

Технологический процесс и контроль в процессе производства (8)

Технологические операции (8.1)

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

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

- название исходного сырья и (или) его код;
- номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер;
- масса или объем исходного сырья в новом контейнере;
- при необходимости дата проведения повторной оценки или повторных испытаний.

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

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

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

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

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

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

Ограничение времени выполнения операций (8.2)

430. (8.20) Если в технологической инструкции (пункт 389 настоящих Правил) установлены ограничения по времени, их необходимо соблюдать для обеспечения качества промежуточной продукции и ФС. Производитель должен документально

оформлять отклонения от этих ограничений и проводить их оценку. Такие ограничения могут не потребоваться при проведении технологического процесса до достижения установленных значений параметров (например, достижение необходимого значения pH, гидрогенизация, сушка до предварительно установленной величины параметра), поскольку завершение реакций или стадий процесса определяется посредством отбора проб и испытаний в процессе производства.

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

Отбор проб и контроль в процессе производства (8.3)

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

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

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

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

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

437. (8.35) Производитель должен осуществлять отбор проб в процессе производства с использованием процедур, предусматривающих предотвращение контаминации отобранного материала и другой промежуточной продукции или ФС. Необходимо разработать процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора.

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

Смешивание серий промежуточной продукции или фармацевтических субстанций (8.4)

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

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

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

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

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

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

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

445. (8.46) Если смешивание может оказать отрицательное воздействие на стабильность, производитель должен проводить испытания стабильности окончательных серий, полученных в результате смешивания.

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

Контроль контаминации (8.5)

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

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

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