

## Производство (Глава 5)

### Принцип

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

### Общие требования

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

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

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

139. (5.4) Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья и упаковочных материалов, должны быть расследованы, оформлены документально, а информация о них должна быть доложена в подразделение контроля качества.

140. (5.5) Поступающие исходное сырье и упаковочные материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения разрешения на использование исходного сырья или разрешения на выпуск готовой продукции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Предотвращение перекрестной контаминации при производстве**

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

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

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

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

в) (с) сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

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

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

е) (f) использование "закрытых систем" производства;

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

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

### **Валидация**

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

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

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

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

### **Исходное сырье**

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

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

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

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

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

- наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;
- номер серии производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;
- где применимо, статус содержимого (например, "в карантине", "на испытании", "разрешено", "забраковано");
- срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.
- Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке не обязательно.

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

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

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

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

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

### **Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция**

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

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

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

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

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

## Упаковочные материалы

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

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

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

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

## Операции по упаковке

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- а) (a) общий внешний вид упаковок;
- б) (b) комплектность упаковок;
- в) (c) использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;
- г) (d) правильность нанесения любой маркировки;
- д) (e) правильность работы контрольных устройств на линии.

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

191. (5.55) Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она может быть возвращена в производство только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия должны быть оформлены в виде протокола, который необходимо хранить в установленном порядке.

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

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

### **Готовая продукция**

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

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

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

### **Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция**

197. (5.61) Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат

возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть оформлены документально и санкционированы лицами, имеющими соответствующие полномочия.

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

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

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

201. (5.65) Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или повторном использовании может быть принято только после специального анализа, проведенного подразделением контроля качества в соответствии с утвержденной процедурой. При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.