ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИНИНГ ДАВЛАТ СТАНДАРТИ

ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ - GMP

Расмий нашр

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

Издание официальное

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан

Агентство «Узстандарт»

Ташкент 2018

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

Издание официальное

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан

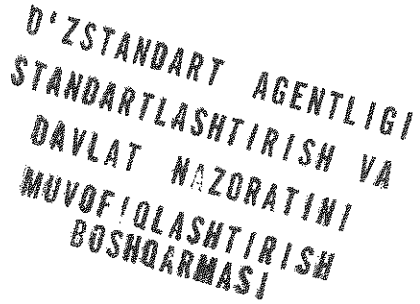
Агентство «Узстандарт»

Ташкент 2018

ПРЕДИСЛОВИЕ

1. РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения» МЗ РУз
2. ЗАРЕГИСТРИРОВАН и ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Узбекского агенства стандартизации, метрологии и сертификации (агентство «Узстандарт») за № 05-947 от «05» 10 2018 года
3. Настоящий стандарт составлен в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения, EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
4. ВЗАМЕН O’z DSt 2766:2013

Информация о введение в действие (прекращение действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории Узбекистана публикуется в указателе, издаваемом Агентством «Узстандарт». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе, издаваемом Агентством «Узстандарт».



Исключительное право официального опубликования настоящего Государственного стандарта на территории Республики Узбекистана принадлежит Агентству Узстандарт.

СОДЕРЖАНИЕ

Общее положение 1
Термины и определения понятий 2
Нормативные ссылки 19
Обозначения и сокращения 20
5 Основные требования надлежащей производственной практики лекарственных средств 22
5.1 Управление качеством 22
5.1.1 Принцип 22
5.1.2 Обеспечение качества 22
5.1.3 Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP) 23
5.1.4 Контроль качества 24
5.1.5 Обзор качества продукции 25
5.1.6 Управление риском для качества 26
5.2 Персонал 26
5.2.1 Принцип 26
5.2.2 Общие требования 26
5.2.3 Руководящий персонал 27
5.2.4 Обучение 28
5.2.5 Гигиенические требования к персоналу 29
5.3 Помещения и оборудование 30
5.3.1 Принцип 30
5.3.2 Помещения 30
5.3.2.1 Общие требования 30
5.3.2.2 Производственная зона 30
5.3.2.3 Складские зоны 31
5.3.2.4 Зоны контроля качества 32
5.3.2.5 Вспомогательные зоны 32
5.3.3 Оборудование 33
5.4 Документация 33
5.4.1 Принцип 33
5.4.2 Общие требования 34
5.4.3 Требуемая документация 35
5.4.3.1 Спецификации 35
5.4.3.2 Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы 35
5.4.3.3 Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию 35
5.4.3.4 Спецификации на готовую продукцию 35
5.4.4 Производственная рецептура и технологические инструкции 36
5.4.5 Инструкции по упаковке 36
5.4.6 Протоколы производства серий 37
5.4.7 Протоколы упаковки серий 37
5.4.8 Методики и протоколы 38
5.4.8.1 Получение 38

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.4.8.2 Отбор проб 39
5.4.8.3 Проведение испытаний 39
5.4.8.4 Прочее 39
5.5 Технологический процесс 40
5.5.1 Принцип 40
5.5.2 Общие требования 40
5.5.3 Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса 41
5.5.4 Валидация 42
5.5.5 Исходное сырье 42
5.5.6 Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция 43
5.5.7 Упаковочные материалы 43
5.5.8 Операции по упаковке 44
5.5.9 Готовая продукция 45
5.5.10 Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы 45
5.6 Контроль качества 46
5.6.1 Принцип 46
5.6.2 Общие требования 46
5.6.3 Надлежащая лабораторная практика контроля качества 47
5.6.4 Документация 47
5.6.5 Отбор проб 47
5.6.6 Проведение испытаний 48
5.6.7 Программа дальнейшего испытания стабильности 49
5.7 Производство и анализ по контракту 51
5.7.1 Принцип 51
5.7.2 Общие требования 51
5.7.3 Заказчик 51
5.7.4 Исполнитель 52
5.7.5 Контракт 52
5.8 Рекламации и отзыв продукции 53
5.8.1 Принцип 53
5.8.2 Рекламации 53
5.8.3 Отзывы 54
5.9 Самоинспекция 55
5.9.1 Принцип 55
Приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств 56
Приложение 2. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов 74
Приложение 3. Производство радиоактивных лекарственных средств (радиофармацевтических препаратов) 103
Приложение 4. Производство медицинских газов 110

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
NAZORAT
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Приложение 5. Производство лекарственных средств растительного происхождения 117
Приложение 6. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов 122
Приложение 7. Производство жидкостей, кремов и мазей 124
Приложение 8. Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций 126
Приложение 9. Компьютеризированные системы 128
Приложение 10. Применение ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств 131
Приложение 11. Производство лекарственных средств для исследований 137
Приложение 12. Производство лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы 153
Приложение 13. Квалификация и валидация 162
Приложение 14. Сертификация Уполномоченным лицом и выпуск серии 168
Приложение 15. Выпуск по параметрам 180
Приложение 16. Досье производственного участка 183
Приложение 17. Контрольные и архивные образцы 197
Приложение 18. Управление рисками для качества (рекомендательное) 202
Приложение 19. Требования к производству лекарственных веществ – (АФИ - субстанций) 222
Приложение 20. Фармацевтическая система качества (рекомендательное) 233
Библиографические данные 255
Библиография 256
Информационные данные 259

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ - GMP

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА - GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICE - GMP

Дата введения с 08.10. 2018 г.

1 ОБЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ

Настоящий Государственный стандарт (далее по тексту стандарт) устанавливает принципы и правила (требования) надлежащей производственной практики лекарственных средств, включая действующие вещества, используемые в составе лекарственных препаратов.

Настоящий стандарт применим к производству лекарственных средств, производимых в РУз для продажи на внутреннем рынке и с целью экспорта, а также к лекарственным средствам, импортируемым в РУз.

Настоящий стандарт распространяется на производство лекарственных средств, включая их полное и неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки. Кроме того, оно распространяется на все серийные производства лекарственных средств, а также на производство лекарственных средств для клинических испытаний.

Настоящий стандарт и приложения не распространяются на изготовление, фасовку, переупаковку или перемаркировку, если эти процессы осуществляются исключительно для розничной реализации фармацевтами в аптеках или лицами, имеющими официальное разрешение осуществлять такие процедуры в РУз.

Настоящий стандарт не распространяется на вопросы охраны труда и промышленной безопасности, а также экологической безопасности, которые определяются другими нормативными документами и действующим законодательством РУз.

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

Настоящий стандарт рекомендуется применять предприятиям-производителям готовых лекарственных средств и действующих веществ в РУз, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, соответствующим предприятиям-

6493
05 10 18

производителям, продукция которых импортируется в РУз, а также их аудиторам и инспекторам.

Настоящий стандарт пригоден для организации производства лекарственных средств, а также для использования в целях аудита, инспектирования и сертификации производственных участков на соответствие GMP.

2 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

Автоцистерна (tanker): Контейнер, установленный на транспортном средстве для транспортирования, сжиженного или криогенного газа.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ); лекарственное вещество; действующее вещество (active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance): 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.

Анализ риска (risk analysis): Определение уровня риска, связанного с идентифицированными опасностями.

Баланс (reconciliation): Соотношение между количеством продукции или материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, обязательно принимая во внимание обычное отклонение.

Баллон (cylinder): Контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением.

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

Банк клеток (cell bank):

• *Система банка клеток (cell bank system):*

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Группа баллонов (cylinder bundle): Комплект баллонов, скрепленных друг с другом рамой и соединенных трубопроводом, транспортируемый и используемый в качестве единого целого.

Досье производственного участка (site master file): документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований GMP при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только эту часть операций (например, упаковку, анализ и т.д.).

Досье спецификаций на препарат (product specification file): документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований GMP при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только эту часть операций (например, упаковку, анализ и т.д.).

Жизненный цикл препарата (product lifecycle): Все фазы жизни препарата от начальной разработки, пребывания на рынке и до прекращения существования препарата.

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

Заказчик клинического испытания или спонсор (sponsor): юридическое или физическое лицо, которое является инициатором начала клинического испытания лекарственного средства и отвечает за его организацию, контроль и/или финансирование.

Зона (area): Условно ограниченная каким(и) – либо параметром(ами) или условием(ями) часть производственного помещения.

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

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

Изоляция (containment): Действия по заключению биологического агента или другой сущности в пределах определенного пространства.

O‘zSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATI
METROLOGIYA
BOSHQARMASI

Инфицированный (infected): Зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции.

Информирование о риске (risk communication): Распределение информации о риске и управлению риском между лицом, ответственным за принятие решения, и другими участниками.

Испытание гидростатическим давлением (hydrostatic pressure test): Испытание, проводимое по соображениям безопасности в соответствии с национальными или международными требованиями для того, чтобы удостовериться, что баллоны или резервуары могут удерживать высокое давление.

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

Исследуемое лекарственное средство (investigational product): лекарственное вещество в лекарственной форме или плацебо, проходящие испытания или используемые в качестве эталона в клиническом испытании. Исследуемым может быть зарегистрированное лекарственное средство, которое применяют или производят (изготовляют или упаковывают) иначе, чем это указано в регистрационном досье, или применяют по новому показанию, или используют для расширения сведений о его применении по утвержденному показанию.

Исходное сырье (starting material): Любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

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

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Качество (quality): Степень, до которой характеристики, свойственные продукции, системе или процессу, соответствуют требованиям (см. документ ICH Q6A касательно

• *Главный банк клеток (master cell bank):*

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

• *Рабочий банк клеток (working cell bank):*

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

Биологические агенты (biological agents): Микроорганизмы, включая полученные способами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как патогенные, так и непатогенные.

Биореактор (biogenerator): Закрытая система, такая, как ферментер, в которую вводят биологические агенты наряду с другим сырьем таким образом, что это приводит к их размножению или к продуцированию ими других веществ путем взаимодействия с другим сырьем. Биореакторы обычно снабжены регулирующими и контролирующими приборами,

а также приспособлениями для соединения, добавления и удаления веществ.

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

Валидация очистки (cleaning validation): Документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.

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

Вентиль (valve): Устройство для открывания и закрывания контейнеров.

Вентиль удерживания минимального давления (minimum pressure retention valve)

Вентиль, оборудованный системой, препятствующей обратному потоку, который поддерживает определенное давление (около 3-5 бар выше атмосферного) для предотвращения контаминации в ходе использования.

Возврат (return): Отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства независимо от того, имеется или отсутствует у него дефект качества.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

Вред (harm): Ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утери качества продукции или пригодности.

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.).

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

Вторичная упаковка (outer packaging): Упаковка, в которую помещен препарат в первичной упаковке.

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

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.

Газ (gas): Вещество или смесь веществ, которые полностью газообразны при давлении 1,013 bar (101,325 кРа) и температуре 15 °С или имеют давление паров свыше 3 bar (300 кРа) при температуре 50 °С (ISO 10286).

Готовая продукция; готовый препарат (finished product): Лекарственный препарат, который прошел все стадии изготовления, включая укладку в окончательную упаковку.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

определения термина «качество» специально для действующих веществ и лекарственных средств).

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

Квалификация монтажа (IQ) (installation qualification - IQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, соответствуют утвержденному проекту и рекомендациям производителя.

Квалификация проекта (DQ) (design qualification - DQ): Документированное подтверждение пригодности предлагаемого проекта технических средств, систем и оборудования для их предполагаемого использования.

Квалификация функционирования (OQ) (operational qualification - OQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом на всем протяжении заданных рабочих диапазонов.

Квалификация эксплуатационных качеств (PQ) (performance qualification - PQ): Документированное подтверждение того, что технические средства, системы и оборудование при совместном использовании могут функционировать эффективно и с воспроизводимыми результатами на основе утвержденного метода ведения процесса и спецификации на продукцию.

Клеточная культура (cell culture): Клетки, выделенные из многоклеточных организмов и растущие in vitro.

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

Код рандомизации (randomization code): Перечень, в котором указано лечение, назначенное каждому субъекту процесса рандомизации.

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

Компьютеризированная система (computerized system): Система, включающая ввод данных, электронную обработку и выдачу информации, используемая либо для протоколирования, либо для автоматического управления.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH DAVLAT INFORMATSIYA MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

Компьютерная система (computer system): Группа компонентов аппаратного обеспечения и соответствующего программного обеспечения, спланированная и смонтированная таким образом, чтобы выполнять определенную функцию или набор функций.

Контейнер (container): Криогенный сосуд, резервуар, автоцистерна, баллон, группа баллонов или любая другая упаковка, непосредственно контактирующая с медицинским газом.

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

Контроль в процессе производства; производственный контроль (in-process control): Проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды или оборудования также может рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

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

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

Контроль процесса (process control): См. определение термина «контроль в процессе производства».

Контроль риска (risk control): Действия по осуществлению решений по управлению риском (ISO Guide 73).

Криогенный газ (cryogenic gas): Газ, переходящий в жидкое состояние при давлении 1,013 бар и температуре ниже -150 °С.

O'ZBEKISTON STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

Криогенный сосуд (cryogenic vessel):

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

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

Критерии приемлемости (acceptance criteria): Числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний.

Кровь (blood): Цельная кровь, отобранная у одного донора и предназначенная либо для переливания крови, либо для дальнейшего производства.

Лекарственное растение (medicinal plant): Целое растение (или его часть), используемое в медицинских целях.

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

Лекарственное средство растительного происхождения (herbal medicinal product):

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

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

Лекарственные вещества (субстанции): биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, разрешенные к применению. (См. определение термина «Активный фармацевтический ингредиент).

Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (medicinal product derived from human blood or plasma): Лекарственные препараты на основе компонентов крови, изготовленные промышленным способом на государственных или частных предприятиях; такие препараты включают, в частности, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины человеческого происхождения.

Лекарственные препараты: дозированные, упакованные лекарственные средства, готовые к применению.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Лекарственные средства: средства, полученные на основе лекарственных веществ (субстанций) и вспомогательных веществ, лекарственные вещества (субстанции), лекарственные препараты, разрешенные к применению в медицинской практике для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, а также для изменения состояния и функций организма человека;

Лицо(а), ответственное(ые) за принятие решения (decision maker(s)): Лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления риском для качества.

Максимальная теоретическая остаточная примесь (maximum theoretical residual impurity): Газообразная примесь, появляющаяся в результате возможного загрязнения в прошлом и остающаяся после предварительной обработки баллонов перед фасовкой в них газа. Расчет содержания максимальной теоретической остаточной примеси проводится только для сжатых газов и предполагает, что такие газы имеют свойства идеального газа.

Маркеры (markers):

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

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

Существуют две категории маркеров:

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

- аналитические маркеры - это компоненты или группы компонентов, которые используют в аналитических целях.

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT MUASSASASI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

Методики; стандартные рабочие методики (СРМ или SOP) (procedures; standard operational procedures - SOP): Описание обязательных для выполнения операций и мер предосторожности, а также всех необходимых мероприятий, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства.

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

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

Нерасфасованная продукция «in bulk» (bulk product): любое не расфасованное лекарственное средство или изделие медицинского назначения, предназначенное для производства лекарственных средств или изделий медицинского назначения, прошедшее все стадии технологического процесса за пределами Республики Узбекистан, кроме стадий фасовки, потребительской упаковки и маркировки.

Нерасфасованный газ (bulk gas): Любой газ, предназначенный для медицинского применения, прошедший все стадии обработки за исключением стадии окончательной фасовки.

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).

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

Обратный клапан (non-return valve): Клапан, который обеспечивает поток только в одном направлении.

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

Опасность (hazard): Потенциальный источник вреда (ISO/IEC Guide 51).

DAVLAT STANDARTLASHTIRISH AGENTLIGI
DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

Отгрузка / транспортирование (shipping): Действия по упаковке для отгрузки и по отправке лекарственных средств для клинических испытаний в соответствии с предписанием.

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.

Откачивать (evacuate): Удалять оставшийся газ из контейнера, создавая в нем вакуум.

Отклонение (deviation): Отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

Оценка риска (risk evaluation): Сравнение предполагаемого риска с данными критериями риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска.

Партия; серия (lot; batch): См. определение термина «серия».

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

Первичная упаковка (immediate packaging): Контейнер либо другая форма упаковочного материала, непосредственно контактирующая с лекарственным препаратом или исследуемым лекарственным средством.

Перекрестная контаминация (cross contamination): Загрязнение сырья или продукции другим сырьем или другой продукцией.

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

Перспективная валидация (prospective validation): Валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

Плацебо: лекарственная форма, предназначенная для клинических испытаний, имитирующая лекарственное средство по форме, цвету, запаху и т.п., содержащая вспомогательные вещества, но не содержащая активного ингредиента.

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.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Подпись/подписано (signature/signed): См. определение термина «подписано».

Посевная культура (seed lot):

• *Система посевной культуры (seed lot system)*

Это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей.

Для обычного производства рабочую посевную культуру готовят из главной посевной культуры. Для того чтобы быть удовлетворительной в отношении безопасности и эффективности, готовая продукция, полученная из рабочей посевной культуры, не должна подвергаться большему количеству пассажей из главной посевной культуры, чем вакцина, прошедшая клиническое изучение. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры протоколируют.

• *Главная посевная культура (master seed lot)*

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

• *Рабочая посевная культура (working seed lot)*

Культура микроорганизмов, происходящая из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру распределяют в емкости и хранят, как описано выше для главных посевных культур.

Предел, требующий принятия мер (action limit): Установленные критерии, при превышении которых необходимо немедленное принятие дополнительных мер и корректирующих действий.

Предупреждающий предел (alert limit): Установленные критерии, заранее предупреждающие о возможном отклонении от нормальных условий, которые не обязательно являются основанием для решительного корректирующего действия, но требуют дополнительного расследования.

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

Принятие риска (risk acceptance): Решение принять риск.

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

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DORILAR NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Производитель по контракту (contract manufacturer): Производитель, выполняющий определенный вид производственной деятельности по поручению первоначального производителя.

Производитель/импортер исследуемого лекарственного средства (manufacturer/importer of investigational medicinal product): Любой владелец лицензии на производство/импорт согласно действующему законодательству.

Производство (manufacture): Производство лекарственных средств – серийное получение лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, включающее производство по полному технологическому циклу или по отдельным его стадиям: синтез (биосинтез), экстракцию, очистку, обработку, фасовку, упаковку и маркировку лекарственных средств.

Производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения по полному технологическому циклу - это производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения из лекарственных веществ (субстанций) и комплектующих произведенных самим предприятием;

Производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения по неполному технологическому циклу - это производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения из лекарственных веществ (субстанций) и комплектующих, не произведенных самим предприятием;

Промежуточная продукция (intermediate product): Частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие производственные этапы прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

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

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.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT MAZMAT
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Процессно-аналитическая технология (process analytical technology - PAT): Система планирования, анализа и контроля производства посредством периодических

измерений (то есть, во время обработки) критических показателей качества и функциональных характеристик сырья, обрабатываемых материалов и процессов с целью обеспечения качества готового препарата.

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

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

Рандомизация (randomization): Процесс случайного распределения испытуемых по опытным и контрольным группам, позволяющим свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость.

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

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

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

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

Ревалидация; повторная валидация (re-validation): Повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения процесса/оборудования, внесенные
в соответствии с процедурами контроля изменений, не оказали неблагоприятного влияния на характеристики процесса и качество препарата.

Регенерация или восстановление (recovery): Введение всех или части предыдущих серий требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
SIFAT KUZATUVI
MUVOFIQLASHTIRISH
BO‘LIMI NUSXASI

Резервуар (tank): Стационарный контейнер для хранения сжиженного газа или криогенного газа.

Ретроспективная валидация (retrospective validation): Валидация процесса в случае препарата, который уже размещен на рынке, на основании собранных данных о производстве, испытаниях и контроле серий.

Риск (risk): Комбинация вероятности вреда и тяжести этого вреда.

Сброс давления (blowing down): Снижение давления до атмосферного.

Серия или партия (batch or lot): определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов. При этой обработке можно рассчитывать на однородность продукции в установленных пределах. С точки зрения контроля готовой продукции серия включает в себя совокупность единиц дозированной формы лекарственных средств (лекарственной формы), произведенных из одного объема исходного материала и прошедших единую последовательность производственных операций или единый цикл стерилизации, а при непрерывном производстве – все единицы, произведенные в заданный интервал времени. Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серию на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. При непрерывном производстве понятие серии должно относиться к определенной части продукции, характеризуемой однородностью. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

Сжатый газ (compressed gas): Газ, который при фасовке под давлением является полностью газообразным при температуре -50 °С (ISO 10286).

Сжиженный газ (liquified gas): Газ, который при фасовке под давлением является частично жидким (газ над жидкостью) при температуре -50 °С.

Система (system): Регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

Система гарантирования стерильности (sterility assurance system): Общая совокупность мероприятий, предпринимаемых для обеспечения стерильности продукции. Для лекарственных средств, подвергаемых конечной стерилизации, такими мероприятиями являются:

а) соответствующая разработка лекарственного средства,

б) знание микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных материалов (например, газов и смазок), а также, по возможности, их контроль,

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в) контроль контаминации в процессе производства, чтобы предупредить проникновение микроорганизмов в препарат и их размножение. Это обычно достигается посредством очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с

продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ в чистых помещениях, контроля за ограничением времени ведения процесса и в соответствующих случаях стадий фильтрации,

г) предупреждение перепутывания между потоками стерильной и нестерильной продукции,

д) сохранение целостности лекарственного средства,

е) процесс стерилизации,

ж) система качества в целом, включающая систему обеспечения стерильности, например, контроль изменений, обучение, письменные методики, контроль при выпуске, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ несоответствий, предупреждение ошибок, допускаемых человеком, валидация, калибровка и т.д.

Система качества (quality system): Совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества.

Сопутствующая валидация (concurrent validation): Валидация, проводимая в ходе серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

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.

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

Способность к выявлению (detectability): Возможность выявить или установить наличие, присутствие или факт опасности.

Стандартный образец, первичный (reference standard, primary): АФИ, 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 чистотою, что доказано посредством сравнения с первичным стандартным образцом, и используемое в качестве стандартного образца для рутинных лабораторных анализов.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATI
MUVOFIQLIGINI
BOSHQARMASI

Степень гарантирования стерильности; степень надежности стерилизации (sterility assurance level - SAL): Вероятность того, что серия препарата является стерильной. (SAL выражается как 10-n).

Стерильность (sterility): отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в соответствующих нормативных документах.

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

Технологический процесс; изготовление (production): Все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

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

Трубопровод (manifold):

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

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

Тяжесть (severity): Мера возможных последствий опасности.

Упаковка (packaging): Все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

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

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

Уполномоченное лицо (Qualified Person/Authorised Person): лицо, назначенное Высшим Руководством предприятия, имеющее необходимую научную и техническую подготовку, а также отвечать необходимым квалификационным требованиям (иметь соответствующее высшее образование и практику опыта работы).

Управление риском (risk management): Систематическое осуществление политики управления качеством, применение методик и правил с целью общей оценки, контроля, обзора риска и соответствующего информирования.

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Управление риском для качества (quality risk management): Систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении жизненного цикла препарата.

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

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

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

Чистая зона (clean area): Зона, в которой контролируется окружающая среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

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

Чистая/изолированная зона (clean/contained area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что одновременно может быть использована как чистая зона и изолированная зона.

Экзотический организм (exotic organism): Биологический агент в том случае, если вызываемое им заболевание не существует в данной стране или географической зоне, либо это заболевание является объектом профилактических мер или программы ликвидации, осуществляемой в данной стране или географической зоне.

3 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем стандарте приведены ссылки на следующие нормативные документы:

ISO 7966:1993 Acceptance Control Charts

ISO 8258:1993 Shewhart Control Charts

ISO 7871:1997 Cumulative Sum Charts

ISO 10286:2007 Gas Cylinder - Terminology IEC 61025 Fault Tree Analysis (FTA)

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety Aspects - Guidelines for their inclusion in standards

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability - Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

IEC 61882 Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ГОСТ 27.310

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

ГОСТ Р ИСО 14644-1-2000 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Классификация чистоты воздуха (ISO 14644-1:99, IDT)

ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды.

Примечание - При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов на территории Узбекистана по соответствующему указателю стандартов, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует пользоваться замененным (измененным) стандартом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

4 ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БЦЖ - вакцина из бацилл Кальметта-Герена

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕС – Европейский Союз или Европейское Сообщество

КОЕ – колониеобразующие единицы (микроорганизмов)

РНК – рибонуклеиновая кислота

DQ - design qualification (квалификация проекта)

CPMP или - Committee for Medicinal Products for Human Use (Комитет по CHMP лекарственным средствам для человека)

CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комитет по лекарственным средствам для применения в ветеринарии)

EC/EEA - European Community / European Economic Area (Европейское Сообщество / Европейская экономическая зона)

EMEA - European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарствам)

GACP - good agricultural and collection practice (надлежащая практика выращивания и сбора)

GMP - Good manufacturing practice (надлежащая производственная практика)

HEPA-фильтр - высокоэффективный специальный воздушный фильтр (high-efficiency particulate air filter)

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products (Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения)

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

HVAC - heating, ventilation and air conditioning (нагревание, вентиляция и кондиционирование воздуха)

ICH - International Conferenceon Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)

IQ - installation qualification (квалификация монтажа)

ISO - International Standardization Organization (Международная организация по стандартизации)

MRA - Mutual Recognition Agreement (соглашение о взаимном признании)

OQ - operational qualification (квалификация функционирования)

PAT - Process Analytical Technologies (процессно-аналитическая технология)

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям)

PQ - performance qualification (квалификация эксплуатационных качеств)

QA - Quality Assurance (обеспечение качества)

QC- Quality Control (контроль качества)

QP - Qualified Person (Уполномоченное лицо)

WHO - World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5 ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

5.1.1 Принцип

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

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

5.1.2 Обеспечение качества

Обеспечение качества - всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Обеспечение качества, основывается на выполнении требований настоящего стандарта GMP и других нормативных документов.

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

а) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований надлежащих правил GMP;

б) на все производственные и контрольные операции разработана документация соответствующая требованиям настоящего стандарта GMP;

в) четко определены ответственность и обязанности всех работников;

г) предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих установленным требованиям;

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

BIZDA STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
UYG'UNLIKNI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

ж) реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями, установленными при Государственной регистрации лекарственных средств;

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

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

5.1.3 Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)

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

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

Основные требования GMP:

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

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

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

- обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию;
- соответствующие помещения и площади;
- необходимое оборудование и правильное его обслуживание;
- соответствующие сырье, материалы, средства упаковки и маркировки;
- утвержденные методические рекомендации и инструкции;
- процессы соответствующего хранения и транспортирования;

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

д) персонал должен быть обучен правильному выполнению методик и инструкций;

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH VA MUVOFIQLASHTIRISH BO'YICHA BOSH QARMASI

ж) протоколы, на серию продукции включая дистрибуцию, должны давать возможность прослеживать производство каждой серии и сохраняться в понятной и доступной форме;

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

и) следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

к) рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

5.1.4 Контроль качества

Контроль качества - это та часть надлежащей производственной практики, которая включает в себя отбор проб, оформление спецификаций и проведение испытаний, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск. Эти процессы гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

К контролю качества предъявляют следующие основные требования:

а) наличие необходимых помещений и оборудования, средств измерений, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, для контроля окружающей среды в целях выполнения настоящего стандарта;

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

в) методы испытаний должны пройти валидацию;

г) должны быть составлены протоколы (рукописным способом и/или на электронном носителе), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все критические отклонения полностью запротоколированы и исследованы;

д) в состав готовой продукции должны входить активные ингредиенты и вспомогательные вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу; она должна иметь требуемую чистоту, правильно упакованы и маркированы;

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

5.1.5 Обзор качества продукции

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

м) обзор каких-либо контрактных соглашений, чтобы убедиться в том, что они обновлены.

Как производитель, так и владелец регистрационного свидетельства (если это не одно и то же лицо) должны оценивать результаты такого обзора и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих мероприятий или проведения ревалидации. Следует документировать причины для таких корректирующих действий.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Предпринимаемые корректирующие и предупреждающие действия должны быть проведены эффективно и в установленный срок. Следует разработать инструкции по контролю выполнения этих действий и оценке их результатов. Эффективность этих инструкций должна быть проверена в процессе самоинспекции.

При научном обосновании обзоры качества можно группировать по виду продукции, например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные препараты и т. д.

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

5.1.6 Управление риском для качества

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

5.1.6.2 Управление риском для качества должно гарантировать, что:

- оценка риска для качества основывается на научных знаниях, опыте в отношении процесса и, в конечном счете, связана с защитой пациента;
- уровень усилий, формализма и документирования процесса управления риском для качества соответствует уровню риска.

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

5.2 ПЕРСОНАЛ

5.2.1 Принцип

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

5.2.2 Общие требования

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

5.2.2.2 У производителя должна быть организационная схема. Служащие на ответственных постах должны выполнять определенные обязанности, описанные

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
MAHSULOT MAZOKATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

5.2.3 Руководящий персонал

5.2.3.1 К руководящему персоналу относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, к руководящему персоналу относят Уполномоченное(ые) лицо(а), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Руководящий персонал, как правило, должен работать полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в пунктах 5.2.3.3, 5.2.3.4 и 5.2.3.5.

5.2.3.2 Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности:

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

б) Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия АФИ и in-bulk продукции, обязательно прошла в РУз полный качественный и количественный анализ, по крайней мере, всех активных ингредиентов, а также все другие испытания и проверки, необходимые для гарантирования качества в соответствии с требованиями регистрационного досье;

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

Владелец лицензии на производство должен постоянно пользоваться услугами Уполномоченного(ых) лица (лиц). Его (их) обязанности могут быть переданы только другому Уполномоченному(ым) лицу(ам). Уполномоченные лица должны отвечать необходимым квалификационным требованиям.

5.2.3.3 Обязанности руководителя производственного отдела обычно заключаются в следующем:

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

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

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

г) контролировать состояние производственных помещений и оборудования;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

д) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

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

5.2.3.4 В обязанности руководителя отдела контроля качества обычно входит:

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

б) оценивать протоколы серий;

в) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

г) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики по контролю качества;

д) утверждать кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор;

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

ж) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

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

Другие обязанности персонала отдела контроля качества обобщены в разделе 6.

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

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

5.2.4 Обучение

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATI
MUVOFIQLIGINI
BOSHQARMASI

5.2.4.2 Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Следует также организовать последующее обучение, периодически

оценивая его практическую эффективность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения следует сохранять.

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

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

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

5.2.5 Гигиенические требования к персоналу

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

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

5.2.5.3 Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.

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

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

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

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

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

O'z STANDARTLASHTIRISH VA MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI DAVLAT NAZORATINI AGENTLIGI

5.3 ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

5.3.1 Принцип

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспосабливать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

5.3.2 Помещения

5.3.2.1 Общие требования

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

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

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

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

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

5.3.2.2 Производственная зона

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

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

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

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

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

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

5.3.2.2.8 Взвешивание исходного сырья обычно следует осуществлять в отдельной, предназначенной для этого помещении.

5.3.2.2.9 В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

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

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

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

5.3.2.3 Складские зоны

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

BEZ STANDART AGENTLIGI DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA BOSHQARISH (MSB)

5.3.2.3.2 Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения (MSB). В частности, они должны быть чистыми

и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

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

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

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

5.3.2.3.6 Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов или продукции должны быть предусмотрены отдельные физически изолированные зоны.

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

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

5.3.2.4 Зоны контроля качества

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

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

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

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

5.3.2.5 Вспомогательные зоны

5.3.2.5.1 Помещения отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

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

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

5.3.3 Оборудование

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4 ДОКУМЕНТАЦИЯ

5.4.1 Принцип

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
SIFAT MAZMUNIDA
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Надлежащая документация представляет необходимую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии. Необходимо, чтобы спецификации,

производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не содержали ошибок и были в наличии в письменном виде. Первостепенную важность имеет четкость документов.

5.4.2 Общие требования

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

Производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке содержат сведения обо всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.

Инструкции (стандартные операционные процедуры - СОП) дают указания для выполнения определенных операций, например: очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.

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

5.4.2.2 Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены в соответствие с требованиями настоящего стандарта.

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

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

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

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

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

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

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

и удаление информации следует протоколировать; доступ к информации должен быть защищен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копий на любом виде носителя, распечатки на бумаге или другим способом. Очень важно, чтобы во время хранения информация была легкодоступна.

5.4.3 Требуемая документация

5.4.3.1 Спецификации

Необходимо иметь в наличии соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости - спецификации на промежуточную и не расфасованную продукцию.

5.4.3.2 Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

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

а) описание сырья или материалов, включающее:

- наименование и/или внутренний код;
- ссылку на фармакопейную статью или другую НД;
- названия утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя продукции;
- образец печатных материалов;

б) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

в) требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;

г) условия хранения и меры предосторожности;

д) срок годности или максимальный период хранения до повторного контроля.

5.4.3.3 Спецификации на промежуточную и не расфасованную продукцию

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

5.4.3.4 Спецификации на готовую продукцию

Спецификации на готовую продукцию должны содержать:

а) наименование лекарственных средств и код, где это применимо;

б) состав или ссылку на него;

в) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке и маркировке;

г) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

д) качественное и количественное определению с указанием допустимых пределов показателей;

е) условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;

ж) срок годности.

O'zDSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.4.4 Производственная рецептура и технологические инструкции

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

5.4.4.1 Производственная рецептура должна содержать:

а) наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;

б) описание лекарственной формы, дозировка препарата и размера серии;

в) перечень всех исходных материалов, которые будут использоваться, с указанием количества каждого; также должно быть указано любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;

г) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

5.4.4.2 Технологические инструкции должны содержать:

а) данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;

б) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее необходимого оборудования (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);

в) технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие (например: проверку сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);

г) инструкции по любому контролю в процессе производства с указанием предельных значений;

д) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;

е) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

5.4.5 Инструкции по упаковке

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

а) наименование препарата;

б) описание его лекарственной формы и дозировки, где это необходимо;

в) количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;

г) полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

д) при необходимости, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности продукции;

е) подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в очистке линии перед началом работы;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ж) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

з) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

5.4.6 Протоколы производства серий

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

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

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

а) наименование продукции;

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

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

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

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

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

ж) протоколы контроля в процессе производства и фамилию лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;

з) выход продукции на различных стадиях производства;

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

5.4.7 Протоколы упаковки серий

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

O'z STANDART AGENTLIGI DAVLAT STANDARTLASHTIRISH ZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

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

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

а) наименование продукции;

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

в) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;

г) фамилии операторов различных важных этапов;

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

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

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

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

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

5.4.8 Методики и протоколы

5.4.8.1 Получение

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

5.4.8.1.2 Протоколы получения должны содержать:

а) наименование материала на накладной и на таре;

б) внутризаводское наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования по пункту (а);

в) дату получения;

г) наименование поставщика и, если это возможно, производителя;

д) номер серии производителя или справочный номер;

е) общее количество и число полученных единиц упаковок;

ж) номер серии, присвоенный после получения;

и) любые примечания, относящиеся к данным (например, по состоянию тары).

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

5.4.8.2 Отбор проб

Следует иметь письменные методики для отбора проб, содержащие сведения о лице(ах), уполномоченных брать пробы, об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества (см. пункт 5.6.5.3).

5.4.8.3 Проведение испытаний

Следует иметь письменные методики для испытания материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие методы и используемое оборудование. Проведенные испытания должны быть запротоколированы (см. пункт 5.6.6.3).

5.4.8.4 Прочее

5.4.8.4.1 Должны быть в наличии письменные методики, устанавливающие порядок разрешения и отклонения материалов и продукции, в частности, выдачи Уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции для продажи в соответствии с требованиями, изложенными в пункте 5.2.3.2.

5.4.8.4.2 Следует вести и сохранять протоколы дистрибуции каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии, если в этом возникнет необходимость (см. раздел 4.8).

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

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

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

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

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

STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

5.5.1 Принцип

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

5.5.2 Общие требования

5.5.2.1 Технологический процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.

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

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

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

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

5.5.2.6 Если закупается промежуточная и не расфасованная продукция, то с ней при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

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

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

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

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

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

5.5.2.12 В течение всего времени обработки все используемые материалы, контейнеры для нерасфасованной продукций, основные единицы оборудования и при необходимости помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH

обрабатываемой продукции или вещества, а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

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

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

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

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

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

5.5.3 Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса

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

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

а) изготовление в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и для некоторых других биологических препаратов) или разделение циклов производства во времени с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;

б) обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

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

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

O'zDSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUKOFOTLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

е) использование в производстве «закрытых систем»;

ж) контроль наличия остатков предыдущего продукта или моющих средств и маркировка оборудования с указанием статуса чистоты.

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

5.5.4 Валидация

5.5.4.1 Мероприятия по валидации должны способствовать надлежащей производственной практике; их следует проводить в соответствии с установленными методиками. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.

5.5.4.2 При введении нового промышленного регламента или нового метода производства, необходимо доказать их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных веществ и оборудования позволяет постоянно получать продукцию требуемого качества.

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

5.5.4.4 Для постоянного подтверждения достижения требуемых результатов следует проводить критическую ревалидацию технологических процессов и методик.

5.5.5 Исходное сырье

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

5.5.5.2 Исходное сырье следует закупать только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, если это возможно, непосредственно у производителя. Рекомендуется, чтобы спецификации, установленные производителем на исходное сырье, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты производства и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, а также рекламаций и методик отклонения были обсуждены между производителем и поставщиком.

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

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

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.5.5.5 Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (см. п. 5.5.2.13). Этикетки должны содержать, по крайней мере, следующую информацию:

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

Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю вышеуказанную информацию в маркировке не обязательно.

5.5.5.6 С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована подлинность содержимого каждой тары с исходным сырьем. Тара из которой были отобраны пробы, должна быть промаркирована.

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

5.5.5.8 Исходное сырье должны выдавать только назначенные лица в соответствии с документально оформленной методикой (СОП), чтобы гарантировать, что нужное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

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

5.5.5.10 Вещества, выданные для каждой серии, должны храниться рядом и быть отчетливо маркированы как таковые. Возможно использование для изготовления одной серии лекарственных средств АФИ разных серий от одного производителя.

5.5.6 Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

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

5.5.6.2 Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в соответствующих условиях.

5.5.6.3 Критические процессы должны пройти валидацию (см. пункты 5.5.4.1-5.5.4.4).

5.5.6.4 Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль производственной среды.

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

5.5.7 Упаковочные материалы

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

5.5.7.4 Просроченный или непригодный к употреблению первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать.

5.5.8 Операции по упаковке

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

а) общего внешнего вида упаковок;

б) комплектности упаковок;

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в) использованы ли соответствующие виды продукции и упаковочных материалов;

г) правильности любого штампования;

д) правильности функционирования контрольных устройств на линии.

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

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

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

5.5.8.14 После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии следует уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать. Возвращение на склад материалов, на которых не проставлен код (номер серии), следует проводить в соответствии с документированной методикой.

5.5.9 Готовая продукция

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

5.5.9.2 Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выдачей разрешения на выпуск продукции для продажи, описана в разделе 5.6 («Контроль качества»).

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

5.5.10 Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы

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

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

5.5.10.5 Продукция, возвращенная из продажи и вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение основательной химической переработки для регенерации активного ингредиента. Любое предпринятое действие следует соответствующим образом протоколировать.

5.6 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

5.6.1 Принцип

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, он также распространяется на процедуры организации, документирования и выдачи разрешений, которые гарантируют, проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие, что исходные и упаковочные материалы не разрешены для использования, а продукция - для продажи или поставки прежде, чем их качество было признано удовлетворительным.

Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основополагающим принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества считается его независимость от производственного отдела (см. также раздел 4.1).

5.6.2 Общие требования

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

5.6.2.2 Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в разделе 4.2. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения всех методик по контролю качества, хранение контрольных образцов материалов и препаратов, обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и препаратами, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции следует осуществлять в соответствии с документированными методиками и при необходимости их результаты протоколируются.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

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

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

5.6.3 Надлежащая лабораторная практика контроля качества

5.6.3.1 Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в разделе 5.3.

5.6.3.2 Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий в соответствии с принципами, подробно изложенными в разделе 5.7 («Производство и анализ по контракту»), может допускаться по особым причинам, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

5.6.4 Документация

5.6.4.1 Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в разделе 5.4. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества, и в распоряжении отдела контроля качества должна находиться документация следующих категорий:

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

5.6.4.2 Любую документацию по контролю качества, относящуюся к протоколу серии, следует хранить один год после истечения срока годности серии и, по крайней мере, пять лет после утверждения Уполномоченным лицом в установленном порядке.

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

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

O'ZBEKISTON STANDARTLASHTIRISH VA MUVOFIQLASHTIRISH DAVLAT INSPEKTSIYASI BOSHQARMASI

5.6.5 Отбор проб

5.6.5.1 Взятие пробы следует осуществлять в соответствии с утвержденными документированными методиками, которые определяют:

а) способ отбора пробы;

б) используемое оборудование;

в) количество пробы, которое должно быть отобрано;

г) инструкции по любому требуемому разделению пробы;

д) тип и состояние тары, используемой для пробы;

е) идентификацию тары с отобранными пробами;

ж) любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;

з) условия хранения;

и) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

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

5.6.5.3 Тара для проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы, а также обозначение тарных мест, из которых были отобраны образцы.

5.6.5.4 Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в Приложении 17.

5.6.6 Проведение испытаний

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

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

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

а) наименование материала или препарата и при необходимости лекарственной формы;

б) номер серии и при необходимости название производителя и/или поставщика;

в) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

г) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов;

д) даты проведения испытаний;

е) фамилии лиц, выполнивших испытания;

ж) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;

з) четкое заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица.

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.6.6.5 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить в соответствии с документированными инструкциями.

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

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

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

5.6.7 Программа текущего испытания стабильности

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

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

5.6.7.3 Эта программа, главным образом, касается лекарственного средства в упаковке, предназначенной для продажи, однако также следует уделять внимание включению в программу испытания стабильности нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и/или перед передачей с производственного участка на участок упаковки, необходимо оценить и изучить влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Кроме того, следует уделять внимание промежуточной продукции, которая хранится или используется длительное время. Исследование стабильности лекарственного средства, подготовленного к применению, осуществляют на этапе разработки препарата; таким образом, нет необходимости контролировать ее с помощью программы дальнейшего испытания стабильности. Однако если это является необходимым, стабильность подготовленного к применению лекарственного средства также следует контролировать.

5.6.7.4 Программа текущего испытания стабильности должна быть изложена в документированном протоколе в соответствии с общими правилами, приведенными

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в разделе 5.4, а результаты официально представлены в виде отчета. Оборудование, используемое для программы текущего изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно пройти квалификацию и обслуживаться в соответствии с общими правилами, изложенными в разделе 5.3 и Приложении 13.

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

• номер серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, если это применимо;

• соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;

• критерии приемлемости;

• ссылки на методы испытаний;

• описание системы контейнер/укупорочный элемент;

• частоту испытаний (точки контроля во времени);

• описание условий хранения (следует использовать стандартизированные ICH услови для длительного испытания стабильности 1, соответствующие условиям, указанным в маркировке препарата);

• другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

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

5.6.7.7 Количество серий и частота испытаний должны обеспечить необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу испытания стабильности ежегодно следует включать, как минимум, одну серию произведенного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии). В случае лекарственных средств, для дальнейшего испытания стабильности которых необходимо проведение испытаний с использованием животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования в протоколе могут быть использованы планы с применением брэкетинга и построения матриц.

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

5.6.7.9 Результаты дальнейшего испытания стабильности должны быть в распоряжении ключевого персонала и особенно Уполномоченного(ых) лица (лиц). Если дальнейшее изучение стабильности осуществляется на другом участке вне участка производства нерасфасованной продукции или готовой продукции, должно быть письменное соглашение между сторонами - участницами. Результаты дальнейшего испытания стабильности должны

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

предоставляться на производственный участок для проверки со стороны компетентного уполномоченного органа.

5.6.7.10 Несоответствие спецификациям или значительные нетипичные тенденции следует исследовать. О любом критичном подтвержденном результате, который находится за пределами спецификации, или о значительной отрицательной тенденции следует информировать соответствующие компетентные уполномоченные органы. При этом в соответствии с требованиями раздела 5.8 данного стандарта, а также консультируясь с соответствующими компетентными уполномоченными органами следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

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

5.7 ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ПО КОНТРАКТУ

5.7.1 Принцип

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

Примечание: Требования, приведенные в данном разделе, устанавливают ответственность производителей перед компетентными уполномоченными органами РУз в плане регистрации лекарственных средств и выдачи лицензии на производство. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая регулируется другими соответствующими нормативными актами РУз.

5.7.2 Общие требования

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

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

5.7.3 Заказчик

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

5.7.3.2 Заказчик должен обеспечить исполнителя всей необходимой информацией, чтобы последний мог правильно выполнить заказанные работы в соответствии с регистрационным досье и другими узаконенными требованиями. Заказчик должен

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

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

5.7.4 Исполнитель

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

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

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

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

5.7.5 Контракт

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

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

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

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

LITSENZIYA AMALDAGI AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH VA DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

5.7.5.5 В контракте должно быть предусмотрено право заказчика на аудит передаваемой на аутсорсинг деятельности (технические средства, технологический процесс и процесс контроля качества), которая выполняется исполнителем или взаимно согласованной стороной.

5.7.5.6 В случае контроля качества по контракту исполнитель подлежит инспектированию со стороны компетентного уполномоченного органа.

5.8 РЕКЛАМАЦИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ

5.8.1 Принцип

Все рекламации и другая информация относительно потенциально дефектной продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками. Обязательно должна быть создана система, которая при необходимости позволяет быстро и эффективно отозвать из торговой сети продукцию с известными или предполагаемыми дефектами, а именно если:

а) при выявлении многократных обращений с жалобами от потребителей, что лекарственный препарат оказался вредным при обычных условиях его применения;

б) в случае наблюдения любой серьезной побочной реакции на лекарственных препарат, не предусмотренной результатами исследования по применению;

в) качественный и количественный состав не соответствует указанному в регистрационном досье;

г) контроль лекарственного средства и/или ингредиентов, а также контроль промежуточных стадий производственного процесса не был проведен или не были выполнены некоторые другие требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи лицензии на производство.

Компетентные уполномоченные органы могут ограничить запрет на распространение лекарственного средства или его изъятие из продажи только теми сериями, которые являются предметом рассмотрения.

5.8.2 Рекламации

5.8.2.1 Следует назначить лицо, ответственное за работу с рекламациями и за выбор принимаемых мер; в подчинении у этого лица должно быть достаточное количество вспомогательного персонала. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любой рекламации, исследовании или отзыве.

5.8.2.2 Должны быть в наличии документированные методики, определяющие действия, которые требуется предпринять в тех случаях, когда получена рекламация, касающаяся возможно дефектной продукции, включая необходимость принятия решения об отзыве.

5.8.2.3 Любая рекламация, касающаяся дефекта продукции, должна быть запротоколирована со всеми подробностями и тщательно исследована. Лицо, ответственное за контроль качества, как правило, должно принимать участие в изучении такого рода проблем.

5.8.2.4 Если дефект продукции обнаружен или предполагается в какой-то одной серии, то должно быть принято решение о проверке других серий, чтобы установить, присущ ли им

O‘z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH DAVLAT NAZORATI VA MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

такой же дефект. Особое внимание следует уделить исследованию тех серий, которые могут содержать продукцию, полученную при переработке дефектной серии.

5.8.2.5 Все решения и меры, принятые по рекламации, необходимо запротоколировать и включить в соответствующие протоколы серии.

5.8.2.6 Записи о рекламациях следует регулярно просматривать для выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, отзыва реализованной продукции.

5.8.2.7 Особое внимание следует уделять определению того, была ли рекламация следствием фальсификации.

5.8.2.8 Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы, если производитель планирует действия, являющиеся следствием возможного нарушения правил надлежащей производственной практики, порчи продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции.

5.8.3 Отзывы

5.8.3.1 Требуется назначить лицо, ответственное за осуществление и координацию отзывов, в подчинении у которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки с необходимой срочностью всех аспектов отзывов. Это ответственное лицо, как правило, должно быть независимо от организации сбыта и маркетинга. Если это лицо не является Уполномоченным лицом, то последнее должно быть проинформировано о любом действии по отзыву.

5.8.3.2 В целях организации всей деятельности по отзывам должны быть разработаны документированные методики, регулярно проверяемые и при необходимости актуализируемые.

5.8.3.3 Необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время.

5.8.3.4 Если продукцию намерены отозвать в связи с имеющимся или предполагаемым дефектом, то необходимо сразу проинформировать все компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена эта продукция.

5.8.3.5 Протоколы дистрибуции должны быть легкодоступны лицу(ам), ответственному(ым) за отзывы, и содержать достаточную информацию об оптовых торговцах и непосредственно заказчиках, получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и/или факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции), включая тех, которые связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств.

5.8.3.6 Отозванную продукцию следует идентифицировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о том, как с ней поступить.

5.8.3.7 Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (баланс) между поставленным и возвращенным количеством продукции.

5.8.3.8 Периодически следует оценивать эффективность мероприятий по отзывам.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

5.9 САМОИНСПЕКЦИЯ

5.9.1 Принцип

В целях контроля соответствия принципам и выполнения правил надлежащей производственной практики, а также предложения необходимых предупреждающих и корректирующих действий следует проводить самоинспекцию.

5.9.1.1 Вопросы, касающиеся персонала, помещения, оборудование, документацию, технологического процесса, контроля качества, дистрибуцию лекарственных средств, мероприятия по работе с рекламациями и по отзывам, а также деятельности по проведению самоинспекций должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

5.9.1.2 Самоинспекцию должно(ы) проводить независимо и обстоятельно назначенное(ые) компетентное(ые) лицо (лица) из числа сотрудников компании. При необходимости может быть проведен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

5.9.1.3 Проведение всех самоинспекций следует протоколировать. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций и при необходимости предложения предупреждающих и корректирующих действий. Также должны быть составлены официальные отчеты о действиях, предпринятых вследствие инспекций.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 1
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1 Принцип

К производству стерильной продукции предъявляют особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особо важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо тщательным образом придерживаться способов изготовления и методик, которые четко установлены и прошли валидацию. Никакая конечная стадия процесса или испытания готовой продукции не могут рассматриваться как единственный фактор, удостоверяющий стерильность или другие стороны качества.

Примечание. В данном стандарте не изложены подробные методы для определения чистоты воздуха, поверхностей и т. д. в отношении количества микроорганизмов и частиц. Справочную информацию можно получить из других документов, таких как стандарты EN/ISO и/или действующих нормативных документов РУз.

2 Общие требования

2.1 Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2.2 Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: во-первых, когда продукцию подвергают конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), и, во-вторых, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

2.3 Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируют в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции, или обрабатываемых материалов.

Для соответствия требованиям в условиях «эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние - это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Эксплуатируемое» состояние - это условие, при котором система чистого помещения, оборудования функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала.

«Эксплуатируемое» состояние и «оснащенное» состояние должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

Для производства стерильных лекарственных средств выделяют четыре класса.

Класс А: Локальная зона для операций, которые представляют высокий риск для качества продукции, например: зоны дозирования, укупорки емкостей, открытия ампул и флаконов, смешивания в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 m/s (руководящий норматив), что применимо к открытому рабочему месту в чистом помещении. Поддерживание ламинарности должно быть доказанным и валидированным. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками можно использовать однонаправленный поток воздуха
с меньшими скоростями.

Класс В: Окружающая среда для зоны класса А в случае изготовления и наполнения в асептических условиях.

Классы С и D: Чистые зоны для осуществления менее критичных стадий производства стерильной продукции.

3 Классификация чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует классифицировать в соответствии со стандартом ГОСТ Р ИСО 14644-1 и/или действующих нормативных документов. Установление класса следует четко размежевать с мониторингом окружающей среды при проведении процесса.

Максимально допустимое количество частиц в воздухе для каждого класса приведено в Таблице 1.

Таблица 1

Класс	Максимально допустимое количество частиц в 1 m^3 воздуха при размере частиц равном или больше указанного			
	Оснащенное состояние		Эксплуатируемое состояние	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не	не

Для установления класса в зонах класса А минимальный объем пробы воздуха из одного места отбора должен составлять 1 m^3. Класс А по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 4.8 в отношении установления пределов для частиц размером > 5,0 mkm. Класс В (в оснащенном состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 5 в отношении частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащенном и эксплуатируемом состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 7 и ISO 8 соответственно. Класс D (в оснащенном состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 8. Для установления класса в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-1 и стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-1 изложена методология, в которой установлены как минимальное количество мест для отбора

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

проб, так и размер пробы с учетом пределов для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

Для установления класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткой трубкой для отбора пробы из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером > 5,0 mkm в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокинетические насадки для отбора проб.

Класс в эксплуатируемом состоянии может быть доказан во время обычной работы, моделирующей рабочие операции, или в ходе фасовки питательных сред, как того требует моделирование «наихудшего случая». В стандарте EN ISO 14644-2 и в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-2N представлена информация относительно испытаний для доказательства постоянного соответствия установленному классу чистоты.

4 Мониторинг чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует подвергать рутинному контролю во время работы, а точки отбора проб для текущего контроля выбирать на основе анализа риска и результатов, полученных при валидации (аттестаций) чистых помещений и/или чистых зон.

Для зон класса А контроль частиц следует проводить все время на протяжении критичного процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы) или радиологический риск. В таких случаях мониторинг во время рутинных операций по настройке оборудования следует осуществлять до появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. Зоны класса А следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога. Признано, что не всегда является возможным продемонстрировать низкие уровни частиц размером > 5,0 mkm в месте фасовки при ведении технологического процесса из-за образования частиц или капель из самой продукции.

Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы контроля частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. Зоны класса В следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы изменения уровня контаминации и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога.

Системы контроля воздуха в отношении частиц должны состоять из независимых счетчиков частиц; из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц; или объединять эти два подхода. Выбранные системы должны быть подходящими, учитывая размер частиц. Если применяются дистанционные системы отбора проб, следует уделять внимание длине трубки и радиусам любых загибов трубки, учитывая потери частиц в этой трубке. При выборе системы контроля следует также учитывать любой риск со стороны материалов, которые используют во время

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

производственных операций, например, живых организмов или радиофармацевтических препаратов.

Размер проб, которые отбирают с целью контроля при использовании автоматизированных систем, как правило, является функцией уровня отбора проб используемой системы. Нет необходимости, чтобы объем проб был таким же, как при официальном установлении класса чистых помещений или оборудования с чистым воздухом.

В зонах класса A и B мониторинг концентрации частиц размером > 5.0 mkm имеет особенное значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером > 5.0 mkm могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и тому подобное. Однако, непрерывное или регулярное определение низких уровней является индикатором возможного случая контаминации и должно быть расследовано. Такие случаи могут свидетельствовать о начальном несоответствии системы HVAC, повреждении оборудования для наполнения или могут также указывать на несоблюдение правил во время установки машины и рутинной работы.

Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в Таблице 1 должно достигаться после короткого периода уборки на протяжении 15-20 минут после завершения операций при отсутствии персонала.

Контроль зон класса C и D при проведении операций следует осуществлять в соответствии с принципами управления риском для качества. Требования к предупредительному пределу и пределу, требующему принятия мер, будут зависеть от характера выполняемых операций, однако должен быть достигнут рекомендованный «период очистки».

Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные стандарты чистоты.

Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в Таблице 2 (см. также пункты 10.7-11.4 данного приложения).

Таблица 2

Класс	Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации (см. пункты 10.7-10.9 данного приложения)
A	Фасовка продукции, когда риск почти исключен
C	Приготовление растворов, когда риск почти исключен. Фасовка продукции
D	Приготовление растворов и подготовка компонентов для последующей фасовки

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. пункты 10.10-11.4 данного приложения)
A	Приготовление и фасовка в асептических условиях
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами первичной упаковки после мойки

O'z DSt STANDART HUQUQIY MAQOMIGA EGA EMAS
DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

4.1 Необходимо проверять зоны в «Функционирующем» состоянии для контроля различных классов чистоты по частицам.

4.2 При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вреда защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены при проведении обзора документации протокола серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После критических операций необходимо проводить контроль поверхностей и персонала.

Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

Рекомендованные пределы при микробиологическом контроле чистых зон во время эксплуатации приведены в Таблице 3

Таблица 3

Рекомендованные пределы микробиологической контаминации (a)				
Класс	Проба воздуха, КОЕ/m^3	Седиментация на пластину (d = 90 mm), КОЕ/4 часа (b)	Контактная пластина (d = 55 mm), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

Примечание:

(a) Приведены средние значения.

(b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

4.3 По результатам контроля частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: предупредительный предел и предел, требующий принятия мер. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если эти пределы превышены.

5 Изолирующая технология

5.1 Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробиологической контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из окружающей среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

варьировать от устройств с одинарными или двойными дверями к полностью герметизированным системам, включая стерилизацию.

Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для манипуляций с высоким риском, хотя признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства следует контролировать; производство в асептических условиях требует, по крайней мере, класс чистоты D.

5.2 Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

5.3 Необходимо постоянно проводить контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки/рукав.

6 Технология выдувания/дозирования/герметизации

Устройства для выдувания/дозирования/герметизации - это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе на протяжении одного беспрестанного процесса из гранулята термопласта формируют контейнеры (первичные упаковки), которые наполняют и герметизируют. Оборудование для технологии выдувания/дозирования/герметизации, используемое для производства в асептических условиях, с эффективным потоком воздуха класса А может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса С при условии использования одежды для классов A/B. Окружающая среда в оснащенном состоянии должна удовлетворять нормам как по количеству частиц, так и по количеству жизнеспособных микроорганизмов, а в эксплуатируемом состоянии - только по количеству жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувания/дозирования/герметизации, используемое в производстве продукции, подвергаемой конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), должно быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса D.

Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особенное внимание, по крайней мере, следующему:

• конструкции и квалификации оборудования,

• валидации воспроизводимости процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»,

• пространству чистого помещения, которое является окружающей средой для размещенного там оборудования,

• обучению оператора и его одежде,

• вмешательству в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом дозирования.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

7 Продукция, подвергаемая конечной стерилизации

Подготовку компонентов и изготовление большинства продукции необходимо осуществлять, по крайней мере, в окружающей среде класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация составляет особенный риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях, приготовление следует осуществлять в окружающей среде класса С.

Дозирование продукции перед окончательной стерилизацией следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса С.

Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда операция дозирования осуществляется медленно, или контейнеры (первичные упаковки) имеют широкое горло или неминуемо находятся открытыми более несколько секунд перед герметизацией, наполнение следует осуществлять в зоне класса А с окружающей средой, по крайней мере, класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса С.

8 Приготовление в асептических условиях

Работу с компонентами (первичной упаковки) после мойки следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей среде класса С; если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и изготовление продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

Проводить обработку и фасовку продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

Передачу (транспортировку) не окончательно закупоренных контейнеров (первичных упаковок) с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, или в герметических передаточных боксах в окружающей среде класса В.

Изготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо проводить в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

9 Персонал

9.1 Требуется, чтобы в чистых зонах присутствовало лишь минимальное количество необходимого персонала; это особенно важно при обработке в асептических условиях. Инспекцию и контроль, насколько возможно, следует осуществлять извне чистых зон.

O'Z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
UNVEAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9.2 Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), который работает в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

9.3 Персонал, принимающий участие в обработке материалов из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем производственном процессе, не должен входить в зоны производства стерильной продукции, если он не придерживается строгих и четко установленных методик в отношении входа.

9.4 Необходимы строгие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных лекарственных препаратов, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения анормального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья сотрудников. Действия, необходимые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

9.5 Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными так, чтобы сводить к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

9.6 В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

9.7 Необходимо, чтобы одежда и ее качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

Описание необходимой одежды для каждого класса приведено ниже.

Класс D: волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Класс C: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

Класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края штанов должны быть вставлены в бахилы, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

9.8 Повседневную одежду запрещается вносить в помещения для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый рабочий в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

обработку) защитной одеждой для каждой смены или, по крайней мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

9.9 Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, которое впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы следует выполнять в соответствии с письменными методиками. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

10 Помещения

10.1 В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими и блестящими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять моющие и при необходимости дезинфицирующие средства.

10.2 Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть, как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки; по этой же причине нежелательно использовать раздвижные двери.

10.3 Подвесные потолки должны быть герметизированы с целью предотвращения контаминации из пространства над ними.

10.4 Трубы, каналы и другие коммунальные сооружения должны быть установлены таким образом, чтобы не образовывались углубления и незакрытые отверстия, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

10.5 Запрещено располагать раковины и сливы в зонах класса A/B, где производство должно осуществляться в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или стоком должны быть воздушные пространства. Стоки в полу в чистых помещениях с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или водяными затворами для предотвращения обратного потока.

10.6 Помещения для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Последняя часть помещения для переодевания в оснащенном состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные помещения для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мойки рук должны быть только в начале помещения для переодевания.

10.7 Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и/или звукового предупреждения.

10.8 Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление относительно окружающих зон с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Pa. Особое внимание следует

O‘z STANDART AGENTLIGI
O‘ZSTANDART AGENTLIGI
O‘ZBEKISTON STANDARTLARI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

уделять защите зоны наибольшего риска для качества продукции, то есть окружающей среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых материалов, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов, бактериальных материалов или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация технических средств и обработки воздуха, выходящего из чистой зоны.

10.9 Необходимо продемонстрировать, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации, например, что с воздушным потоком в зону наибольшего риска для качества продукции не поступают частицы, источниками которых является человек, проводимая операция или машина.

10.10 В состоянии готовности должна быть система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы разницы давления. Разницу в давлении следует регулярно протоколировать или документировать иным способом.

11 Оборудование

11.1 Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента беспрерывно стерилизуется (например, в тоннеле для стерилизации).

11.2 Насколько это возможно, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены таким образом, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонтные работы можно было проводить вне чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

11.3 Если обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны, и необходимые нормы чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

11.4 Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное снабжение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С.

11.5 Все оборудование (такое, как стерилизаторы), системы обработки и фильтрации воздуха, отдушины и газовые фильтры, системы обработки, образования, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; на их повторное введение в действие должно быть выдано разрешение.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

12 Санитария

12.1 Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо старательно очищать в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития стойких штаммов требуется осуществлять регулярный контроль.

12.2 Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков (за исключением тех растворов, которые стерилизуют). Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

12.3 Для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

13 Обработка

13.1 На всех производственных стадиях, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

13.2 Препараты микробиологического происхождения не следует производить или фасовать в зонах, используемых для обработки других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или вытяжки из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

13.3 Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирующий процесс испытания с использованием питательной среды (фасовка питательных сред). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации. Моделирующий процесс испытания должен наиболее полно имитировать рутинный производственный процесс в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производства. Также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время нормального технологического процесса, а также в условиях «наихудшего случая».

Моделирующий процесс испытания при первичной валидации должны включать три последовательных удовлетворительных моделирующих испытания для каждой смены; потом их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого значительного изменения в системе HVAC, в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены и процесса. Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред, должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Следует стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, однако можно применять такие нормы:

• Если наполняли менее 5 000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы.

• Если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц:

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторной фасовки питательных сред;

б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

• Если наполняли свыше 10 000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования;

б) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

При любом количестве единиц периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. Расследование значительных неудач должно включать исследование потенциального влияния на обеспечение стерильности серий, произведенных после последней успешной фасовки питательных сред.

13.4 Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не создавала риска для технологических процессов.

13.5 Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также при необходимости на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых осуществленных действий следует протоколировать.

13.6 В чистых зонах, особенно когда проводится обработка в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

13.7 Микробиологическая контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования в отношении микробиологической чистоты, если необходимость этого была установлена в процессе мониторинга.

13.8 В чистых зонах наличие контейнеров и материалов, которым свойственное образование волокон, необходимо сводить к минимуму.

13.9 Там, где возможно, следует принимать меры, чтобы сводить к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

13.10 По окончании процесса очистки компонентов (первичных упаковок), контейнеров (емкостей) и оборудования с ними следует обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

13.11 Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также время между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующие условиям хранения.

13.12 Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и утвержденных способов хранения.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

13.13 Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой конечной стерилизации. Если для препаратов, подвергаемых конечной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие предусмотренные в графике интервалы. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед фасовкой.

13.14 Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Необходимо, чтобы негорючие газы проходили через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

13.15 Эффективность любой новой процедуры должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

14 Стерилизация

14.1 Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в действующем издании Европейской фармакопеи, либо другой соответствующей нормативной документации или, когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и лицензии на производство.

14.2 Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить протоколы с результатами.

14.3 Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

14.4 Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы загрузки и провести их валидацию.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

14.5 Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Необходимо, чтобы биологические индикаторы хранили и использовали в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировали методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию из самих индикаторов.

14.6 Должны быть четкие способы дифференциации не простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичных упаковок) должны быть четко маркированы с указанием названия материала, номера его серии и обозначения, простерилизован ли он или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, действительно ли серия стерильна.

14.7 Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять протоколы. Они должны быть утверждены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

15 Термическая стерилизация

15.1 Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время/температура с соответствующей длиной шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую точность и четкость. Место расположения температурных зондов, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного зонда, расположенного в том же месте.

15.2 Можно также использовать химические или биологические индикаторы, но они не могут заменять физические измерения.

15.3 Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы вся загрузка во всем объеме достигла необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

15.4 После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни один негерметический контейнер не будет разрешен для использования.

16 Влажный жар

16.1 Для контроля процесса стерилизации влажным жаром необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролирующих приборов и от записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Система управления и нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. На протяжении периода стерилизации показания независимого температурного зонда следует постоянно проверять по сравнению с показаниями

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, также может быть необходимо регистрировать температуру в этом месте на протяжении всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

16.2 Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных контейнерах (первичных упаковках), должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при необходимой температуре на протяжении необходимого времени.

16.3 Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

17 Сухой жар

Применяемый процесс стерилизации сухим жаром должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то, как часть валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

18 Стерилизация облучением

18.1 Стерилизация облучением используется, главным образом, для стерилизации чувствительных к нагреванию материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

18.2 Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей целесообразно использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать на протяжении короткого отрезка времени по окончании облучения.

18.3 Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

18.4 Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладок.

18.5 Процедуры обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

чувствительный к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

18.6 Общая доза излучения должна быть дана на протяжении определенного короткого промежутка времени.

19 Стерилизация оксидом этилена

19.1 Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала

19.2 Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; необходимо принять меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микробов в материал, такой как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

19.3 Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время следует привести в соответствие с противоположным требованием - свести к минимуму время перед стерилизацией.

19.4 Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть протокола серии.

19.5 Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот (эти) протокол(ы) должен(ны) составлять часть протокола серии.

19.6 Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до установленного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

20 Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке

20.1 Если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке, то одна фильтрация не может рассматриваться как достаточный способ. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, следует отдавать преимущество стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 mkm (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (первичные упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
MAHSULOT SIFATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

20.2 В результате того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой может быть целесообразная вторая фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

20.3 Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

20.4 Целость стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как испытание на возникновение точечных пузырьков, диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол серии. Целость критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров необходимо подтверждать после использования. Целость других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

20.5 Один и тот же фильтр не следует использовать на протяжении более чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

20.6 Фильтр не должен влиять на продукцию путем удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

21 Окончание процесса производства стерильной продукции

21.1 Частично закупоренные флаконы с лиофилизированной продукцией следует обрабатывать в условиях класса А на протяжении всего времени пока не будет полностью вставлена пробка. Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. Контейнеры, закрытые запайкой например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100 % случаев необходимо испытывать на целость. Образцы других первичных упаковок следует проверять на целость согласно соответствующим методикам.

21.2 Система укупорки контейнера в случае флаконов, заполняемых в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышка не будет обжата на закупоренном пробкой флаконе. То есть, обжим крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после укупорки пробкой. Поскольку оборудование, используемое для обжима крышек на флаконах, может быть источником большого количества невидимых частиц, его следует располагать как отдельную позицию, которая оборудована адекватной системой вытяжной вентиляции. Обжим крышек на флаконах можно осуществлять в асептических условиях с применением простерилизованных крышек или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. Если принят последний подход, флаконы должны быть защищены путем пребывания в условиях класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышки. Флаконы без пробок, или

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в которых пробки смещены, следует удалить до обжима крышек. Если при обжиме крышек необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для предотвращения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации. Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжима крышек может быть целесообразным использование ограничивающих доступ барьеров и изоляторов. Контейнеры (первичные упаковки), закупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного промежутка времени.

21.3 Заполненные контейнеры (первичные упаковки) с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать поштучно на посторонние включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то его следует осуществлять при соответствующих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, осуществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения при необходимости в очках; при выполнении такого вида контроля следует предоставлять частые перерывы. Если используются другие методы контроля, то процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования необходимо периодически проверять. Результаты необходимо протоколировать.

22 Контроль качества

22.1 Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Необходимо, чтобы это испытание прошло валидацию для каждой соответствующей продукции.

22.2 В тех случаях, когда выдача разрешения на выпуск санкционируется по параметрам производственного процесса, особое внимание должно быть уделено его валидации и полному контролю.

22.3 Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, но особенно необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, дозирование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходила фасовка в начале и в конце изготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продукции, подвергнутой термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 2
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1 Область применения

1.1 Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов (далее - "биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты") является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Фармацевтические субстанции и лекарственные препараты могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Настоящее Приложение служит руководством для всего спектра биологических фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

1.2 Требования, установленные настоящим Приложением, распространяются на антибиотики на биологических стадиях их производства. Правила производства лекарственных препаратов, полученных из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены Приложением 12 к настоящему стандарту, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов Приложением 5 к настоящему стандарту.

1.3 Настоящее Приложение разделено на две основные части:

а) Общее руководство - содержит дополнительные правила производства биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная от контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

б) Специальное руководство по отдельным типам продукции - содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

1.4 Область применения настоящего Приложения включает два аспекта:

а) стадия производства:

- биологически активная субстанция;
- производство биологических лекарственных средств;

б) вид продукции: настоящее Приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

1.5 Эти два аспекта представлены в Таблице 1. Уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических фармацевтических субстанций, однако принципы настоящих Правил должны соблюдаться всегда.

1.6 Если нормативными актами Республики Узбекистан установлены специальные требования:

а) для тканей и клеток, используемых для производства лекарственных средств, которые становятся биологическими фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов;

б) в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, в которых кровь или

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
SIFAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BO‘LIMI

компоненты крови используются в качестве исходного сырья в части установления требований к отбору доноров, к качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранении и транспортировке человеческой крови и ее компонентов;

в) для производства и контроля генетически модифицированных организмов, в отношении которых должна быть обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами, в целях установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности, - такие требования должны соблюдаться.

Таблица 1. Область применения настоящего Приложения

Тип и источник материалов	Пример продукции	Применение настоящих Правил к стадиям производства (выделено серым фоном)			
1.Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные препараты, иммунные сыворотки	Сбор растений, органов, тканей или жидкостей <1>	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2.Вирусы или бактерии/ ферментация/ культуры клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного <2> и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	Культура клеток и (или) ферментация	Инактивация при необходимости, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
3.Биотехнология /ферментация/ культуры клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	Культура клеток и или) ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4.Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные препараты	Главный и рабочий трансгенный банк	Резка, смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
5.Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор растений <3>	Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
6.Человеческого происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей	Смешивание и (или) первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
7.Человеческого и (или) животного происхождения	Лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	Донация, поставка и испытания исходных тканей и клеток <6>	Производство векторов <4>, очистка клеток и обработка. Очистка и обработка производственных	Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего	Приготовление, наполнение

O'z STANDARTLASHTIRISH AGENTLIGI DAVLAT STANDARTLASHTIRISH NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

			векторов <5> и клеток	банков клеток или клеточного запаса	
	Лекарственные препараты терапии соматическими клетками	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток <6>	Создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
	Лекарственные препараты тканевой инженерии	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток <6>	Первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение

Усиление требований

Термины приведены в настоящем Приложении.

<1> Пункт 12.1 настоящего Приложения.

<2> Пункты 9.1 – 9.9 настоящего Приложения.

<3> Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях.

<4> Когда это вирусные векторы, применяется строка 2 таблицы.

<5> Требования к человеческим тканям и клеткам, используемым при производстве лекарственных средств, содержатся в нормативных актах Республики Узбекистан.

2 Принцип

2.1 Производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

2.2 В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использование химических и физических методов, способных демонстрировать высокую степень надежности, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Указанные биологические процессы могут демонстрировать свойственную им изменчивость, что приводит к существенному диапазону побочных продуктов различной природы. Поэтому принципы управления рисками для качества особенно важны для данного класса материалов и должны соблюдаться при разработке методов контроля на всех стадиях производства для минимизации вариабельности и уменьшения возможности контаминации и перекрестной контаминации.

2.3 Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. Многие лекарственные препараты имеют ограниченную устойчивость к широкому спектру методов очистки, в особенности к методам,

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

предназначенным для инактивации или устранения посторонних вирусных контаминантов. Для сведения к минимуму возможности такой контаминации производитель должен уделять основное внимание планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

2.4 Спецификации на продукцию (в частности, спецификации в общих фармакопейных статьях, фармакопейных статьях, регистрационное досье) должны определять, могут ли (и если могут, то до какой степени и до какой стадии) вещества и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или же они должны быть стерильными. Производство также должно соответствовать другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования (например, количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

2.5 Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы (например, путем фильтрации), производство должно проводиться в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например, для удаления или инактивации вирусов, необходимо руководствоваться соответствующими утвержденными процедурами. Применение соответствующего контроля и мониторинга за состоянием производственной среды, и, где это является возможным, системы уборки и стерилизации "на месте" вместе с использованием закрытых систем может значительно уменьшить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации.

2.6 Контроль включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс, и особое значение имеет контроль в процессе производства.

2.7 Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные препараты, должны соответствовать требованиям законодательства Республики Узбекистан в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток. Забор материалов и проведение испытаний должны проводиться в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования.

2.8 Биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты должны соответствовать требованиям нормативных актов Республики Узбекистан в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и для применения в ветеринарии.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

3 Персонал

3.1 Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый

очисткой, обслуживанием или контролем качества), должен проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и охраны окружающей среды.

3.2 Для обеспечения безопасности продукции должно приниматься во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе осуществляющие контроль), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также должны проходить регулярные медицинские осмотры.

3.3 Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, должны препятствовать работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники должны проходить медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены. Медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

3.4 С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, должны быть приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

4 Помещения и оборудование

4.1 Степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды должны быть дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

4.2 Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и устранение, хотя контаминация может проявиться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные измерения, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, должны проводиться

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

в соответствии с принципами управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных препаратов). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества должны учитывать принципы, изложенные в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему стандарту.

4.3 Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, должна осуществляться в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то также необходимо использовать только специально предназначенные для этого производственные помещения.

4.4 Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если перечисленные ниже или эквивалентные факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции) являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

а) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инактивации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

б) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий) на стадии разработки стратегии контроля должны учитываться такие факторы, как состояние здоровья доноров с целью снижения риска полной потери продукции;

в) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

г) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор должны быть отвалидированы (в том числе для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха);

д) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, необходимо проводить в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

е) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (в частности, следует

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
QAYTA NAZORAT QILISH
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

ж) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

4.5 Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (в частности, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных выше факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небиологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, контроля времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

4.6 Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не должны противоречить мероприятиям и процедурам. необходимым для обеспечения качества продукта.

4.7 Системы воздухоподготовки должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции должно быть принято на основании принципов управления рисками для качества.

4.8 Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами) используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления должны быть четко определены и должны находиться под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

4.9 Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации во время проведения работ.

4.10 Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что должно быть подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

4.11 При наличии возможности рекомендуется использовать системы "очистки на месте" и "обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентилей на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

4.12 Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, срок их службы должен быть определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

4.13 Конструкция дренажных систем должна позволять проводить эффективную

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

нейтрализацию и деконтаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Должно быть обеспечено выполнение требований законодательства Республики Узбекистан с целью минимизации риска контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

4.14 Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее и (или) критическое исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

5 Животные

5.1 Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Можно выделить две большие группы источников:

а) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

б) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

5.2 Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

5.3 В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных, другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) должны контролироваться и регистрироваться согласно постоянно действующей программе мониторинга. Для организации таких программ необходимо получать консультацию соответствующего специалиста. В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, должны быть проведены и зарегистрированы соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. Должна быть разработана процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой материал животного происхождения в качестве исходного материала или исходного сырья. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, там где применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем взятии материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы должен учитываться период выведения лекарственных средств, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья,

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATI
MUKOFOT QILASHTIRISH
BOSHQARMASI

что должно быть оформлено документально.

5.4 Особое внимание необходимо уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

5.5 Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

5.6 Особое внимание должно быть уделено выполнению требований нормативных актов Республики Узбекистан, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении виварием, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

5.7 Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

5.8 Для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, должна существовать система их идентификации.

6 Документация

6.1 Для исходного сырья и исходных материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике происхождении, цепи поставок, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

6.2 Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. В отношении аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора, продукция должна рассматриваться как одна серия.

6.3 Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются человеческие клетки или ткани доноров, должна быть обеспечена полная прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения лекарственного препарата в месте его применения. Одновременно с этим должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата,

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
SIFAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

должны храниться в течение тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для использования в особых случаях, как например клетки от специально подобранного донора. Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. При производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должна быть обеспечена прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

7 Производство

7.1 Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость. Повторная оценка должна проводиться в процессе обзоров качества продукции.

7.2 Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

8 Исходное сырье и исходные материалы

8.1 Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства должна проводиться идентификация всех исходных материалов.

8.2 При оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание необходимо уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами. Также должно быть уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции

O‘z DSt STANDART AGENTLIGI RAQAMLASHTIRISH QAYDNOMASI

асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом).

8.3 Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов должно основываться на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения 1 к настоящему стандарту. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки, например, на стадии получения фармацевтической субстанции, тогда стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

8.4 При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, такая стерилизация, при наличии возможности, должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, использующиеся для инактивации биологических материалов (в частности, радиация и фильтрация).

8.5 Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей и клеток. Рекомендуется по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости их использование должно быть обосновано, а их применение в технологическом процессе должно быть прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

8.6 Для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

а) их приобретение, донация и проведение испытаний должно осуществляться в соответствии с нормативными актами РУз. Организации, поставляющие исходное сырье, должны иметь разрешение уполномоченного органа исполнительной власти в соответствии с законодательством РУз. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

б) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных актов РУз;

в) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях по взятию и (или) проверке тканей, в том числе для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток. В таких случаях РУз должно быть назначено лицо, которое отвечает за указанные этапы работы;

г) ответственное лицо в организации по взятию и (или) проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток, поставляемых производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей и клеток, поставляемых

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

организацией по взятию и (или) проверке тканей, должны быть предоставлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по взятию и (или) проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками. Такая доставка возможна с разрешения ответственного лица в организации по взятию и (или) проверке тканей;

д) транспортировка человеческих тканей и клеток к производственной площадке должна осуществляться в соответствии с соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортировки;

е) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с организации по взятию и (или) проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

ж) должно быть заключено соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями по взятию и (или) проверке тканей, спонсорами, лицами, на имя которых выданы регистрационные удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и уполномоченных лиц).

8.7 В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

а) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которыми трансфицируют пакующие клетки, и главный банк клеток, используемый для линии пакующих клеток;

б) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

в) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

г) принципы настоящего стандарта применяются, начиная от системы банка клеток, используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

8.8 При производственных процессах, в которых клетки человека и животных используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортировки и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства Республики Узбекистан.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9 Система посевной культуры и банка клеток

9.1 Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или конкретного количества генераций, производство

биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система может быть неприменимой ко всем типам высокотехнологичных лекарственных препаратов.

9.2 Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

9.3 Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в надлежащих условиях. Производственная среда должна находиться под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одно и той же зоне или одного и того же персонала. Должна быть доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы настоящего стандарта. Данная документация должна включать информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка, если применимо.

9.4 После формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению банков к использованию. Должны быть проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей должно позволять проводить оценку тенденций.

9.5 Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования должны быть приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

9.6 Лекарственные препараты на основе клеток обычно производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации должен учитывать изменения клеточного запаса.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

9.7 Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их

необходимо содержать при соответствующей температуре. Необходимо вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия должны быть оформлены документально.

9.8 Рекомендуется разделять запасы на части и хранить раздельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

9.9 (Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

10 Принципы работы

10.1 При управлении изменениями с установленной периодичностью должны рассматриваться эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

10.2 Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, должны быть определены, валидированы, документированы и поддерживаться в соответствии с установленными требованиями.

10.3 Стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, при наличии возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нестермостойкие исходное сырье и исходные материалы должны вноситься через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхностей.

10.4 Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны при наличии возможности стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам при наличии возможности рекомендуется использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

10.5 Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

10.6 Если это необходимо, должен осуществляться постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

культивирования необходимо соблюдать специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода.

10.7 Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации такие процессы следует проводить в изолированных зонах.

10.8 При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, должны быть приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов должны быть предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

10.9 Если материалы, использующиеся для производства и контроля, включая бумажные документы, явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они должны быть соответственно дезинфицированы, или информация должна передаваться другими способами.

10.10 При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

10.11 Для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс должен гарантировать полную инактивацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента должны учитываться все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

10.12 При применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества должны соблюдаться при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

10.13 Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов изложены в Приложении 12 к настоящему стандарту.

10.14 Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и проливов, в случае если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке должны существовать процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

10.15 Работа с контейнерами (например, с ампулами, флаконами), содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

10.16 Необходимо уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись "только для аутологичного применения". Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной упаковке.

10.17 В случае использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам должна быть подтверждена.

10.18 Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это должно учитываться в процедурах отзыва.

11 Контроль качества

11.1 Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

11.2 В случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

11.3 Если это допускается регистрационным досье, для определенных типов клеток (например, аутологичных клеток, используемых в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов), которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

11.4 Для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность должны проводиться на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (если применимо).

11.5 Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок до 14 дней, для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса и должен учитывать контроль и характерные свойства исходного сырья и исходных материалов.

O‘z STANDART AGENTLIGI
DAVLAT NAZORATINI AMALGA OSHIRISH UCHUN FOYDALANISH RUXSATNOMASI

Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Должна проводиться непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

а) оценка ответственным(-ыми) лицом(-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые должны охватывать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску уполномоченным лицом;

б) оценка уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

11.6 Должна быть предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи должны расследоваться в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, должны регистрироваться документально.

12 Специальное руководство по отдельным типам продукции

12.1 Лекарственные препараты животного происхождения

12.1.1 Настоящее руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать требования нормативных документов, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

12.1.2 Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны быть приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро.

O'ZBEKISTON STANDARTLASHTIRISH VA DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

12.1.3 Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными актами РУз, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание сведения от уполномоченного органа, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными актами РУз и (или) других стран, из которых сырье импортируется в РУз.

12.1.4 Мероприятия по контролю исходного сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности.

12.1.5 Должны быть предусмотрены мероприятия по контролю исходных материалов или исходного сырья, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество указанных материалов или сырья, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или исходного сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Данные мероприятия должны проводиться в отношении перемещения указанных материалов или сырья от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Необходимо осуществлять детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

12.1.6 Должны проводиться постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель должен иметь полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

12.1.7 Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Необходимо вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

12.1.8 При ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов должны соблюдаться требования нормативных актов Республики Узбекистан, касающиеся поставки и испытаний клеток животных.

12.2 Лекарственные препараты аллергенов

12.2.1 Исходные материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

12.2.2 Для гарантии соответствия поставки исходных материалов должно существовать их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения должны быть получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), которые используются для

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

экстракции аллергенов, должна существовать соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

12.2.3 Стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

12.2.4 Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, аллергоидов, конъюгатов), должны быть описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе должны быть идентифицированы и проконтролированы.

12.2.5 Смеси экстрактов аллергенов должны быть приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт должен быть определен как отдельная фармацевтическая субстанция.

12.3 Лекарственные препараты иммунных сывороток животных

12.3.1 Производитель должен уделять особое внимание контролю антигенс биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование и (или) ведение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с документально оформленными процедурами.

12.3.2 Процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

12.3.3 Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и $F(ab')_2$) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

12.4 Вакцины

12.4.1 При использовании эмбрионов птиц должно быть обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

12.4.2 Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

12.4.3 В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

12.4.4 Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта должна соответствовать технологическим инструкциям.

12.4.5 В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы), должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено

O'z STANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT MAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных органов исполнительной власти. Данная документация должна быть в наличии и доступна для проверки.

12.5 Рекомбинантные продукты

12.5.1 Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

12.5.2 Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

12.6 Лекарственные препараты моноклональных антител

12.6.1 Моноклональные антитела могут быть произведены из мышиных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

12.6.2 Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

12.6.3 Производственные условия для приготовления субфрагментов антител (например, Fab, $F(ab')_2$, scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

12.7 Лекарственные препараты трансгенных животных

12.7.1 Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

12.7.2 Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться взятие и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

12.7.3 Условия содержания и ухода за животными должны обеспечивать наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Должны быть разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

12.7.4 Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материало полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

12.7.5 Условия, при которых производится взятие материалов, должны соответствовать нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

12.8 Лекарственные препараты трансгенных растений

12.8.1 Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

12.8.2 Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры, предшествующие или следующие за мероприятиями, указанными в Общем руководстве (пункты 12.7.3 – 11.6 настоящего Приложения). Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

12.8.3 Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, должно контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания.

12.8.4 Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Должны быть приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

12.8.5 Должны быть четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Необходимо установить пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Должно быть подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

12.8.6 Должны быть зафиксированы условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных актов Республики Узбекистан, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

12.9 Лекарственные препараты генной терапии

12.9.1 Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются пунктами 12.9.1 – 12.9.13 настоящего Приложения. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые положения, изложенные в пунктах 12.10.1 – 12.10.8 настоящего Приложения.

12.9.2 Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены или от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны, быть предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов, надежность контрольных и испытательных мероприятий должна быть основана на принципах управления рисками для качества и должна соответствовать регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий должны также основываться на принципах управления рисками для качества. В случае необходимости должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

12.9.3 На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или не вирусный) и тип клеток, что должно быть учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе данной стратегии должны быть разработаны технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения

O‘z DSt STANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH DAVLAT NAZORATI VA MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

и оборудование, разработаны процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

12.9.4 Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля соответственно установленному классу биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям нормативных актов Республики Узбекистан.

12.9.5 Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды), должны организовываться на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Должно учитываться перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами содержащими генетически не модифицированные организмы.

12.9.6 При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. Программа мониторинга состояния производственной среды, если это возможно, должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

12.9.7 При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации должны приниматься меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

12.9.8 Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План должен включать описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Должно быть оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

12.9.9 Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, где это применимо, следует использовать закрытые системы. Должен быть предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

12.9.10 Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке должно контролироваться согласно принципам управления рисками для качества. Должна быть показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

12.9.11 Для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH

запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата должно быть в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

12.9.12 Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна соответствовать требованиям законодательства.

12.9.13 К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

а) такой процесс должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

б) необходимо принять меры (включая требования, указанные в пункте 4.6 настоящего Приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

в) требования прослеживаемости должны быть соблюдены. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

г) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небиологические средства доставки гена, должны быть исследованы и документально подтверждены.

12.10 Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии

12.10.1 Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут применяться пунктами 12.9.1 – 12.9.13 настоящего Приложения.

12.10.2 Для производства данных лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные к применению лекарственные средства или медицинские изделия) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

12.10.3 В случае если изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно быть заключено соглашение, содержащее достаточную информацию о медицинском изделии, для того, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного препарата. Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) соглашение производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно также предусматривать обмен информацией об отклонениях,

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

имевших место при производстве медицинского изделия.

12.10.4 Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны быть предусмотрены особые мероприятия. Должна быть обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

12.10.5 Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

12.10.6 Должное внимание необходимо уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации, например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания. Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения должны сводить к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться документально оформленные процедуры.

12.10.7 Должны быть проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Должна также учитываться необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

12.10.8 В случае необходимости должна проводиться программа мониторинга стабильности, включающая наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

13 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных настоящими Правилами, используются также следующие основные специфические понятия:

Адъювант: химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

Аллергены: вещества антигенной или гаптенной природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию;

Аллергоиды: химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина Е (IgE);

Антигены: вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки ткани), способные вызвать специфические иммунные реакции;

Антитела моноклональные: гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК;

Антитела поликлональные: антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и (или) выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена;

Антитело: белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых различий в методах их производства

O'ZBEKISTON STANDARTLASHTIRISH DAVLAT HAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH BOSHQARMASI

выделяют два главных типа антител: моноклональные антитела и поликлональные антитела;

Банк клеток: совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Содержимое каждого контейнера представляет собой кратный единый пул клеток;

Биологическая фармацевтическая субстанция: фармацевтическая субстанция, произведенная с использованием биологического источника или экстрагированная из биологического источника, которая должна быть охарактеризована с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов ее производства;

Биологический лекарственный препарат: лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция которого является биологической фармацевтической субстанцией;

Бионагрузка: уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

Вектор: агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы;

Вирусный вектор:вектор, произведенный путем модификации вируса с помощью методов молекулярной биологии для удерживания некоторых, но не всех, материнских генов вируса. При удалении генов, ответственных за способность вируса к репликации, созданный вектор является неспособным к репликации;

Вне живого организма: процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

Внутри живого организма: процедуры, проводимые внутри живых организмов;

вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств, кроме фармацевтических субстанций и упаковочного материала;

Гаптен: молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с "молекулой-носителем";

Ген: последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

Генетически модифицированный организм (ГМО): любой организм, за исключением организма человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что достичь такого изменения в результате естественного скрещивания и (или) естественной рекомбинации невозможно;

Гибридома: иммортализованная ("бессмертная") линия клеток, производящая желаемые (моноклональные) антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками;

Главный банк клеток: аликвота одного пула клеток, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

O'ZBEKISTON STANDARTLASHTIRISH VA MUVOFIQLASHTIRISH DAVLAT INSPEKTSIYASI BOSHQARMASI

Главный вирусный посевной материал: аликвота одного пула вирусов, который был получен из конкретного клона вирусов при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

Главный трансгенный банк: аликвота одного пула клеток трансгенных растений или животных, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

Закрытая система: система, в которой фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не имеют непосредственного контакта с производственной средой;

Зона: определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

Зооноз: инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые могут передаваться человеку;

Использование в условиях изоляции: любая деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом и при которой используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и охраны окружающей среды;

Исходные материалы: все материалы, из которых лекарственное средство или фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется, за исключением упаковочных материалов. Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

Клеточный запас: первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, разделенные на аликвоты и используемые в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

Ответственное лицо: специально назначенное лицо в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что биологический материал (в том числе клетки и (или) ткани человека) получен, проверен, использован в процессе производства лекарственного средства, включая контроль качества готового продукта, а также хранился и был отпущен в соответствии с законодательством Республики Узбекистан;

предоставление уполномоченным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

выполнение в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов всех требований законодательства Республики Узбекистан.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское, фармацевтическое или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

соответствующего профиля.

Указанные выше обязанности ответственного лица могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должна сразу уведомить уполномоченный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

Перенос генов: процесс переноса гена в клетки, включая систему экспрессии, содержащуюся в системе доставки, которая называется вектором. Вектор может быть, как вирусного, так и невирусного происхождения. После переноса генов генетически модифицированные клетки также могут называться "трансформированные клетки";

Питающие клетки: клетки, используемые в комбинированной культуре для поддержания плюрипотентности (способности дифференцироваться в множество специализированных типов клеток) стволовых клеток. Для культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток типичные питающие слои состоят из эмбриональных фибробластов мыши (ЭФМ) или эмбриональных фибробластов человека (ЭФЧ), в которых специальными методами предотвращено деление;

Плазмида: часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточных хромосом. Плазмида может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса и встраивания ее ДНК в геном другой клетки;

Поддерживающая система (scaffold): средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул;

Помещение для производства нескольких лекарственных препаратов: помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждой отдельной группы субстанций или лекарственных препаратов;

Преднамеренный выброс: преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

Производство по принципу кампаний: последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата в течение определенного периода времени, после

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
UYG‘UNLIK BAHOLASH
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

которого проводятся строгие контрольные мероприятия перед переключением на производство другого лекарственного препарата. Лекарственные препараты не производятся одновременно, но для их производства может быть использовано одно и то же оборудование;

Процедура ретроспективного анализа: документально оформленная процедура, обеспечивающая отслеживание биологических фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов несоответствующего качества вследствие использования забракованных животных или человеческих материалов из-за присутствия в этих материалах контаминирующего(щих) агента(ов) или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов;

Рабочий банк клеток: гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

Рабочий вирусный посевной материал: гомогенный пул вирусов, полученных из главного вирусного посевного материала и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий вирусный посевной материал хранится в условиях, обеспечивающи его стабильность и использование в производстве;

Рабочий трансгенный банк: гомогенный пул клеток трансгенных растений или животных, полученных из главного трансгенного банка и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий трансгенный банк хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

Свободные от специфических патогенов: животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), использующиеся для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стад или стай), свободных от определенных патогенов. Такие стада или стаи определяются как группы животных, которые живут в общей среде и имеют ухаживающий за ними персонал, который не пребывает в контакте с животными, несвободными от специфических патогенов;

Соматические клетки: все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животного) соматическими живыми клетками, манипуляции с которыми или изменение которых проводились в условиях вне живого организма с последующим введением в организм человека для достижения терапевтического, диагностического или профилактического действия;

Трансгенный: организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

Уровень биологической безопасности: условия изоляции, требующиеся для безопасной работы с микроорганизмами разных уровней патогенности, начиная от 4-й группы патогенности (наименьший риск, маловероятно приводящий к заболеванию человека) и до 1-й группы патогенности (наивысший риск, вызывающий тяжелые легко распространяемые заболевания);

Чистая культура (аксеничная культура): культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

ПРИЛОЖЕНИЕ 3
(обязательное)

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ)

1 Принцип

Производство радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в соответствии с настоящими Правилами. Данное Приложение устанавливает требования, специфические для производства радиофармацевтических препаратов.

Примечания:

1.1 Данное Приложение не распространятся на приготовление радиофармацевтических препаратов в специализированных аптеках (в лечебных учреждениях или действующих самостоятельно) с использованием радионуклидных генераторов и наборов реагентов в соответствии с лицензией (регистрационными документами).

1.2 В соответствии с требованиями радиационной безопасности ответственность за применение радиации в медицинских целях лежит на лечебных учреждениях (врачах). При применении радиофармацевтических препаратов в диагностических и терапевтических целях должна быть обеспечена возможность участия специалиста по медицинской физике и выполнены другие требования.

1.3 Данное Приложение распространяется также на радиофармацевтические препараты, использующиеся в клинических испытаниях.

1.4 Транспортирование радиофармацевтических препаратов выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного Агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями нормативных актов РУз.

1.5 Могут использоваться методы, отличающиеся от приведенных в данном Приложении, но позволяющие выполнить требования по обеспечению качества продукции. При применении этих методов следует показать, что они обеспечивают уровень качества, эквивалентный, по крайней мере, требованиям данного Приложения.

2 Введение

2.1 Производство радиофармацевтических препаратов и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень риска зависит от типа излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание следует уделить предотвращению перекрестного загрязнения, наличию остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

2.2 Из-за того, что радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать некоторые радиофармацевтические препараты до завершения контроля качества. В этом случае в специальной инструкции должен быть четко и подробно определен порядок выпуска препаратов, включая ответственность персонала и требования к непрерывной оценке эффективности системы обеспечения качества.

2.3 Областью применения данного Приложения является деятельность промышленных предприятий, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества:

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI

- радиофармацевтических препаратов;

- радиофармацевтических препаратов для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии);

- радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических препаратов;

- радионуклидных генераторов.

Таблица 1

Вид производства	Правила не распространяются <*>	Следует выполнять требования настоящих Правил . (по мере приближения стадии производства к готовому продукту и соответствующие приложения)			
Радиофармацевтические препараты Радиофармацевтические препараты для ПЭТ Радиоактивные предшественники	Продукция реакторов и циклотронов <1>	Химический синтез	Стадии очистки	Переработка, формирование, упаковывание (наполнение, фасование)	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов <2>	Технологический процесс			

Примечание:

<*> Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства активных фармацевтических субстанций.

<1> Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

<2> Продукция, полученная в результате радиохимического выделения материнского радионуклида из облученной радиоактивной мишени.

2.4 Производитель готового радиофармацевтического препарата должен иметь описание технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции, готового лекарственного средства.

2.5 Производство радиофармацевтических препаратов должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

2.6 Производство радиофармацевтических препаратов, предназначенных для парентерального введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких препаратов, с соблюдением, при необходимости, асептических условий производства в соответствии с Приложением 1 к настоящему стандарту.

2.7 Требования к радиофармацевтическим препаратам и методам их контроля установлены в фармакопейных статьях или других документах.

O‘ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH VA
DAVLAT NAZORATINI
MUVOFIQLASHTIRISH
BOSHQARMASI