукции (см. Серию технических отчетов ВОЗ – № 908. – 2003, приложение 7 – WHO Technical Report Series № 908, 2003, Annex 7). Это структурированный подход с применением технических и научных принципов для анализа, оценки, предупреждения и контроля риска или неблагоприятных последствий опасности, которые являются результатом планирования, разработки, производства и применения препаратов.

НАССР состоит из семи следующих этапов:

- 1) проведение анализа безопасности и определения предупреждающих мер для каждой стадии процесса;
- 2) определение критических контрольных точек;
- 3) установление критических пределов;
- 4) введение системы проверки критических контрольных точек;
- 5) определение корректирующих мероприятий, которые должны быть приняты, если при мониторинге установлено, что критические контрольные точки являются неконтролируемыми;
- 6) введение системы подтверждения, что система НАССР работает эффективно;
- 7) введение системы хранения протоколов.

#### **Возможные сферы применения**

НАССР можно применять, чтобы определить риски, связанные с физической, химической и биологической опасностью (в том числе микробной контаминацией), и управлять ими. НАССР наиболее полезен, если понимание продукции и процесса является достаточно полным для обеспечения идентификации критических контрольных точек. Результатом НАССР является информация относительно управления риском, облегчающая мониторинг критических точек не только в ходе производственного процесса, но и на других этапах жизненного цикла.

### **I.6 Анализ эксплуатационной безопасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP)**

HAZOP (см. IEC 61882) основан на теории, допускающей, что случаи риска являются следствием отклонения от запланированных или рабочих параметров. Это системная техника «мозгового штурма» для идентификации опасности с использованием так называемых «направляющих слов». «Направляющие слова» (например, «нет», «больше», «иной чем», «часть ...» и т.д.) применяют к соответствующим параметрам (например, контаминация, температура), чтобы помочь установить возможные отклонения от обычных или запланированных параметров. Часто используют группу людей со зна-

ниями и опытом, охватывающими разработку процесса или препарата и его применение.

#### **Возможные сферы применения**

HAZOP может применяться относительно производственных процессов, в том числе при производстве посторонними производителями, а также относительно поставщиков, оборудования и технических средств для производства действующих веществ и лекарственных средств. Также HAZOP преимущественно применяется в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процесса. Как и в случае HACCP, результатом анализа HAZOP является перечень критических операций для управления риском. Это облегчает регулярный мониторинг критических точек в ходе производственного процесса.

### **I.7 Предварительный анализ эксплуатационной безопасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA)**

PHA является инструментом анализа, основанного на использовании предыдущего опыта или знаний относительно опасности или отказа, с целью определения других факторов опасности, опасных ситуаций и случаев, которые могут быть причиной вреда, а также с целью оценки их вероятности относительно данной деятельности, данных технических средств, продукции или системы. Инструмент заключается в: 1) идентификации возможностей того, что произойдет случай, связанный с риском; 2) качественной оценке масштаба возможного повреждения или вреда для здоровья, которые являются следствием; 3) относительном ранжировании опасности с использованием комбинации тяжести и вероятности случая; а также 4) определении возможных корректирующих действий.

#### **Возможные сферы применения**

PHA может быть полезным при анализе существующих систем или при определении опасности, если обстоятельства не позволяют применять более масштабный способ. PHA может быть применен к планированию продукции, процесса и технических средств, а также для оценки видов опасности для общего вида продукции, потом для классов продукции и, в конечном итоге, для отдельного препарата. PHA наиболее часто применяется на ранних этапах разработки проекта, когда мало информации относительно деталей плана или рабочих методик; таким образом, PHA часто является предварительным инструментом для последующих исследований. Как правило, опасность, установленную при применении PHA, в последующем оценивают с помощью других инструментов управления риском, указанных в данном разделе.

### **I.8 Ранжирование и фильтрация рисков**

Ранжирование и фильтрация рисков является инструментом для сравнения и ранжирования рисков. Ранжирование рисков сложных систем, как правило, требует оценки многочисленных разнообразных количественных и качественных факторов для каждого риска. Инструмент заключается в разделении основной связанной с риском проблемы на много компонентов, что

необходимо для фиксации факторов, связанных с риском. Эти факторы объединяют в одну относительную шкалу рисков, которую можно применять для ранжирования рисков. «Фильтры», которые представляют собой значимые факторы или границы уровней риска, могут быть использованы для градации или ранжирования риска относительно заданий управления или политики.

### **Возможные сферы применения**

Ранжирование и фильтрацию рисков можно применять при определении приоритетов для инспекции/аудита производственных участков со стороны регуляторных органов или самих промышленников. Методы ранжирования рисков являются полезными, в частности, в ситуациях, когда риски и последствия, которыми необходимо управлять, являются разнообразными и представляют трудности для сравнения при применении только одного инструмента. Ранжирование рисков целесообразно, если для управления необходимо в рамках одной и той же организационной схемы оценить как количественно оцениваемые, так и качественно оцениваемые риски.

## **I.9 Соответствующие статистические методы**

Статистические методы могут способствовать управлению риском для качества и облегчать его. Они обеспечивают возможность эффективной оценки данных, помогают при определении важности набора(ов) данных, а также способствуют принятию более правильных решений. Перечень некоторых основных статистических методов, широко применяемых в фармацевтической промышленности, включает:

(i) контрольные карты, например:

- карты приемного контроля (см. ISO 7966);
- контрольные карты для арифметического среднего с предупредительными пределами (см. ISO 7873);
- контрольные карты кумулятивных сумм (см. ISO 7871);
- контрольные карты Шухарта (см. ISO 8258);
- взвешенное подвижное среднее значение;

(ii) планирование экспериментов (Design of Experiments – DOE);

(iii) гистограммы;

(iv) карты Парето;

(v) анализ возможностей процесса.

## **Дополнение II: Потенциальное применение управления риском для качества**

Это дополнение предназначено для определения возможного применения принципов и инструментов управления риском для качества промышленниками и представителями регуляторной деятельности. Однако выбор конкретных инструментов управления риском полностью зависит от специфических фактов и обстоятельств.



Приведенные примеры представлены для иллюстрации; они являются только рекомендациями по возможному применению управления риском для качества. Данное дополнение не предназначено для установления любых новых обязанностей в дополнение к действующим регуляторным требованиям.

## **II.1 Управление риском для качества, как часть интегрированного управления качеством**

### ***Документация***

Для обзора действующих версий и соблюдения регуляторных требований.

Для определения необходимости и/или разработки содержания стандартных рабочих методик (SOPs), установок и тому подобное.

### ***Обучение и образование***

Для определения соответствия предшествующего обучения и/или последующих учебных сессий на основании образования, опыта и трудовых навыков персонала, а также для периодической оценки проведенного обучения (например, его эффективности).

Для определения знаний, опыта, квалификационных характеристик и физических возможностей, которые позволяют персоналу выполнять работу правильно и не оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

### ***Дефекты качества***

С целью обеспечения основы для определения и оценки возможного влияния на качество ожидаемого дефекта качества, рекламации, тенденции, отклонения, расследования, результатов, которые не соответствуют спецификации и т.д., а также информирования о них.

Для содействия информированию о риске и определении соответствующего мероприятия по значительным дефектам качества в сотрудничестве с регуляторным уполномоченным органом (например, отзыв).

### ***Аудит/инспекция***

Для установления частоты и области аудитов, как внутренних, так и внешних, с учетом таких факторов:

- наличие требований действующего законодательства;
- общий статус соответствия и история компании или технических средств;
- надежность деятельности компании в плане управления риском для качества;
- сложность участка;
- сложность производственного процесса;
- сложность продукции и ее терапевтическое значение;
- количество и значимость дефектов качества (например, отзывов);
- результаты предыдущих аудитов/инспекций;
- значительные изменения зданий, оборудования, процессов, ключевого персонала;

- опыт производства препарата (например, частота производства, объем и количество серий);
- результаты испытаний в официальных контрольных лабораториях.

### ***Периодический обзор***

Для выбора, оценки и интерпретации данных, которые свидетельствуют о тенденции в рамках обзора качества препарата.

Для интерпретации данных мониторинга (например, для систематической оценки надлежащего проведения ревалидации или изменений при отборе проб).

### ***Управление изменениями / контроль изменений***

Для управления изменениями на основании знаний и информации, полученной во время фармацевтической разработки и производства.

Для оценки влияния изменений на соответствие готовой продукции.

Для оценки влияния на качество продукции изменений, внесенных в технические средства, оборудование, материалы, производственный процесс, или технических переносов.

Для определения соответствующих мероприятий, которые предшествуют внесению изменения, например, дополнительные испытания, (ре)квалификация, (ре)валидация или информирование регуляторных органов.

### ***Постоянное усовершенствование***

Для содействия постоянному усовершенствованию процессов на протяжении жизненного цикла препарата.

## **II.2 Управление риском для качества, как часть регуляторной деятельности**

### ***Инспекция и систематическая оценка деятельности***

Для содействия размещению ресурсов, в том числе, например, планирования инспекций и их частоты, инспекции и оценки степени (см. «Аудит» в п. II.1).

Для оценки значимости, например, дефектов качества, возможных отзывов и данных, полученных при инспекции.

Для определения необходимости и вида регуляторных мероприятий по результатам инспекции.

Для оценки информации, предоставленной промышленниками, в том числе информации относительно фармацевтической разработки.

Для оценки влияния предлагаемых вариаций или изменений.

Для определения рисков, которые следует обсуждать с инспекторами и экспертами для содействия лучшему пониманию того, как риск можно контролировать, или как он контролируется (например, выпуск по параметрам, процессно-аналитическая технология (*Process Analytical Technology – PAT*)).

### **II.3 Управление риском для качества, как часть разработки**

Для планирования качества препарата и производственного процесса, чтобы постоянно получать препарат с функциональными характеристиками, соответствующими его назначению (см. документ ICH Q8).

Для расширения знаний относительно функциональных характеристик препарата в зависимости от изменения характеристик материалов в широком диапазоне (например, распределение частиц по размеру, содержание влаги, характеристики течения), эксплуатационных характеристик и параметров процесса.

Для оценки критических характеристик исходного сырья, растворителей, исходного сырья для активных фармацевтических ингредиентов, активных фармацевтических ингредиентов, вспомогательных веществ или упаковочных материалов.

Для установления соответствующих спецификаций, определения критических параметров процесса и организации производственного контроля (например, на основании информации, полученной на этапе фармацевтической разработки при исследованиях клинического значения показателей качества и возможности контролировать их в ходе процесса).

Для снижения вариабельности показателей качества:

- снижение дефектов препарата и материалов;
- снижение дефектов производства.

Для оценки необходимости дополнительных исследований (например, биоэквивалентность, стабильность) при масштабировании и переносе технологии.

Для использования концепции «пространства проектных параметров» (см. документ ICH Q8).

### **II.4 Управления риском для качества относительно технических средств, оборудования и систем снабжения**

#### *Дизайн технических средств / оборудование*

Для определения соответствующих зон, при проектировании зданий и технических средств, например:

- направление потока материалов и персонала;
- сведение к минимуму контаминации;
- мероприятия по контролю паразитов;
- предупреждение путаницы;
- открытое оборудование сравнительно с закрытым;
- чистые помещения сравнительно с изолирующей технологией;
- специально предназначенные технические средства / оборудование или отдельные технические средства / оборудование.

Для определения соответствующих материалов оборудования, контактирующего с препаратом, а также контейнеров (например, выбор марки нержавеющей стали, сальников, смазочных веществ).

Для определения соответствующих систем снабжения (например, пар, газы, источник питания, сжатый воздух, система нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), вода).

Для определения соответствующего профилактического обслуживания взаимодействующего оборудования (например, перечень необходимых запасных частей).

#### ***Аспекты гигиены в помещениях***

Для защиты препарата от опасности со стороны окружающей среды, в том числе химических, микробиологических и физических факторов опасности (например, определение надлежащей одежды и организация гардеробной, аспекты гигиены).

Для защиты окружающей среды (например, персонал, возможность перекрестной контаминации) от опасности, связанной с производимым препаратом.

#### ***Квалификация технических средств / оборудования / систем снабжения***

Для определения области и масштаба квалификации технических средств, зданий и технологического оборудования, а также лабораторных приборов (в том числе надлежащих методов калибровки).

#### ***Очистка оборудования и контроль окружающей среды***

Для распределения усилий и принятия решений, учитывая назначение (например, многоцелевое или специально предназначенное оборудование, серийное производство или непрерывный технологический процесс).

Для определения приемлемых пределов для валидации очистки.

#### ***Калибровка / профилактическое обслуживание***

Для установления соответствующих графиков калибровки и профилактического обслуживания.

#### ***Компьютерные системы и оборудование, контролируемое с помощью компьютеров***

Для выбора конфигурации компьютеров и программного обеспечения (например, модульная, структурированная, устойчивая к сбоям система).

Для определения масштаба валидации:

- идентификация критических функциональных параметров;
- выбор требований и дизайна;
- обзор кодов;
- масштаб испытаний и методы испытаний;
- правильность электронных протоколов и подписей.

## **II.5 Управление риском для качества, как часть управления материалами**

### ***Систематическая оценка и оценивание поставщиков и производителей по контракту***

Для обеспечения всесторонней оценки поставщиков и производителей по контракту (например, проведение аудита, соглашения с поставщиками относительно качества).

***Исходное сырье***

Для оценки отличий и возможных рисков для качества, связанных с вариабельностью исходного сырья (например, срок хранения, схема синтеза).

***Использование материалов***

Для определения того, являются ли приемлемыми для использования материалы, находящиеся в карантине (например, для последующей внутренней обработки).

Для определения надлежащего осуществления повторной обработки, переработки, использования возвращенной продукции.

***Условия хранения, логистики и дистрибуции***

Для оценки адекватности соглашений по обеспечению соответствующих условий хранения и транспортирования (например, температура, влажность, дизайн контейнера).

Для определения влияния на качество препарата несоответствий условий хранения и транспортирования (например, холодовая цепочка) с учетом требований других действующих документов<sup>N</sup>, а также соответствующих руководств ИСН.

Для функционирования инфраструктуры (например, возможность обеспечивать надлежащие условия отгрузки, временного хранения, обращение с опасными материалами и субстанциями, которые подлежат контролю, таможенная очистка).

Для предоставления информации по обеспечению пригодности фармацевтической продукции (например, ранжирование рисков для цепи снабжения).

**II.6 Управление риском для качества, как часть производства*****Валидация***

Для определения области и масштаба деятельности по подтверждению, квалификации и валидации (например, аналитические методы, процессы, оборудование и методы очистки).

Для определения масштаба последующих действий (например, отбор проб, мониторинг и ревалидация).

**Для разграничения критических и некритических стадий процесса с целью облегчения планирования валидационных исследований**

***Отбор проб / испытание в ходе производства***

Для оценки частоты и масштаба испытаний в процессе производства (например, для обоснования уменьшения испытаний при условиях доказанного контроля).

Для оценки и обоснования использования процессно-аналитической технологии (*Process Analytical Technologies* – ПАТ) вместе с выпуском по параметрам и выпуском в реальном времени.

***Планирование производства***

Для установления соответствующего плана производства (например, отдельное производство, производство кампаниями или порядок параллельных технологических процессов).

## **II.7 Управление риском для качества, как часть лабораторного контроля и испытаний стабильности**

### ***Результаты несоответствия спецификациям***

Для установления возможных основных причин и корректирующих мероприятий в ходе расследования результатов, не соответствующих спецификациям.

### ***Период до проведения повторных испытаний / дата окончания срока годности***

Для оценки правильности хранения и испытаний промежуточной продукции, вспомогательных веществ и исходного сырья.

## **II.8 Управление риском для качества, как часть упаковки и маркировки**

### ***Дизайн упаковок***

Для дизайна вторичной упаковки, предназначенной для защиты первичной упаковки препарата (например, чтобы обеспечить подлинность препарата, разборчивую надпись на этикетке).

### ***Выбор системы контейнер / укупорочный элемент***

Для определения критических характеристик системы контейнер / укупорочный элемент.

### ***Контроль этикеток***

Для планирования процедур контроля этикеток, учитывая возможность перепутывания этикеток разных препаратов, в том числе разных версий одной и той же этикетки.

## Приложение (справочное)

### ПЕРЕЧЕНЬ РЕДАКЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ДОПОЛНЕНИЙ<sup>1</sup>

В данное руководство были внесены отдельные изменения, обусловленные правовыми требованиями, принятыми гармонизированными нормативными документами и конкретными потребностями фармацевтической промышленности РФ. Редакционные изменения и дополнительная информация были включены непосредственно в пункты, к которым они относятся, обозначены другим шрифтом и буквой<sup>N</sup>.

В целом в руководство внесены следующие редакционные изменения и дополнительная информация:

– дополнительно введены такие структурные элементы руководства, как «Предисловие», «Введение», «Область применения», «Нормативные ссылки», «Термины и определения понятий», «Обозначения и сокращения», а также справочные приложения «Перечень редакционных изменений и дополнений» и «Библиография»; эти структурные элементы не обозначены номерами, чтобы сохранить в данном руководстве нумерацию структурных элементов и правил Руководства по GMP ЕС;

– все термины и определения понятий (кроме терминов, приведенных в приложении 16) даны по алфавиту в разделе «Термины и определения понятий»; сначала по алфавиту приведены термины, содержащиеся в глоссариях к части I и некоторым приложениям к Руководству по GMP ЕС, а также некоторые термины из других документов; при этом при необходимости в примечаниях к отдельным терминам указано приложение, к которому относится этот термин; затем отдельно по алфавиту приведены термины, содержащиеся в глоссарии к части 2 Руководства по GMP ЕС;

– в данном руководстве по всему тексту (кроме предисловия к документу «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» и приложения 16) заменили некоторые слова и выражения, например, «страны-участницы», «ЕС/ЕЕА» («Европейское Сообщество / Европейская экономическая зона») или «ЕС» («Европейский Союз» или «Европейское Сообщество») заменили на «РФ»; «торговая лицензия» – на «регистрационное досье» или «регистрационное удостоверение» в зависимости от контекста и т.п.;

– в данном руководстве наряду со ссылками на европейские документы, документы ICH и стандарты EN/ISO даны ссылки на гармонизированные с ними нормативные документы, принятые в РФ;

– поскольку слово «контейнер» в Руководстве по GMP ЕС в зависимости от контекста имеет разные значения (первичная упаковка, тара, емкость, кон-

---

<sup>1</sup> См. также раздел «Введение».

тактирующая с медицинским газом, и т.п.), то при необходимости после слова «контейнер» в скобках давали соответствующее объяснение или слово «контейнер» заменяли на другой соответствующий термин. Например, в п. 5.32 части 1 указано: «... материалы точно взвешивают или отмеряют в чистые и должным образом маркированные контейнеры (тару)»; в п. 9.20-9.22, п. 9.31, п. 11.52 части 2: «контейнеры (упаковки)»;

- при ссылке на какой-либо пункт и/или раздел данного руководства указывали номер правила и дополнительно номер части или приложения. Например, в п. 4.22 Руководства по GMP ЕС указано: («see Chapter 6, item 13»); в данном руководстве указывали: («см. п. 6.13 части 1»).

Полный перечень редакционных изменений и дополнений с обоснованием, при необходимости, приведен ниже.

### **Раздел «Термины и определения понятий»:**

- при определении термина «качество» в сноске дополнительно дано определение этого термина из документа ICH Q6A;

- при определении термина «производитель» вместо ссылки на статью 40 Директивы 2001/83/ЕС приведено соответствующее положение этой статьи;

- дополнительно указано, что термин «активный фармацевтический ингредиент» является синонимом термина «действующее вещество» («*active substance*»);

- в определении термина «радиоактивное лекарственное средство; радиофармацевтический препарат» («*radiopharmaceutical*») удалена ссылка на статью 1(6) Директивы 2001/83/ЕС;

- в определении термина «лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы» («*medicinal product derived from human blood or plasma*») вместо ссылки на Директиву 89/381/ЕС приведено определение из статьи 1(10) Директивы 2001/83/ЕС;

- дополнительно приведены: определение термина «материалы» («*materials*»), применяемого в части 1 и приложениях к данному руководству; термины «лекарственные средства растительного происхождения» («*herbal medicinal product*»), «растительные субстанции; растительное сырье» («*herbal substances*») и «растительные препараты» («*herbal preparations*») и их определения, приведенные в руководствах СРМР, ЕМЕА и НМРС; термин «маркеры» («*markers*») и его определение, данное в документе ВОЗ и руководствах ЕМЕА и СРМР; термины «предел, требующий принятия мер» («*action limit*»), «предупредительный предел» («*alert limit*»), «фасовка питательных сред» («*media fill*»), «степень гарантирования стерильности; степень надежности стерилизации» («*sterility assurance level – SAL*») и их определения, данные в документе PIC/S; термины «пространство проектных параметров» («*design space*») и «процессно-аналитическая технология» («*process analytical technology – PAT*»), приведенные в руководстве ICH Q8 и используемые в приложении 20;



- в связи с пересмотром приложения 7 и введением новых терминов исключен термин «растительное сырье / растительное лекарство» («*crude plant / vegetable drug*»), который был приведен в глоссарии к Руководству по GMP ЕС;

- для термина «методики» («*procedures*») дополнительно приведен термин-синоним «стандартные рабочие методики (СРМ или SOP)» («*standard operational procedures – SOP*»); этот термин широко применяется на предприятиях-производителях лекарственных средств в РФ; кроме того, этот термин применяется в приложениях 13, 14 и 20 к Руководству по GMP ЕС;

- при определении термина «стерильность» (*sterility*) дополнительно приведена национальная часть: «Стерильность – это отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в Европейской Фармакопее или в другой соответствующей фармакопее, либо в общих статьях и монографиях Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>»; здесь и далее под словами «другая соответствующая фармакопея» имеется в виду фармакопея государства ЕС или фармакопея другой страны, гармонизированная с Европейской Фармакопеей, или Фармакопея США;

- при определении термина «производитель/импортер исследуемого лекарственного средства» (*manufacturer/ importer investigational medicinal product*) ссылка на статью 13.1 Директивы 2001/20/ЕС заменена ссылкой на действующее законодательство, а перевод на русский язык определения, данного в приложении 13 к Руководству по GMP ЕС, дополнительно приведен в сноске;

- определение термина «вторичная упаковка» (*outer packaging*), приведенное в Приложении 13 к Руководству по GMP ЕС «упаковка, в которую помещен первичный контейнер» уточнено следующим образом: «упаковка, в которую помещен препарат в первичной упаковке».

### **Часть 1:**

- поскольку часть 1 Руководства по GMP ЕС не имеет названия, части 1 данного руководства дано название: «Основные требования к надлежащей производственной практике лекарственных средств»;

- в разделе 1 термин «торговая лицензия» заменен на слова «регистрационное досье» или «регистрационное свидетельство» в соответствии с контекстом;

- в п. 1.3(v) дополнительно указано, что вспомогательные вещества<sup>N</sup>, которые входят в состав готовой продукции, должны отвечать регистрационному досье по своему качественному и количественному составу;

- в п. 1.4(xi) объяснено сокращение HVAC – дополнительно указано: «(нагревания, вентиляции и кондиционирования воздуха)»;

- в п. 2.3 удалена ссылка на статью 51 Директивы 2001/83/ЕС относительно служебных обязанностей Уполномоченного лица, а приведена ссылка на п. 2.4, где эти обязанности изложены;

- в п. 2.4 удалена ссылка на статью 51 Директивы 2001/83/ЕС, а в сноске указано: «В ЕС обязанности Уполномоченного лица приведены в статье 51 Директивы 2001/83/ЕС»;

- в п. 2.4(a) «Европейский Союз» заменили на «РФ»; вместо: «в соответствии с директивами и торговой лицензией» указано: «в соответствии с действующим законодательством и требованиями регистрационного досье», а также удалена ссылка (2) на положения нормативно-правовых актов ЕС, которые не могут быть применимы в РФ;

- в п. 2.4(b) вместо слов «указанных в параграфе 1(b) статьи 51» приведен текст этого параграфа, в котором текст «в соответствии с торговой лицензией» заменили на «в соответствии с требованиями регистрационного досье»;

- в п. 2.4(c) вместо ссылки на статью 51 приведен соответствующий текст из статьи 51(3) Директивы 2001/83/ЕС;

- в п. 2.4 вместо ссылки на статью 49 Директивы 2001/83/ЕС относительно квалификационных требований к Уполномоченному лицу приведена ссылка на действующее законодательство РФ;

- в п. 3.43 дополнительно растолковано понятие «другой воды»; указано: (воды очищенной, воды для инъекций)<sup>N</sup>;

- в п. 4.1 наряду с термином «методика» приведен его синоним – термин «стандартная рабочая методика»;

- в п. 4.14(b) и п. 4.16(b) растолковано понятие «сила действия препарата» – дополнительно в скобках указано – (активности, концентрации или массы лекарственного вещества);

- в п. 4.24 вместо ссылки на статью 51 Директивы 2001/83/ЕС относительно требований к выдаче Уполномоченным(ими) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции для продажи указано: «в соответствии с требованиями, изложенными в п. 2.4 части 1 данного руководства»; удалена сноска на статью 55 Директивы 2001/82/ЕС, касающаяся препаратов для применения в ветеринарии;

- в п. 6.8 вместо текста: «... и, по крайней мере, пять лет после сертификации в соответствии со статьей 51 Директивы 2001/83/ЕС» указано: „... и, по крайней мере, пять лет после сертификации Уполномоченным лицом в установленном порядке, указанном в п. 2.4(c) части 1»;

- в п. 6.15 вместо текста: «...Все операции по проведению испытаний, описанных в торговой лицензии...» указано: «...Все операции по проведению испытаний, описанных в соответствующей документации регистрационного досье...»;

- в п. 6.27 к тексту: «... стандартизированные ИСН условия для длительного испытания стабильности» дополнительно сделана сноска в конце страницы, где указано, что следует пользоваться соответствующим руководством ИСН до введения в РФ гармонизированного с ним нормативного документа;

- в подразделе «Принцип» раздела 7 в примечании слова «страна-участница» заменили на «РФ»; текст «в отношении выдачи торговой лицензии» заменили на «в отношении регистрации лекарственных средств», а ссылка на постановления Содружества или национальное законодательство заменена ссылкой на нормативно-правовые акты РФ;

- в п. 7.2 вместо текста: «...соответствовать торговой лицензии на соответствующую продукцию» указано: «соответствовать регистрационному досье на соответствующую продукцию»;

- в пунктах 7.4, 7.10 и 7.11 слова «торговая лицензия» заменили на «регистрационное досье»;

- в подразделе «Принцип» раздела 8 удалена ссылка на статью 117 Директивы 2001/83/ЕС, а вместо этого включены положения этой статьи: от п. 117(1)(а) до п. 117(1)(е) и п. 117(2);

- в подразделе «Принцип» раздела 9 дополнительно указано, что самоинспекцию следует проводить с целью предложения также необходимых предупреждающих действий;

- в п. 9.3 дополнительно указано, что отчеты, сделанные во время самоинспекций, должны содержать при необходимости предложения предупреждающих действий.

### **Часть 2:**

- в разделе «Введение» слова «Это руководство» заменили на слова «Руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов»; в других разделах и пунктах части 2 при необходимости также вместо слов «это руководство» указано «часть 2 данного руководства» или вместо «раздел ...» – «раздел ... части 2», или «п. ...» – «п. ... части 2»;

- в тексте п. 1.2 удалена ссылка на Директиву 2003/94/ЕС, эта ссылка вынесена в сноску;

- в п. 1.2 в тексте «ЕС» заменили на «РФ», а в сноске указали, что это касается также законодательства ЕС;

- в п. 1.2 текст: «Словарь специальных терминов в главе 20 части II следует применять только в контексте этой части II. Для некоторых таких же терминов уже приведено определение в части I Руководства по GMP, следовательно, их следует применять только в контексте части I» заменен на текст: «Термины, употребленные в части 2 данного руководства, и определения обозначенных ими понятий (которые приведены в п. 2 раздела «Термины и определения понятий») следует применять только в контексте части 2 данного руководства. Для некоторых таких же терминов, употребленных в части 1 данного руководства и приложениях к нему, приведены определения в п. 1 раздела «Термины и определения понятий», следовательно, их следует применять только в контексте части 1 данного руководства и приложений»;

- в п. 2.22(1), п. 6.73 и п. 7.32 наряду с термином „компания-производитель” употребили термин «предприятие-производитель<sup>N</sup>»; в п.

10.20 термин «предприятие–производитель<sup>N</sup>» употреблен наряду с термином „компания”;

- в п. 2.22(2) в тексте «Создание системы выдачи разрешения на выпуск (использование<sup>N</sup>) или отбраковку сырья, промежуточной продукции, материалов для упаковки и маркировки» дополнительно указано «использование», поскольку выпуск касается произведенной продукции, а использование касается материалов, которые закупаются компанией-производителем; то же самое относится к п. 4.14;

- в пп. 2.41, 2.50, 2.51 дополнительно наряду с корректирующими действиями указаны предупреждающие действия;

- в п. 4.31 при ссылке на руководство ВОЗ по качеству питьевой воды сделана сноска, в которой указано: «См. раздел «Нормативные ссылки», поскольку в этом разделе приведены ссылки на соответствующие документы ВОЗ;

- в п. 9.45 сделано уточнение о том, что контейнеры и пачки – это первичная и вторичная упаковка<sup>N</sup>;

- в п. 11.21 при ссылке на Руководство ICH Q6B сделана сноска: «Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа»; указанное руководство приведено в разделе «Нормативные ссылки»;

- в п. 11.56 при ссылке на документы ICH по стабильности сделана сноска: «Рекомендуется дополнительно пользоваться соответствующими руководствами ICH до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов (см. раздел «Нормативные ссылки»)»; ссылки на эти руководства приведены в разделе «Нормативные ссылки»;

- в п. 12.81 в тексте дополнительно приведена национальная часть: «Валидацию методов следует проводить с учетом характеристик, приведенных в руководствах ICH по валидации аналитических методов или в Руководстве по валидации методик анализа лекарственных средств, которое введено в РФ и рекомендовано к использованию Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития<sup>N</sup>», а в конце страницы сделана сноска: «Рекомендуется дополнительно пользоваться Руководством СРМР/ICH/381/95, объединяющим руководства ICH Q2A и Q2B, а также гармонизированным с ним Руководством по валидации методик анализа лекарственных средств (Москва, 2007) (см. раздел «Нормативные ссылки»);

- при ссылке на Руководство ICH Q5A в п. 18.16 и п. 18.50, а также на Руководство ICH Q5D в п. 18.24 в конце соответствующих страниц приведены сноски: «Рекомендуется дополнительно пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа».

**Приложения:**

- в приложениях дополнительно были пронумерованы таблицы (с указанием номера приложения и номера таблицы в данном приложении), а примечания к таблицам даны в составе таблиц в соответствии с принятой практикой стандартизации;

- при ссылках в тексте приложений на конкретные правила рядом с номером пункта указывали дополнительно номер приложения, например «см. пункты 28-30 приложения 1».

**Приложение 1:**

- в примечании к разделу «Принцип» дополнительно наряду со стандартами EN/ISO указаны стандарты ГОСТ Р ИСО и ГОСТ ИСО, которые идентичны соответствующим стандартам ISO. В конце страницы сделана сноска: «См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография», в которых содержатся ссылки на некоторые из указанных стандартов»;

- в пунктах 4 и 5 дополнительно к стандарту EN ISO 14644-1 указан стандарт ГОСТ Р ИСО 14644-1, который введен в РФ и гармонизирован со стандартом ISO 14644-1;

- в п. 7 дополнительно к стандарту EN ISO 14644-2 указан стандарт ГОСТ Р ИСО 14644-2, который введен в РФ и гармонизирован со стандартом ISO 14644-2;

- в п. 83 указано: «... Европейской фармакопеи, либо другой соответствующей фармакопеи, либо общих статьях и монографиях Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup> ...»

- в п. 88 наряду с Европейской фармакопеей дополнительно указано либо другой соответствующей фармакопеи, либо общих статьях и монографиях Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>;

- к заглавию раздела «Окончание процесса производства стерильной продукции» приложения 1 в конце страницы сделана сноска: «Положения об укупоривании флаконов с лиофилизированной продукцией в ЕС вводят в действие с 01 марта 2009 г. с условием их внедрения к 01 марта 2010 г.».

**Приложение 2:**

- в названии приложения «Производство биологических (в том числе иммунобиологических)<sup>N</sup> лекарственных средств» дополнительно обращено внимание на то, что значительную часть биологических лекарственных средств составляют иммунобиологические лекарственные средства. Из названия приложения удалены слова «для человека», поскольку все руководство в целом распространяется только на производство лекарственных средств для человека;

- в примечании к разделу «Область применения» наряду с СРМР дополнительно указали ИСН: «... необходимо также учитывать требования других ру-

ководств, изданных Комитетом по патентованным лекарственным средствам (СРМР) и/или ИСН<sup>Н</sup>...»; кроме того, в сноске касательно руководств по биотехнологии указано: «См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография». Рекомендуется дополнительно пользоваться этими руководствами до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов»;

- сокращение r-DNA заменили словами «рекомбинантная ДНК»;

- в п. 22 сообщение о том, что в ЕС «...общие требования относительно помещений для животных, ухода и карантина определены в Директиве 86/609/ЕЕС» перенесено в сноску, в которой указано: «Приложение 2 к данному руководству не устанавливает общие требования к помещениям для животных, уходу и карантину. В ЕС такие общие требования определены в Директиве 86/609/ЕЕС, а также в Директиве 2003/65/ЕС, которая дополняет Директиву 86/609/ЕЕС (см. раздел «Нормативные ссылки»). Рекомендуется выполнять требования, установленные в указанных директивах до принятия в РФ соответствующих нормативно-правовых актов и нормативных документов»;

- из текста п. 22 в сноску вынесена ссылка на соответствующий доклад Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации;

- в п. 28 слова «досье торговой лицензии» заменили на «регистрационное досье»;

- в п. 38 удален текст «(см. руководства СРМР)», а в конце страницы приведена сноска: «Рекомендуется пользоваться соответствующими руководствами ИСН и СРМР по биотехнологии до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов. (См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография»).

### **Приложение 3:**

- в разделе «Принцип» удалено примечание: «Такое производство должно соответствовать требованиям директив EURATOM, устанавливающих основные стандарты по защите здоровья всего населения и работников от угрозы ионизирующего излучения, а также отвечать другим соответствующим национальным требованиям», а в конце страницы сделана сноска: «Такое производство должно также соответствовать законодательным и нормативным требованиям РФ, которые устанавливают основные стандарты защиты здоровья всего населения и работников от угрозы ионизирующего излучения»;

- в п. 4 вместо слов: «...должен соответствовать требованиям, описанным в приложении относительно стерильных препаратов» указано: «...должен отвечать требованиям, описанным в приложении 1 «Производство стерильных лекарственных средств»;

- в п. 9 слова «торговая лицензия» заменили на «регистрационное досье».

### **Приложение 6:**

- в разделе 1 «Принцип» ссылка на национальное законодательство заменена ссылкой на действующее законодательство РФ;

- в п. 4.1 относительно операций, которые предшествуют наполнению, удалена ссылка на п. 7.3.5, поскольку такой пункт в данном приложении отсутствует, и дана ссылка на п. 5.3.7, касающийся подготовки баллонов перед наполнением.

#### **Приложение 7:**

- в п. «Принцип» при упоминании руководства НМРС приведена сноска: «Рекомендуется пользоваться указанным руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа»;

- в п. «Принцип» дополнительно сделано примечание о том, что это приложение в ЕС вводят в действие с 01 сентября 2009 г.;

- таблица, приведенная в приложении 7, дана под номером 7.1;

- слова «торговая лицензия/регистрация» и «досье торговой лицензии» заменены на термин «регистрационное досье»;

- в пунктах 8, 14 и 16 при упоминании Европейской фармакопеи указано: «Европейская фармакопея или другая соответствующая фармакопея, либо Государственная фармакопея РФ, гармонизированная с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>»;

- в п. 16 при упоминании руководств по качеству в сноске указано: «См. руководства СРМР/QWP/2819/00 и СРМР/QWP/2820/00 в разделе «Нормативные ссылки». Рекомендуется пользоваться указанными руководствами до принятия в РФ гармонизированных с ними нормативных документов».

#### **Приложение 9:**

- в разделе «Принцип» наряду с жидкостями, кремами и мазями указаны «другие мягкие лекарственные средства<sup>N</sup>», к которым кроме кремов и мазей относят еще, например, гели, пасты и т.п.;

- в разделе «Принцип» дополнительно приведен национальный текст: «Мягкие лекарственные средства имеют специфические реологические свойства и в большинстве случаев являются гетерогенными системами. Поэтому особое внимание следует уделять правильному ведению технологического процесса, применяемому оборудованию и температурным режимам хранения продукции, чтобы избежать неоднородности из-за неравномерного распределения компонентов, образования газовых эмульсий, дестабилизации дисперсных систем<sup>N</sup>», что дополнительно обращает внимание производителей на специфические свойства мягких лекарственных средств и связанный с этим риск для качества продукции;

- в п. 9 указано: «Если нерасфасованную продукцию немедленно не фасуют<sup>N</sup>, а готовую продукцию немедленно не пакуют, то следует установить максимальные сроки и условия их хранения и строго их соблюдать», то есть дополнительно отмечена необходимость устанавливать срок хранения нерасфасованной продукции. Это требование связано с риском, который создается для жидких и мягких лекарственных средств в нерасфасованном состоянии при

ненадлежащих условиях хранения; кроме того, это правило соответствует требованиям приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС.

**Приложение 12:**

- в примечании и п. 9 вместо текста: «Владелец торговой лицензии или заявитель на препарат, обработка которого включает излучение, также должен пользоваться указаниями, приведенными в руководстве Committee Proprietary Medicinal Products ...» указано: «Если при производстве лекарственных средств используют ионизирующее излучение, то рекомендуется пользоваться руководством СРМР «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products». В примечании и п. 9 относительно указанного руководства СРМР сделаны сноски в конце соответствующих страниц: «Рекомендуется пользоваться этим руководством до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа (см. раздел «Нормативные ссылки»)». Соответствующая ссылка на это руководство приведена в разделе «Нормативные ссылки»;

- слова «торговая лицензия» в п. 3 и п. 46 заменили на «регистрационное досье», а в п. 33 и п. 44 – на «регистрационное свидетельство».

**Приложение 13:**

- в разделе «Принцип» вместо ссылки на том IV «The rules governing medicinal products in European Union», где находится Руководство по GMP ЕС, приведена ссылка на данное руководство, поскольку оно гармонизировано с Руководством по GMP ЕС;

- в разделе «Принцип» удалена ссылка на Европейскую Комиссию в отношении публикации руководств, поскольку такие руководства могут быть опубликованы также ИСН или введены МЗ РФ либо Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (гармонизированные руководства);

- в п. 9 вместо ссылки на глоссарий указано: «(см. раздел «Термины и определения понятий»)»;

- в п. 14 вместо текста: «Протоколы производства серии следует хранить, как минимум, на протяжении срока, указанного в Директиве 91/356 с поправками относительно исследуемых лекарственных средств» приведен текст «Протоколы производства серии следует хранить не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия», то есть, указан срок, приведенный в ст. 9 Директивы 2003/94/ЕС, которая заменила Директиву 91/356/ЕЕС, а в сноске указано: «Эти требования установлены в ст. 9 Директивы 2003/94/ЕС». Директива 2003/94/ЕС вышла после введения новой редакции приложения 13 к Руководству по GMP ЕС; согласно с положением этой директивы ссылку на Директиву 91/356/ЕЕС во всех документах следует заменять ссылкой на Директиву 2003/94/ЕС;



- в п. 17 при ссылке на руководства по биотехнологии дополнительно сделана сноска: «См. раздел «Нормативные ссылки» и приложение «Библиография»»;

- в п. 26 вместо ссылки на Директиву 91/356 относительно требований к маркировке лекарственных средств для исследований приведен соответствующий текст ст. 15 Директивы 2003/94/ЕС, которая заменила Директиву 91/356, а в сноске указано: «Эти требования установлены в ст. 15 Директивы 2003/94/ЕС»;

- в п. 26(g) и таблице 13.1 наряду с листком-вкладышем указана инструкция по применению<sup>N</sup>;

- в п. 32 вместо ссылки на статью 14 Директивы 2001/20/ЕС относительно условий маркировки на оригинальном контейнере были приведены эти условия; при этом вместо ссылок на Директиву 65/65/ЕЕС и Директиву 75/319/ЕЕС приведена ссылка на действующее законодательство; кроме того, вместо слов: «... указанные в лицензии» написано: «... указанных в инструкции по применению<sup>N</sup>, утвержденной при регистрации», а в сноске указано: «Эти условия установлены в ст. 14 Директивы 2001/20/ЕС»;

- в п. 35 вместо ссылки на статью 9(2) Директивы 2001/20/ЕС приведено требование этой статьи: «Контроль качества необходимо осуществлять ... согласно с информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания», а в сноске указано: «В ЕС эти требования установлены в ст. 9(2) Директивы 2001/20/ЕС»;

- в п. 36 вместо ссылки на Директиву 91/356 относительно срока хранения образцов каждой серии лекарственного средства для исследований приведен текст: «... не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия», а в сноске указано: «Эти требования установлены в ст. 9 Директивы 2003/94/ЕС»;

- в п. 38 вместо ссылки на статью 13.3 Директивы 2001/20/ЕС приведен текст: «... надлежащее проведение контроля качества, а также соблюдение требований надлежащей производственной практики, изложенных в данном руководстве, и требований этого приложения», а в сноске указано: «В ЕС требования к выдаче разрешения на выпуск лекарственных средств для исследований Уполномоченным лицом изложены в ст. 13.3 Директивы 2001/20/ЕС»;

- в п. 39 «ЕС» заменили на «РФ», а «третья стана» – на «другая страна»;

- в п. 39 ссылки на требования статей 13.3(a) i), 13.3(b) и 13.3(c) Директивы 2001/20/ЕС заменены текстом соответствующих положений, а в сносках указано: «См. ст. ... Директивы 2001/20/ЕС»; при этом в пп. 39(a)i)ii) вместо ссылок на Директиву 91/356/ЕЕС, приведенных в ст. 13.3(a) и 13.3(b) Директивы 2001/20/ЕС, приведена ссылка на данное руководство; а ссылки на ст. 9(2) Ди-

рекетивы 2001/20/ЕС, приведенные в статьях 13.3(a), 13.3(b) и 13.3(c) Директивы 2001/20/ЕС, заменены на соответствующий текст этой директивы;

- в п. 39(a)ii) вместо ссылки на ст. 80(b) Директивы 2001/83/ЕС указано: «Препарат ... поставляется лицензированным производителем или дистрибьютором»;

- в п. 40 «ЕС» заменили на «РФ»; ссылку на ст. 9(2) Директивы 2001/20/ЕС заменили на соответствующий текст этой директивы, а в сноске указали: «См. ст. 9(2) Директивы 2001/20/ЕС»;

- в п. 44 вместо ссылки на ст. 9 Директивы 2001/20/ЕС приведен текст: «...после соблюдения требований действующего законодательства ...», а в сноске указано: «В ЕС это регулируется Директивой 2001/20/ЕС (ст. 9)»;

- в п. 41 вместо ссылки на приложение 16 к Руководству по GMP ЕС указано: «... необходимо придерживаться требований действующего законодательства ...», а в сноске отмечено: «В ЕС этот порядок указан в приложении 16 к Руководству по GMP ЕС»;

- поскольку текст приложения 13 содержит все необходимые положения относительно выдачи разрешения на выпуск серии лекарственного препарата для исследований, которые в результате замены ссылок на директивы ЕС текстом из этих директив не могут быть представлены в виде таблицы, таблица 13.2 приведена только как информационный материал относительно процедуры выдачи разрешения на выпуск серии лекарственного препарата для исследований в ЕС, а ссылка на эту таблицу из текста приложения 13 удалена; в табл. 13.2 дополнительно расшифрованы сокращения MRA (Соглашение о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – MRA)) и MA – торговая лицензия (marketing authorisation); приведено примечание (4), в котором указано, что Директива 91/356/ЕЕС заменена Директивой 2003/94/ЕС, поэтому следует читать «в Директиве 2003/94/ЕС».

#### **Приложение 14:**

- вместо термина «человеческая кровь или плазма» применен термин «донорская кровь или плазма», что связано с его применением в соответствующем действующем законодательстве РФ;

- в разделе «Принцип» исключена ссылка на директивы ЕС, в частности на Директиву 75/318/ЕЕС и Директиву 75/381/ЕЕС, поскольку они касаются положений, которые регулируются действующим законодательством РФ;

- в разделе «Принцип» часть текста, касающаяся документов ЕС и ВОЗ, вынесена в сноску, а соответствующие ссылки приведены в разделе «Нормативные ссылки»;

- в разделе «Принцип» вместо текста: «Настоящее приложение следует применять вместе с руководствами, принятыми СРМР ...» указано «Настоящее приложение следует применять вместе с соответствующими руководствами ...», поскольку такие руководства приняты также в рамках ИСН и будут приняты МЗ

РФ или Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития;

- в разделе «Принцип» при ссылке на руководство «Note for guidance on plasma-derived medicinal products» (CPMP/BWP/269/95 rev. 2) заменен номер версии на действующий на данный момент: (CPMP/BWP/269/95 rev. 3);

- в разделе «Принцип» и п. 21 наряду со ссылкой на монографии Европейской Фармакопеи приведена ссылка на монографии «... либо другой соответствующей фармакопеи, либо монографий Государственной фармакопеи РФ, гармонизированных с Европейской фармакопеей<sup>N</sup> ...»;

- в п. 9 и п. 10 ссылки на документы ЕС вынесены в сноски, а ссылки на соответствующие документы даны в разделе «Нормативные ссылки»;

- дополнительно расшифрованы сокращения в отношении возбудителей заболеваний, антигенов и заболеваний;

- в п. 15 относительно документа CPMP приведена сноска: «Рекомендуется пользоваться этим документом до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа»;

- в п. 16 и п. 18 дополнительно указаны антитела к сифилису.

#### **Приложение 16:**

- приложение является информационным; оно представляет собой перевод на русский язык текста приложения 16 к Руководству по GMP ЕС, не адаптированного к законодательной и нормативной базе РФ.

#### **Приложение 17:**

- в п. 3.5 кроме ссылки на Европейскую Фармакопею приведена ссылка на «другую соответствующую фармакопею, или общие статьи и монографии Государственной фармакопеи РФ, гармонизированные с Европейской фармакопеей<sup>N</sup>».

#### **Приложение 19:**

- в п. 1.1 к словам «Руководство по GMP» добавлено слово «данное...»;

- в п. 2.1, п. 9.2 наряду с листком-вкладышем дополнительно указана инструкция по применению<sup>N</sup>, что соответствует действующему законодательству РФ;

- в п. 3.1 исключена ссылка на параграфы 8 и 9 Приложения 4 относительно ветеринарных лекарственных препаратов, которые не относятся к иммунобиологическим, поскольку данное руководство не распространяется на препараты для ветеринарии;

- в п. 3.2 вместо слов «законом страны-участницы» указано «действующим законодательством РФ»;

- в п. 4.2 вместо текста «Если таковые имеются, то необходимо выполнять национальные требования относительно количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов» приведен текст: «Необходимо выпол-

нять действующие требования относительно количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов»;

- ссылка на руководство по декларированию условий хранения лекарственных препаратов и действующих веществ, приведенная в п. 5.1, дополнена сноской: «Рекомендуется пользоваться Руководством СРМР/QWP/609/96 до принятия в РФ гармонизированного с ним нормативного документа (см. раздел «Нормативные ссылки»)»;

- в п. 6.1 и 10.2 вместо «владелец торговой лицензии» указано «владелец регистрационного свидетельства»;

- в п. 6.1, п. 7.1, п. 7.2 и п. 10.3 вместо «ЕЕА» указано «РФ», а в п. 8.1 вместо «ЕС» – «РФ»;

- в п. 7.2 текст: «Для готовой продукции, произведенной в странах, которые не входят в ЕЕА...» заменен текстом: «Для готовой продукции, произведенной в других странах...»;

- в п. 8.2 текст «...отдельные архивные образцы должны храниться в ЕЕА» заменен текстом «...отдельные архивные образцы должны храниться в РФ в соответствии с действующим законодательством<sup>№</sup>»; слова «каждой страны-участницы» заменены на «РФ».

#### **Приложение 20:**

- в разделе «Предисловие и область применения» текст: «Последующее рассмотрение регуляторных вопросов, например, пересмотр документа «Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information» («Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену информацией») и некоторых руководств по качеству, опубликованных ЕМЕА, будет происходить на последовательной основе», который касается ЕС, вынесен в сноску, а вместо него приведен следующий текст: «Далее должны быть пересмотрены регуляторные положения и введены соответствующие гармонизированные руководства по качеству»;

- исключен раздел 7 «Определения» и раздел 8 «Ссылки»; информация из этих разделов перенесена в разделы данного руководства «Термины и определения понятий» и «Нормативные ссылки» соответственно; при этом относительно соответствующих терминов в примечаниях указано, что они относятся к приложению 20;

- дополнительно в разделе «Нормативные ссылки» кроме стандарта ISO 14971 приведена ссылка на идентичный стандарт ГОСТ Р ИСО 14971-2006, принятый в РФ;

- вместо номера рисунка 1 указан номер 20.1 с учетом номера приложения 20, в котором приведен этот рисунок;

- в п. II.5 вместо текста: «...с учетом других руководств ИСН» приведен текст: «... с учетом требований других действующих документов<sup>№</sup>, а также соответствующих руководств ИСН».

## Приложение (справочное)

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. ГОСТ Р ИСО 11134-2000 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом (ISO 11134, IDT)
2. ГОСТ Р ИСО 11138-1-2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1. Технические требования (ISO 11138-1, IDT)
3. ГОСТ Р ИСО 11138-3-2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом (ISO 11138-3, IDT)
4. ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования (ISO 13408-1, IDT)
5. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию (ISO 14644-4, IDT)
6. ГОСТ Р 51897-2002 Менеджмент риска. Термины и определения.
7. ГОСТ Р 51901.11-2005. Менеджмент риска. Исследование опасности и работоспособности. Прикладное руководство (МЭК 61882:2001)
8. ГОСТ Р ИСО 8573-1-2005 Сжатый воздух. Часть 1. Загрязнения и классы чистоты (ISO 8573-1, IDT)
9. ГОСТ Р ИСО 8573-2-2005 Сжатый воздух. Часть 2. Методы контроля содержания масел в виде аэрозолей (ISO 8573-2, IDT)
10. ГОСТ Р ИСО 8573-4-2005 Сжатый воздух. Часть 4. Методы контроля содержания твердых частиц (ISO 8573-4, IDT)
11. ГОСТ Р ИСО 8573-6-2005 Сжатый воздух. Часть 6. Методы контроля загрязнения газами (ISO 8573-6, IDT)
12. ГОСТ Р ИСО 8573-7-2005 Сжатый воздух. Часть 7. Метод контроля загрязнения жизнеспособными микроорганизмами (ISO 8573-7, IDT)
13. ISO 11140-1:1995/Amd 1:1998 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 1: General requirements
14. ISO 11140-2:1998 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 2: Test equipment and methods
15. ISO 11140-3:2000 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 3: Class 2 indicators for steam penetration test sheets
20. ISO 11737-1:1995 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Estimation of population of microorganisms on products
21. ISO 11737-2:1998 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process
22. ISO 11607:1997 Packaging for terminally sterilized medical devices

23. ISO 13408-1:1998 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements
24. ISO/TR 13409:1996 Sterilization of health care products – Radiation sterilization – Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent production batches
25. ISO 14160:1998 Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin – Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants
26. ISO/TR 15844:1998 Sterilization of health care products – Radiation sterilization – Selection of sterilization dose for a single production batch
27. ISO/DIS 14698-1:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: Basic principles and determination of critical points in zones at risk
28. ISO/DIS 14698-2:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 2: Methods of analysing and measuring biocontamination of textiles in zones at risk
29. ISO/DIS 14698-3:1999 Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 3: Methods of analysing and measuring biocontamination of surfaces in zones at risk
30. Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products
31. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products
32. Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products
33. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
34. Document PI 007-1 Recommendation on the validation of aseptic processes. – PIC/S, 31 July 2001.
35. Biological products – standards. 1 Series. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-ninth report. Switzerland, World Health Organization, 1989: 9-179 (WHO Technical Report Series, № 786)
36. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 109-113 (WHO Technical Report Series, № 863)
37. A WHO Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) Requirements. Part 1: Standard Operating Procedures and Master Formulae. – Geneva: WHO, 1997
38. EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8) Note for Guidance on Phar-

## maceutical Development

39. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products
40. EMEA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin
41. CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products
42. CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products
43. CPMP/QWP/158/01 Rev. 1 Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use
44. CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products
45. 3AQ11A Specifications and Control Tests on the Finished Product
46. 3AQ5a Chemistry of Active Substances
47. 3CC29A Investigation of Chiral Active Substances
48. CPMP/QWP/130/96 Rev. 1 Guideline on the Chemistry of New Active Substances
49. CPMP/ICH/2737/99-ICH Q3A (R2) Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities In New Drug Substances
50. CPMP/ICH/2738/99-ICH Q3B (R2) Note for Guidance on Impurities in New Medicinal Products
51. CPMP/ICH/283/95-ICH Q3C (R3) Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents
52. CPMP/ICH/367/96-ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
53. CPMP/BWP/3354/99 Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunoserum for Human Use
54. CPMP/BWP/41450/98 Points to consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products
55. CPMP/BWP/3088/99 Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products
56. CPMP/BWP/382/97 Position Statement on DNA and Host Cell Proteins (HCP) Impurities, Routine Testing Versus Validation Studies
57. 3AB2A CPMP/ICH/139/95 ICH Topic Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products
58. 3AB3A Production and Quality Control of Cytokine Products Derived by Biotechnological Process

59. 3AB6A Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic Cells
60. 3AB7A Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human use
61. 3AB11A Tests on Samples of Biological Origin
62. EMEA/CHMP/49348/05 Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues
63. CHMP/437/04 Similar Biological Medicinal Product
64. CPMP/ICH/5721/03 ICH Topic Q5E Step 4 Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process
65. CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1 Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance – Quality Issues
66. CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)
67. CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 Annexes to Guideline on the Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)
68. EMEA/CHMP/BWP/298388/05 Validation of Immunoassay for the Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) in Plasma Pools
69. EMEA/CPMP/BWP/476/01 Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) – Risk via the Use of Materials of Bovine Origin in or during the Manufacture of Vaccines
70. CPMP/BWP/5136/03 Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD Risk
48. EMEA/CHMP/BWP/298390/05 Validation of Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Virus Surface Antigen (Hbsag) in Plasma Pools
71. CPMP/BWP/125/04 Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections
72. CPMP/BWP/819/01 Questions and Answers on Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) and Vaccines
73. CPMP/BWP/4663/03 Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification
74. CPMP/BWP/5180/03 Assessing the Risk for Virus Transmission – New Chapter 6 of the Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products
75. CPMP/BWP/5136/03 Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD risk
76. CPMP/BWP/2879/02 Rev. 1 CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products
77. CPMP/BWP/3752/03 CPMP Position Statement on West-Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products
78. EMEA/CPMP/BWP/1818/02 CPMP Position Statement on Non-Remunerated and Remunerated Donors: Safety and Supply of Plasma-Derived Medicinal Products



79. CPMP/BWP/385/99 Position Paper on Plasma-Derived Medicinal Products: Alt Testing (Corrigendum, Sept. 1999)
80. CHMP/VEG/134716/04 Adjuvants in Vaccines for Human Use
81. CHMP/VWP/244894/2006 Explanatory Note on Immunomodulators for the Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use
82. CPMP/4717/03 Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application
83. EMEA/CPMP/4986/03 Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure
84. CPMP/4548/03/Final Rev 1 Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) certification
85. CPMP/BWP/1571/02 Rev 1 CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use
86. CPMP/BWP/3734/03 Scientific Data Requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF)
87. CPMP/BWP/2490/00 Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (Annex to Note for Guidance on Harmonisation of requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96)
88. CPMP/BWP/2289/01 Points to Consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccines
89. CPMP/1100/02 Development of Vaccinia Virus Based Vaccines Against Smallpox
90. CPMP/BWP/2517/00 Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines
91. EMEA/CPMP/BWP/476/01 Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) – risk via the Use of Materials of Bovine Origin in or during the Manufacture of Vaccines
92. CPMP/BWP/477/97 Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines
93. CPMP/BWP/214/96 Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines
94. CPMP/BWP/328/99 Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals
95. EMEA/CHMP/BWP/124446/05 Potency Labelling for Insulin Analogue Containing Products with Particular Reference to the Use of «International Units» or «Units»
96. EMEA/CHMP/VEG/193031/04 Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines
97. CPMP/BWP/2758/02 Pharmaceutical Aspects of the Product Information for Human Vaccines
98. CPMP/BWP/2879/02 Rev. 1 CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products

99. EMEA/CHMP/473191/06 Corr. Environmental Risk Assessments for Medicinal Products containing, or consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs)
100. CPMP/BWP/1793/02 Guidance on the Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Products
101. CPMP/BWP/972/98 Position Paper on Viral Safety of Oral Poliovirus Vaccine (OPV)
102. EMEA/CHMP/BWP/27/04 First Cases of BSE in USA and Canada: Risk Assessment of Ruminant Materials Originating from USA and Canada
103. EMEA/410/01 Rev. 2 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
104. EMEA/22314/02 Position Paper on Re-establishment of Working Seeds and Working Cell Banks using TSE compliant materials
105. EMEA/CPMP/BWP/337/02 Final. Public Report on Risk and Regulatory Assessment of Lactose and other Products Prepared Using Calf Rennet
106. EMEA/CPMP/BWP/498/01 Joint CPMP/CVMP Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
107. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739
108. What is Total Quality Control; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339)
109. Failure Mode and Effects Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2<sup>nd</sup> Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0873895983
110. The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209
111. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

УДК 661.12:615.012

**Ключевые слова:** активный фармацевтический ингредиент (действующее вещество), валидация, производство, документация, обеспечение качества, контроль качества, лекарственное средство, надлежащая производственная практика, технологический процесс, самоинспекция.