

VIII. Исходное сырье

51. (34) Требования к исходному сырью должны быть определены в спецификациях. Спецификации должны содержать данные о поставщике, методе производства, его месте расположения и видах животных, из которых получено это исходное сырье, а также о способах его контроля. Особенную роль играют микробиологические методы контроля.

52. (35) Результаты испытаний исходного сырья должны соответствовать спецификациям. Если проведение испытаний занимает много времени (например, свободные от специфических патогенов (SPF) яйца (эмбрионы) птиц), может возникнуть необходимость обработки исходного сырья до получения результатов аналитических испытаний. В этих случаях получение разрешения на выпуск готовой продукции зависит от положительных результатов испытания исходного сырья.

53. (36) Особое внимание необходимо уделять данным о системе обеспечения качества поставщика при оценке соответствия источников сырья и материалов и объеме испытаний, требуемых при проведении входного контроля качества.

54. (37) При наличии возможности необходимо стерилизовать исходное сырье термическим методом. Допускается использовать и другие валидированные методы, например, ионизирующее излучение.

55. (38) Ростовые свойства сред должны заранее подтверждаться соответствующим образом.

56. (39) Предпочтительно, чтобы среды стерилизовались на месте или на линии. Предпочтительным является метод термической стерилизации. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор, должны быть стерильными.

Система посевных культур и банков клеток

57. (40) Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток, тканей или размножением в эмбрионах и животных, должно быть основано на системе посевных культур или банков клеток.

58. (41) Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать требованиям регистрационного досье.

59. (42) Посевные культуры и банки клеток необходимо различать и контролировать на отсутствие контаминантов. Для новых посевных культур должны быть установлены критерии приемлемости. Посевные культуры и банки клеток должны создаваться, содержаться и использоваться таким образом, чтобы свести к минимуму риск их контаминации или любого изменения. При создании посевных культур или банков клеток не допускается одновременная работа в той же зоне или того же персонала с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами или клеточными линиями). 60. (43) Создание посевной культуры или банка клеток необходимо проводить с соблюдением установленных требований к производственной среде для защиты посевных культур и банка клеток, а также работающего с ними персонала и охраны внешней окружающей среды.

61. (44) Происхождение, форма и условия хранения посевных культур должны быть полностью описаны в соответствующей документации. Необходимо иметь доказательства стабильности и воспроизводимости посевных культур и клеток. Емкости для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы и храниться при требуемой температуре. Производитель должен контролировать условия хранения посевных культур и клеток. Необходимо вести тщательный учет каждого хранящегося контейнера.

62. (45) К работе с материалом допускаются только специально назначенные работники. Работа должна проводиться под контролем ответственного лица. Различные посевные культуры и банки клеток необходимо хранить таким образом, чтобы не допускать перепутывания или перекрестной контаминации. Рекомендуется разделять посевные культуры и банки клеток и разные части хранить отдельно во избежание их полной утраты.

Принципы работы

63. (46) В ходе технологических процессов необходимо избегать или сводить к минимуму образование капель или пены. Процессы центрифугирования или смешивания, которые могут привести к образованию капель, должны проводиться в изолированных емкостях или в чистых и (или) изолированных зонах во избежание переноса живых организмов.

64. (47) Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов должны использоваться валидированные процедуры деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов процедура деконтаминации может быть валидирована в отношении только одного из них при отсутствии существенных различий в устойчивости к воздействию деконтаминации.

65. (48) Операции, включающие в себя перемещение таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, должны проводиться в предварительно стерилизованных закрытых системах. Если это невозможно, операции по перемещению материалов должны проводиться в ламинарном потоке воздуха.

66. (49) Добавление сред или культур в биореакторы и другие сосуды должно проводиться в тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих невозможность внесения контаминантов. При добавлении культур необходимо тщательно проверять правильность соединения сосудов.

67. (50) При необходимости (например, когда два и более ферментатора расположены в одной зоне) отверстия для отбора проб и внесения добавок и соединительные элементы должны стерилизоваться паром (после подсоединения, перед подачей продукта и перед отсоединением). В других случаях допускается химическая дезинфекция входных отверстий и защита соединений под ламинарным потоком воздуха.

68. (51) Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием валидированного метода. Особую проблему может вызывать ведение документации на серию продукции. Только абсолютный минимум документации, необходимой для соблюдения требований настоящих Правил, должен поступать в рабочую зону и покидать ее. При явной контаминации (например, каплями или аэрозолями) или при использовании экзотических микроорганизмов бумажная документация должна

дезинфицироваться в шлюзе для перемещения оборудования или передаваться с использованием фотокопии или факса.

69. (52) Жидкие или твердые отходы, такие как скорлупа после отбора материала из яиц, одноразовые бутылки для культур, нежелательные культуры или биологические агенты необходимо стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. В некоторых случаях приемлемыми считаются и другие методы, например использование герметичных контейнеров или трубопроводов.

70. (53) Производитель должен осуществлять тщательный контроль того, чтобы в производственную зону попадали только те предметы, материалы, в том числе документация, которые относятся к производимой продукции. Для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении должна действовать система учета.

71. (54) Термостойкие предметы и материалы должны поступать в чистую или чистую изолированную зону через проходные автоклавы или сухожаровые печи. Чувствительные к нагреву предметы и материалы должны поступать через воздушный шлюз с блокируемыми дверями, где эти предметы и материалы подвергаются дезинфекции. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых мер предосторожности.

72. (55) Производитель должен принимать соответствующие меры предосторожности во избежание контаминации или перепутывания культур клеток или микроорганизмов на протяжении периода инкубации. Необходимо утвердить методику очистки и дезинфекции инкубаторов. Контейнеры, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

73. (56) В одном помещении допускается одновременное проведение операций только с одним живым биологическим агентом за исключением операций по смешиванию и последующей фасовке или при использовании полностью закрытых систем. В промежутках между операциями с различными живыми биологическими агентами производственные помещения должны проходить дезинфекцию.

74. (57) Продукты должны инактивироваться путем добавления инактиватора с последующим тщательным перемешиванием. После этого смесь должна переноситься во второй стерильный сосуд за исключением случаев, когда форма и размер сосуда позволяют его легко переворачивать и встряхивать таким образом, чтобы все внутренние поверхности смачивались конечной смесью культуры и инактиватора.

75. (58) Сосуды, содержащие инактивированный продукт, не допускается открывать. Из этих сосудов также не допускается отбирать пробы в зонах, где содержатся живые биологические агенты. Всю последующую обработку инактивированных продуктов необходимо проводить в чистых зонах классов А и В или в закрытом оборудовании, специально предназначенном для инактивированных продуктов.

76. (59) Необходимо уделять особое внимание валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления вирусов и их инактивации.

77. (60) Наполнение должно проводиться в течение как можно более короткого промежутка времени после завершения производственных операций. Емкости с нерасфасованной продукцией до начала операции наполнения должны быть герметично закрыты, соответствующим образом маркированы и храниться при установленных температурных условиях.

78. (61) Производитель должен разработать систему, обеспечивающую контроль целостности и герметичности упаковок после наполнения.

79. (62) Флаконы, содержащие живые биологические агенты, должны быть закрыты крышками таким образом, чтобы исключить возможность контаминации другой продукции или проникновение живых агентов в другие зоны или во внешнюю среду.

80. (63) Между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой по различным причинам может пройти определенный промежуток времени. Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров для предотвращения возможности их перепутывания и обеспечивающие надлежащие условия хранения. Особое внимание необходимо уделять хранению термолабильной и светочувствительной продукции. Производитель должен установить требования к температуре хранения.

81. (64) На каждой технологической стадии необходимо проводить сопоставление фактического и ожидаемого выхода продукции. Все существенные отклонения должны быть расследованы.