



Руководство по GMP

для активных
фармацевтических
ингредиентов



Издание является неофициальным переводом оригинальной версии.
Авторское право на оригинальную версию на английском языке
принадлежит EMEA

В переводе д. м. н., проф. Романова Б. К.

ICH (Международная конференция по гармонизации)

Раздел Q 7

**Надлежащая производственная практика
для активных фармацевтических ингредиентов**

Часть 5

**РУКОВОДСТВО
ПО НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ
ДЛЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ
(CPMP/ICH/4106/00)**

ПЕРЕДАЧА CPMP	Июль 2000
ПУБЛИКАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИЙ	Июль 2000
ЗАВЕРШЕНИЕ ОБСУЖДЕНИЯ	Сентябрь 2000
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ CPMP ДЛЯ ИНФОРМАЦИИ	Ноябрь 2000
ПУБЛИКАЦИЯ ДЛЯ ИНФОРМАЦИИ	Ноябрь 2000

Примечание:

Дата вступления в действие данного Руководства будет опубликована фармацевтическим отделом Департамента стандартизации Европейской Комиссии (<http://pharmacos.eudra.org/>).

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4NB, UK
Tel. (44-20) 74 18 85 75 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА ДЛЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел	Название	
1.	Введение.....	5
1.1.	Цель.....	5
1.2.	Регулирование применения.....	5
1.3.	Пояснения относительно области применения.....	5
2.	Управление качеством.....	9
2.1.	Принципы.....	9
2.2.	Обязанности отдела (-ов) качества.....	9
2.3.	Обязанности по производственной деятельности.....	10
2.4.	Внутренние аудиты (самоконтроль).....	11
2.5.	Проверка качества продукции.....	11
3.	Персонал.....	13
3.1.	Квалификация персонала.....	13
3.2.	Гигиенические требования к персоналу.....	13
3.3.	Консультанты.....	13
4.	Здания и помещения.....	15
4.1.	Проектирование и строительство.....	15
4.2.	Системы снабжения.....	16
4.3.	Вода.....	16
4.4.	Локализация.....	17
4.5.	Освещение.....	17
4.6.	Сточные воды и отходы.....	17
4.7.	Санитарная обработка и техническое обслуживание.....	18
5.	Технологическое оборудование.....	19
5.1.	Проектирование и конструкция.....	19
5.2.	Техническое обслуживание и чистка оборудования.....	19
5.3.	Калибровка.....	20
5.4.	Компьютеризированные системы.....	21
6.	Документация и протоколы.....	23
6.1.	Система документации и спецификации.....	23
6.2.	Протокол очистки и использования оборудования.....	24
6.3.	Протоколы в отношении сырья, промежуточной продукции, материалов для маркировки и упаковки АФИ.....	24
6.4.	Основные производственные инструкции (основные протоколы производства и контроля).....	24
6.5.	Протоколы производства серий (протоколы производства и контроля серий).....	25

6.6.	Протоколы лабораторного контроля.....	26
6.7.	Обзор протоколов производства серий.....	27
7.	Управление материалами.....	28
7.1.	Общий контроль.....	28
7.2.	Получение и карантин.....	28
7.3.	Отбор проб и испытания материалов, поступивших для производства.....	29
7.4.	Хранение.....	30
7.5.	Повторная оценка.....	30
8.	Технологический процесс и контроль процесса.....	31
8.1.	Технологические операции.....	31
8.2.	Пределы для времени.....	32
8.3.	Отбор проб и контроль в процессе производства.....	32
8.4.	Смешивание серий промежуточной продукции или АФИ.....	33
8.5.	Контроль контаминации.....	34
9.	Упаковка и идентифицирующая маркировка АФИ и промежуточной продукции.....	35
9.1.	Общие сведения.....	35
9.2.	Упаковочные материалы.....	35
9.3.	Выдача этикеток и контроль.....	35
9.4.	Операции по упаковке и маркировке.....	36
10.	Хранение и дистрибуция.....	38
10.1.	Процедуры складирования.....	38
10.2.	Процедуры дистрибуции.....	38
11.	Лабораторный контроль.....	39
11.1.	Общий контроль.....	39
11.2.	Тестирование промежуточной продукции и АФИ.....	40
11.3.	Валидация аналитических методик.....	41
11.4.	Сертификаты анализов.....	41
11.5.	Контроль стабильности АФИ.....	41
11.6.	Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний.....	42
11.7.	Резервные/архивные образцы.....	43
12.	Валидация.....	44
12.1.	Политика валидации.....	44
12.2.	Документация по валидации.....	44
12.3.	Квалификация.....	44
12.4.	Подходы к валидации процесса.....	45
12.5.	Программа валидации процесса.....	46
12.6.	Периодическая проверка валидированных систем.....	46
12.7.	Валидация очистки.....	47
12.8.	Валидация аналитических методов.....	48
13.	Контроль изменений.....	49
14.	Отбраковка и повторное использование материалов.....	50

14.1.	Отбраковка.....	50
14.2.	Повторная обработка.....	50
14.3.	Переработка.....	50
14.4.	Регенерация материалов и растворителей.....	51
14.5.	Возвраты.....	51
15.	Рекламации и отзывы.....	52
16.	Производители по контракту (включая лаборатории).....	53
17.	Посредники, брокеры, оптовые торговцы, дистрибьюторы, предприятия по переупаковке и перемаркировке.....	54
17.1.	Пояснения в отношении области применения.....	54
17.2.	Прослеживаемость распределенных АФИ и промежуточной продукции.....	54
17.3.	Управление качеством.....	54
17.4.	Переупаковка, перемаркировка и содержание АФИ и промежуточной продукции.....	54
17.5.	Стабильность.....	55
17.6.	Передача информации.....	55
17.7.	Работа с рекламациями и отзывы.....	55
17.8.	Работа по возвратам.....	56
18.	Специальное руководство по АФИ, получаемым культивированием клеток/ ферментацией.....	57
18.1.	Общие положения.....	57
18.2.	Содержание банка клеток и ведение протоколов.....	58
18.3.	Культивирование клеток / ферментация.....	59
18.4.	Сбор, выделение и очищение.....	60
18.5.	Стадии удаления / инактивации вирусов.....	60
19.	АФИ для использования в клинических исследованиях.....	62
19.1.	Общие положения.....	62
19.2.	Качество.....	62
19.3.	Оборудование и технические средства.....	62
19.4.	Контроль сырья.....	63
19.5.	Изготовление.....	63
19.6.	Валидация.....	63
19.7.	Изменения.....	63
19.8.	Лабораторный контроль.....	64
19.9.	Документация.....	64
20.	Термины и определения понятий.....	65

1. Введение

1.1. Цель

Данный документ является руководством в отношении надлежащей производственной практики (GMP) при производстве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в рамках соответствующей системы управления качеством. Данное руководство предназначено также для помощи в обеспечении качества и чистоты действующих веществ в соответствии с выдвигаемыми к ним требованиями. В этом руководстве под термином «производство» понимают все операции по получению материалов, производству, упаковке, переупаковке, маркировке, контролю качества, выпуску, хранению и распределению АФИ, а также по соответствующему контролю. Положения данного руководства являются рекомендациями, которые следует 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.

Руководство в целом не охватывает ни аспекты безопасности для персонала, занятого в производстве, ни аспекты защиты окружающей среды. Контроль, осуществляемый в этом случае, является непосредственной обязанностью производителя и регламентируется в других областях законодательства.

Настоящее руководство не предназначено для определения требований к регистрации или изменению фармакопейных требований. Оно не затрагивает прав компетентных уполномоченных органов устанавливать конкретные требования к регистрации/представлению заявок на регистрацию действующих веществ в контексте получения регистрационных удостоверений/лицензий на производство. Все обязательства, содержащиеся в регистрационных документах, должны быть выполнены.

1.2. Регулирование применения

В различных странах возможны региональные отличия в правовой классификации АФИ. Когда материал классифицируется как АФИ в регионе или стране, в которой он изготовлен или использован в лекарственном препарате, он должен быть изготовлен в соответствии с этим руководством.

1.3. Пояснения относительно области применения

Данное руководство применяется к производству действующих веществ, используемых в составе лекарственных препаратов для человека. Оно 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 данного руководства, но эти операции следует проводить в соответствии с принципами и правилами GMP, изложенными в части 1 данного руководства.

Это руководство охватывает АФИ, которые производятся путем химического синтеза, культивирования клеток/ферментации, путем получения из природных источников или любого сочетания этих процессов. Конкретные указания по изготовлению АФИ путем культивирования клеток/ферментации описаны в разделе 18.

Это руководство не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по взятию и испытанию крови изложены детально в директиве 2009/98/ЕС и технических требованиях, которые дополняют эту директиву. Однако оно распространяется на действующие вещества, получаемые с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Следует обратить внимание на то, что субстраты клеток (млекопитающих, растений, насекомых, или микробных клеток, или тканей животного происхождения, в том числе трансгенных животных) и ранние этапы процесса могут быть предметом GMP, но не распространяются на данное руководство. Кроме того, руководство не распространяется на медицинские газы, на лекарственные средства в упаковке «ангро» (*bulk-packaged medicinal products*), а также аспекты, относящиеся к производству/контролю радиофармпрепаратов.

Раздел 19 содержит правила, которые касаются только производства действующих веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов.

«Исходное сырье для производства действующего вещества» — это исходное сырье, промежуточная продукция или действующее вещество, которые используют для изготовления действующего вещества и которые как значимый элемент вводят в структуру действующего вещества. Исходное сырье для производства действующего вещества может быть товаром — веществом, 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 того момента, когда исходное сырье вводят в процесс 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.

Указания, приведенные в данном руководстве, 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 физические методы изменения размеров частиц (например, измельчение, микронизация), следует проводить в соответствии с требованиями данного руководства.

Данное руководство по GMP не применяется к стадиям, которые предшествуют введению веществ, определенных как «исходное сырье для производства действующего вещества».

Таблица 1

Применение данного руководства к производству АФИ

Тип производства	Применение данного руководства на стадиях (выделены серым цветом) производства данного типа				
Химическое производство	Производство исходного сырья для АФИ	Введение в процесс исходного сырья для производства АФИ	Производство промежуточной продукции	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
АФИ, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, биологической жидкости и тканей	Резка, перемешивание и первичная обработка	Введение исходного сырья в процесс производства АФИ	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
АФИ, экстрагированные из растительного сырья	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	Введение исходного сырья в процесс производства АФИ	Выделение и очистка	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 измельченных в порошок растений	Сбор растений и/или их выращивание, сбор урожая	Резка / 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 очистка	Обработка физическими методами и упаковка
«Классическая» ферментация для производства АФИ	Создание банка клеток	Содержание банка клеток	Введение клеток в ферментацию	Выделение и очистка	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, 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 (-ов) качества

2.20. Отдел (отделы) качества должен (должны) быть вовлечен (вовлечены) в решение всех вопросов, относящихся к качеству.

2.21. Отдел (отделы) качества должен (должны) рассмотреть и утвердить все необходимые документы, связанные с качеством.

2.22. Основные обязанности независимого (-ых) отдела (отделов) качества не подлежат передаче другим службам. Эти обязанности должны быть описаны в письменной форме и должны включать следующее (но необязательно ограничиваться ими):

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).
2. Создание системы выдачи разрешения на выпуск или отбраковку сырья, промежуточной продукции, упаковки и маркировка материалов.
3. Контроль 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, их устранение.
5. Обеспечение всех спецификаций и основных производственных инструкций.
6. Утверждение всех процедур, влияющих на качество промежуточной продукции или АФИ.
7. Обеспечение внутренних аудитов (самоинспекция).
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 документирования результатов.
14. Обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности, а также условий хранения АФИ и/или промежуточной продукции в тех случаях, где это целесообразно.
15. Проведение проверок качества продукции (согласно указаниям, приведенным в п. 2.5)

2.3. Обязанности по производственной деятельности

Обязанности по производственной деятельности должны быть представлены в письменной форме и включать следующее (но не обязательно этим ограничиваться):

- 1) подготовка, проверка, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или АФИ в соответствии с письменными методиками;
- 2) производство 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 ведение и хранение протоколов;
- 7) обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведение и хранение протоколов;
- 8) обеспечение проверки и утверждения протоколов валидации и отчетов;
- 9) оценка предлагаемых в отношении продукции процесса или оборудования;
- 10) обеспечение квалификации новых и, при необходимости, модернизированных технических средств и оборудования.

2.4. Внутренние аудиты (самоконтроль)

2.40. Для подтверждения соответствия принципам GMP в отношении АФИ необходимо регулярно проводить внутренние аудиты в соответствии с утвержденным графиком.

2.41. Результаты аудитов и корректирующие действия должны быть документально оформлены и доведены до сведения ответственных руководителей фирмы. Согласованные корректирующие действия следует выполнять своевременно и эффективно.

2.5. Проверка качества продукции

2.50. Регулярные проверки качества АФИ должны проводиться с целью подтверждения постоянства процесса. Такие проверки, как правило, следует проводить и документировать ежегодно; они должны включать как минимум следующее:

- обзор критических этапов контроля в процессе производства и критического результатов испытания АФИ;
- обзор всех серий, не соответствующих установленным спецификациям;
- обзор всех критических отклонений или несоответствий и связанных с ними расследований;

- обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методы;
- обзор результатов выполнения контроля стабильности;
- обзор всех возвратов, рекламаций и отзывов, связанных с качеством;
- рассмотрение адекватности корректирующих действий.

2.51. Необходимо проанализировать результаты такой проверки и оценить, следует ли предпринять корректирующие действие или провести ревалидацию. Причины такого корректирующего действия должны быть задокументированы. Согласованные корректирующие действия следует осуществлять своевременно и эффективно.

3. Персонал

3.1. Квалификация персонала

3.10. Должно быть достаточное количество квалифицированного 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 указаны 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 прямого контакта с промежуточной продукцией или АФИ.

3.23. Курить, принимать пищу, пить, жевать и хранить пищевые продукты допускается только в специально предназначенных зонах, отделенных от производственных зон.

3.24. При наличии у сотрудника инфекционных заболеваний или открытых повреждений на незащищенных участках поверхности тела его следует отстранить от работы, поскольку качество АФИ при этом 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 об-

разования, 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, квалификации консультантов, а также типа предоставляемых ими услуг.

4. Здания и помещения

4.1. Проектирование и строительство

4.10. Здания и помещения, используемые в 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 и АФИ, помещения следует проектировать таким образом, чтобы ограничить риск нежелательной микробиологической контаминации.

4.11. Здания и сооружения должны быть достаточно просторными для правильного расположения оборудования и материалов, чтобы предотвратить путаницу и контаминацию.

4.12. Если оборудование (например, закрытые или замкнутые системы) обеспечивает надежную защиту материала, то оно может быть расположено вне помещения.

4.13. Перемещение материалов и передвижение персонала в здании или помещении 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 или до отбраковки;
- хранение промежуточной продукции и АФИ в статусе карантина до выдачи разрешения на выпуск 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;
- 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 произ-

водственных 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 нагревания, вентиляции и кондиционирования воздуха), должны пройти квалификацию; их следует соответствующим образом контролировать и принимать 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 принять 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.

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.

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-гигиени-

ческие 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 изготовления 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 предотвращения 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. Протоколы 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. 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 фик-

сированным, то необходимо привести расчет для каждого размера серии или режима технологического процесса. Следует приводить отклонения от указанных количеств, если они обоснованы;

- место ведения технологического процесса и основное технологическое оборудование, которое при этом используются;
- 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 лю-

бых 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.

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, но-

мера 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. 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 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, вариабельность 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) 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 pH, 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 вариабельность 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 контамина-

ции 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 данном руководстве 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 кристаллизации) 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 к использованию по назначению. Такие контейнеры (упаковки) не должны обладать химической активностью, абсорбирующими свойствами или способностью приносить 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 серии имеют 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, 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.

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, 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 Q6B1.

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.

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.

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, полученных 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 параметров/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. 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 техноло-

гического 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; исключение 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 с ранее полученным профилем (либо быть лучше), 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 обра-

зом. 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 процедуры 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 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. 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 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 за протоколировано.

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 непрореагировавшего 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 не повлияет отрицательно 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 пись-

менный 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 отзывным 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.

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 эффективную систему управления качеством, как указано в разделе 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.

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).

17.70. 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. 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 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 будут 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*» 1.

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*».

18.3. Культивирование клеток / ферментация

8.30. 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, pH, 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 последу-

ющих 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*».

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 осу-

ществлять 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 предотвращения 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 настоящего руководства, приемлемы при производстве нового АФИ, предназначенного для исследования во время его разработки. Раздел 19 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 про-

цедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и готово 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 одни только 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.

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, применимо по отношению к имеющимся АФИ, используемым для клинических испытаний. Для новых АФИ на начальных стадиях клинических испытаний требования, указанные в подразделе 11.6, 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.

20. Термины и определения понятий

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ); лекарственное вещество (*active pharmaceutical ingredient (API)*)

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 (*active substance*)

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 (*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».

Лекарственный продукт (*drug (medicinal) product*)

Дозированная форма непосредственно в конечной упаковке, предназначенная для продажи.

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) 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) 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.

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.

