

Приложение 15

Аттестация (испытания) процессов и оборудования

Основные принципы

В настоящем приложении приводятся основные принципы аттестации (испытаний) помещений, оборудования, вспомогательных систем и процессов производств лекарственных средств, которые могут использоваться в качестве дополнительных рекомендаций к активным субстанциям без дополнительных указаний в требованиях к их производству. Согласно требованиям настоящего стандарта производитель должен контролировать критические элементы производства путем проведения аттестации (испытаний) в течение жизненного цикла продукта и процесса. Следует документально оформлять любые запланированные изменения в помещениях оборудования, вспомогательных системах и процессах, которые могут влиять на качество продукции и оценивать их влияние на соответствие требованиям (подтвержденным при аттестации) и стратегию (порядок) контроля. Следует также проводить аттестацию компьютерных систем, используемых в производстве лекарственных средств согласно приложению к настоящему стандарту. Рекомендуется учитывать соответствующие положения руководств ICH Q8, Q9, Q10 и Q11.

Общие положения

В течение всего жизненного цикла лекарственного средства следует проводить анализ рисков. Объем работ по аттестации (испытаниям) следует определять исходя из оценки рисков для помещений, оборудования, вспомогательных систем и процессов. Ретроспективная аттестация более не рассматривается в качестве приемлемого метода. Могут использоваться данные, относящиеся к аттестации (испытаниям), полученные из внешних источников за рамками программ производителя, при условии их обоснованности и уверенности в том, обеспечен достаточный контроль при получении таких данных.

1 Организация и планирование работ по аттестации (испытаниям)

1.1 Следует предусматривать необходимые работы по аттестации (испытаниям) в течение жизненного цикла помещений, оборудования, вспомогательных систем, процессов и продукции.

1.2 Аттестация (испытания) должна проводиться только подготовленным персоналом, который работает по утвержденным методикам.

1.3 Персонал, который выполняет аттестацию (испытания) должен оформлять протоколы о ее проведении согласно фармацевтической системе качества. Этот персонал необязательно должен входить в подразделения по контролю или обеспечению качества.

1.4 Основные элементы аттестации (испытаний) должны быть четко определены программой аттестации (испытаний) или аналогичным документом.

1.5 Эта программа или эквивалентный ей документ должны определять систем у аттестации и включать в себя следующие элементы (или давать ссылки на них):

- (i) Цель проведения аттестации (политика аттестации);
- (ii) Организационную схему, включая функции и ответственность за проведении аттестации (испытаний);
- (iii) Перечень помещений, оборудования, вспомогательных систем и процессов, подлежащих аттестации;
- (iv) Порядок контроля изменений и отклонений при аттестации;
- (v) Руководство по разработке допустимых критериев;
- (vi) Ссылки на существующие документы;
- (vii) Порядок проведения аттестации (испытаний), включая повторную аттестацию, если требуется.

1.6 Для больших и сложных объектов планирование играет особую роль, и программа аттестации (испытаний) может быть разделена на несколько частей.

1.7 При проведении аттестации (испытаний) следует выполнять анализ рисков. Следует проверять оценку рисков при получении новых данных и более глубокого понимания предмета после изменений или из опыта коммерческого производства, если требуется. Следует документально оформлять, как использовался анализ рисков при проведении аттестации (испытания).

1.8 Для обеспечения полноты данных следует предусматривать необходимые проверки при проведении аттестации (испытаний).

2 Документация, включая программу аттестации (испытаний)

2.1 Правильное ведение документации играет важную роль для обеспечения информацией в

Правила GMP ЕС 2019

течение всего жизненного цикла продукции.

2.2 Все документы по аттестации (испытаниям) должны быть согласованы и утверждены уполномоченным на то персоналом в соответствии с системой качества.

2.3 Следует четко определить взаимосвязь между документами в проведении аттестации (испытаний) сложных объектов.

2.4 В протоколах о проведении аттестации (испытаний) следует четко обозначать критические системы, свойства и параметры с указанием допустимых пределов.

2.5 Допускается объединять документы по аттестации, если это оправдано, например, протоколы аттестации в построенном и оснащем состоянии.

2.6 Если протоколы об аттестации и другая документация представлены третьей стороной, предоставляющей услуги по аттестации, то персонал производителя должен проверить эту документацию на соответствие внутреннему порядку производителя до ее приемки. Протоколы поставщиков могут быть дополнены документацией об испытаниях до начала эксплуатации.

2.7 Любые существенные изменения к утвержденным протоколам в процессе эксплуатации (например, допустимых критериев, рабочих параметров и т. д.) следует оформлять документально и обосновывать.

2.8 Результаты, не удостоверяющие установленным критериям, следует оформлять как отклонения и полностью расследовать в соответствии с установленным порядком. В протоколе аттестации следует рассмотреть любые относящиеся к ней факторы.

2.9 Следует рассмотреть результаты аттестации и дать заключение об их соответствии заданным требованиям. Следует обосновать любые изменения и дать соответствующие рекомендации.

2.10 Следует получить согласование ответственного лица на переход к следующему этапу аттестации (испытаний) либо в форме утверждения протокола аттестации, либо в форме отдельного итогового документа. При переходе к следующему этапу аттестации может быть дано условное согласование, если некоторые критерии не были полностью рассмотрены и если есть документальная оценка того, что отсутствует существенное влияние на следующий этап.

3 Этапы аттестации оборудования, помещений, вспомогательных систем и процессов

3.1 При аттестации следует учесть все стадии от разработки задания на проектирование (технического задания) до завершения эксплуатации помещений, оборудования, вспомогательных систем и процессов. Ниже приведены основные стадии с перечислением входящих в них элементов, которые могут изменяться для конкретного объекта.

Задание на проектирование (техническое задание)

3.2 В задании на проектирование (техническом задании) должны быть приведены требования к помещениям, оборудованию, вспомогательным системам и процессам. Следует предусмотреть выполнение существенных требований к качеству с учетом анализа рисков. Это документ должен служить критерием при аттестации на протяжении всего жизненного цикла.

Аттестация проекта (DQ)

3.3 На этой стадии следует проверить соответствие проекта (конструкторской документации) помещений, оборудования, вспомогательных систем, процессов на соответствие требованиям GMP с документальным оформлением. Следует проверить соответствие заданию на проектирование (техническому заданию).

Приемосдаточные испытания на заводе-изготовителе (Factory Acceptance Testing – FAT)/ пусконаладочные испытания на месте эксплуатации (Site Acceptance Testing – SAT)

3.4 Продавец может провести испытания оборудования, особенно нового и сложного до отгрузки.

3.5 До начала монтажа следует проверить соответствие оборудования техническому заданию у поставщика, если требуется.

3.6 В обоснованных случаях некоторые испытания могут быть проведены на заводе-изготовителе (FAT) или в другом месте без проведения их на месте эксплуатации (SAT, стадии IQ/OQ), если может быть показано, что при транспортировании и монтаж не влияют на работоспособность оборудования.

3.7 Приемосдаточные испытания (FAT) могут быть дополнены пуско-наладочными испытаниями (SAT) после приемки на месте эксплуатации.

Аттестация установленного оборудования, аттестация в построенном состоянии (IQ)

3.8 Следует проводить аттестацию построенных (установленных) помещений, оборудования, вспомогательных и других систем.

3.9 При аттестации установленного оборудования проверяются, как минимум:

- (i) монтаж оборудования, трубопроводов, систем обслуживания и инструментов на соответствие чертежам и спецификации;
- (ii) проверка монтажа на соответствие документации;
- (iii) полнота и соответствие предоставляемой поставщиком документации по эксплуатации и техническому обслуживанию;
- (iv) наличие документации по калибровке (поверке);
- (v) соответствие материалов установленным требованиям (проекту).

Аттестация в оснащем состоянии (OQ)

3.10 Аттестация в оснащем состоянии (аттестация функционирующего оборудования) выполняется после успешного завершения аттестации установленного оборудования.

3.11 При аттестации в оснащем состоянии выполняются, как минимум:

- (i) испытания и проверки, исходя из специфических особенностей процессов, систем и оборудования, на соответствие их заданным требованиям;
- (ii) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, т.е. в условиях «наихудшего случая».

3.12 После завершения аттестации оборудования в оснащем состоянии должны быть разработаны инструкции по эксплуатации и очистке, проведено обучение персонала и налажена система технического обслуживания.

Аттестация в эксплуатации (PQ)

3.13 Аттестация в эксплуатации выполняется, как правило, после успешного завершения аттестации в построенном и оснащем состояниях.

3.14 При аттестации в эксплуатации выполняются, как минимум:

- (i) испытания и проверки с использованием реальных материалов, аттестованных заменителей или имитаторов продукта при нормальных условиях эксплуатации для размеров серий, соответствующих наихудшему случаю. Следует обосновать периодичность отбора проб для подтверждения соответствия процесса заданным требованиям;
- (ii) испытания должны охватывать весь рабочий диапазон параметров процесса, если отсутствует документальное подтверждение этому диапазону на стадии разработки.

4 Повторная аттестация

4.1 Следует проверять помещения, оборудование, вспомогательные и другие системы для подтверждения их соответствия заданным требованиям.

4.2 При необходимости проведения повторной аттестации через определенные интервалы времени следует обосновать ее периодичность и задать критерии оценки. Следует также оценить возможность незначительных изменений с течением времени.

5 Аттестация (испытания) процесса

Общие положения

5.1 Изложенные в настоящем разделе требования относятся к производству всех фармацевтических дозированных форм. Они включают первоначальную аттестацию новых процессов, последующую аттестацию модифицированных процессов, перенос процессов на площадке и текущий контроль процесса. Настоящее приложение исходит из того, что при разработке процесса заложена его устойчивость и это является основой успешной аттестации.

5.2 Раздел 5 данного приложения следует использовать совместно с руководством Европейского агентства по лекарственным средствам (Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions – EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012, 12 November 2012).

5.2.1 Назначением этого руководства является подготовка данных для представления в надзорные органы. В то же время требования GMP к аттестации процессов распространяются на все этапы жизненного цикла процесса.

5.2.2 Этот подход применяется для установления связи продукции с разработкой процесса. Он обеспечивает проведение аттестации коммерческого процесса и поддержание процесса в соответствии с заданными требованиями в текущем производстве.

5.3 Разработка процесса производства может проводиться на основе традиционного подхода или подхода с постоянными проверками. Но независимо от подхода следует показать устойчивость процесса и его способность обеспечивать качество продукции до ее выпуска в реализацию. При использовании традиционного подхода следует выполнять его перспективную аттестацию по соответствующей программе везде, где это возможно, до выдачи разрешения на выпуск продукции. Ретро-спективная аттестация не является приемлемым подходом.

5.4 При аттестации процесса производства новой продукции следует проверить процесс для всех значений эффективности продукции, предназначенной к выпуску и всех производственных площадок. Допускается применение метода исключений для новой продукции при наличии обоснования и хорошего знания стадии разработки процесса в сочетании с последующим контролем.

5.5 В случае переноса процесса с одной площадки на другую или в пределах одной площадки число серий продукции для аттестации может быть снижено и использованием метода исключений. При этом нужно располагать знаниями о продукции, включая результаты прежней аттестации. При различных значениях эффективности, размерах серии и размерах упаковок (типах первичных упаковок) может применяться метод исключения (при наличии обоснования).

5.6 При переносе существующей продукции на другую площадку следует обеспечить соответствие технологического процесса и его контроля регистрационному досье и относящимся к нему стандартам для данной продукции.

5.7 При аттестации процесса следует установить, показатели качества и параметры процесса, имеющие важное значение для поддержания статуса «Аттестовано» и требуемого качества продукции, постоянно соответствуют заданным требованиям в ходе процесса. В документации следует четко указать, на основании чего параметры процесса или показатели качества отнесены к «критическим» или «некритическим», учитывая результаты анализа рисков.

5.8 Как правило, размер серии при аттестации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции. Для других размеров серии следует дать обоснование согласно другим разделам настоящего стандарта.

5.9 Следует провести аттестацию (испытания) оборудования, помещений, вспомогательных и других систем, участвующих в аттестации процесса. Методы испытаний следует аттестовать*.

5.10 Для всей продукции основой для аттестации, независимо от используемого подхода, должна быть информация о процессе, содержащаяся в документах о ее разработке или в других источниках, если не указано иное.

5.11 В производстве серий при аттестации процесса может участвовать персонал, занятый в его разработке, переносе на другую площадку или в выпуске продукции. К производству серий допускается только персонал, прошедший подготовку по правилам GMP, по утвержденной документации. Предполагается, что в производстве серий продукции при аттестации, занят тот же персонал, что и в серийном производстве, что дает более полное понимание.

5.12 Следует провести аттестацию (аудит) поставщиков критических исходных и упаковочных материалов до производства серий при аттестации процесса. В противном случае следует провести анализ рисков с документальным оформлением.

5.13 Особое значение имеет знание процесса для обоснования параметров разработки процесса (если это применяется) и для разработки математических моделей (если они используются) для подтверждения порядка (стратегии) контроля.

5.14 Если осуществляется выпуск в реализацию серий, произведенных при аттестации процесса, то это должно быть определено заранее. Условия производства таких серий должны полностью соответствовать требованиям GMP, включая критерии приемлемости при аттестации, контрольные параметры при постоянной проверке процесса (если предусмотрено) и соответствовать регистрационному досье и протоколу клинических исследований.

5.15 Порядок аттестации процесса производства лекарственных средств для исследований приведен в приложении 15 к настоящему стандарту.

Текущая аттестация

5.16 В исключительных случаях, когда есть острая потребность для пациента исходя из соотношения эффект/риск, допускается не завершать программу аттестации до начала серийного производства, прибегая к текущей аттестации. Решение о проведении текущей аттестации должно быть обосновано, включено в программу аттестации и утверждено лицами, имеющими на это право.

5.17 В случае применения текущей аттестации следует получить достаточные данные для заключения об однородности серии продукции и ее соответствии заданным требованиям. Результат и заключение должны быть оформлены документально и быть доступными уполномоченному лицу при выдаче разрешения на реализацию серии.

* Не требуется аттестация методов испытаний, установленных стандартами и другими нормативными документами (прим. разработчика стандарта).

Традиционный процесс аттестации

5.18 Размер серии при аттестации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции для подтверждения воспроизводимости.

5.19 Число серий и число проб при аттестации процесса следует определять исходя из анализа рисков, чтобы учесть изменения параметров в пределах допустимых значений, выявить тенденции и получить достаточные данные для оценки. Каждый производитель должен определить и обосновать число серий, чтобы показать высокий уровень уверенности в том, что процесс способен постоянно производить продукцию высокого качества.

5.20 Для аттестации процесса считается достаточным выпустить три последовательных серии при обычных условиях (это не ставит под сомнение п. 5.19). Может быть обосновано другое число серий с учетом того, что используется стандартный метод производства и аналогичные продукты или процессы уже используются на площадке. Может потребоваться дополнение первоначальной аттестации на трех сериях другими данными, полученными при производстве последующих серий.

5.21 Следует подготовить протокол аттестации процесса, в котором указываются критические параметры процесса, критические свойства для качества и допустимые критерии, которые должны быть основаны на данных о разработке процесса или документации о процессе.

5.22 Протоколы аттестации процесса должны включать, как минимум, следующее:

- (i) краткое описание процесса со ссылками на протоколы серий;
- (ii) обязанности и ответственность;
- (iii) перечень критических стадий процесса, которые подлежат исследованию;
- (iv) перечень критических параметров процесса с указанием допустимых пределов;
- (v) перечень других (некритических) свойств и параметров, которые будут рассмотрены или будут результаты их контроля при аттестации с указанием причин, по которым они включены в перечень;
- (vi) перечень используемого при аттестации оборудования (в т. ч. контрольно-измерительные приборы и регистрирующее оборудование) с указанием наличия калибровки (поверки);
- (vii) перечень используемых аналитических методов (если требуется);
- (viii) предлагаемые виды внутривыпускного контроля и критерии приемлемости с указанием причин, почему они включены в состав этих работ;
- (ix) дополнительные испытания и критерии приемлемости;
- (x) план отбора проб с обоснованием его;
- (xi) порядок оформления и оценки результатов;
- (xii) порядок выпуска серий и получения разрешения на их выпуск (если требуется).

Постоянный контроль процесса

5.23 Для продукции, разработанной по принципу «качество за счет проектирования и разработки», когда в ходе разработки научно установлены стратегия контроля, которая обеспечивает высокую степень обеспечения качества, то может использоваться постоянный контроль процесса в качестве альтернативного подхода к традиционной аттестации процесса*.

5.24 Следует определить метод контроля процесса. Следует разработать стратегию контроля на основе научного подхода для требуемых свойств исходных материалов, критических свойств для качества и критических параметров процесса для подтверждения выпуска продукции. Это должно также включать регулярную оценку стратегии контроля. В качестве методов может использоваться технология анализа процесса (Process Analytical Technology – PAT) и многовариантный статистический процесс контроля. Каждый производитель должен определить и обосновать число серий для демонстрации высокого уровня подтверждения того, что процесс постоянно производит продукцию заданного качества.

5.25 Основные принципы п. п. 5.1 – 5.14 остаются в силе.

Гибридный подход

5.26 Гибридный подход, т. е. сочетание традиционного подхода и постоянного контроля процесса может использоваться при наличии подробной информации о продукте и процессе и понимания, полученного из опыта производства и истории производства серий.

* Этот термин является надуманным, а сам подход неверным в принципе. Никакой разработки без уяснения задачи и понимания продукта (процесс) быть не может. Без пусконаладочных испытаний (аттестации процесса) будет выпускаться продукция неизвестного качества, что будет установлено, возможно, только при серийном производстве (возможно, потому что объем и глубина текущего контроля всегда меньше, чем при аттестации). Подход по п. 5.23 не рекомендуется для применения в Российской Федерации. «Термин» приведен для сохранения целостности переводимого текста. См. также примечание АСИНКОМ к определению этого термина в разделе «Термины и определения» настоящего приложения.

Постоянный контроль процесса нужен в обоснованных случаях, но не вместо первоначальной аттестации процесса, а наряду с ней (прим. разработчика стандарта).

5.27 Этот подход может также использоваться при любых действиях по аттестации после изменений или по данным контроля выполняемого процесса, даже если проведена первоначальная аттестация согласно традиционному подходу*.

Контроль текущего процесса**

5.28 П. п. 5.28-5.32 применимы ко всем трем подходам к аттестации процесса: традиционному, постоянному и гибриднему.

5.29 Производители должны контролировать качество продукции для подтверждения того, что процесс находится под контролем в течение всего жизненного цикла продукции. Требования могут быть модифицированы с учетом имеющегося понимания процесса и его выполнения.

5.30 Следует регулярно рассматривать периодичность и объем текущего контроля процесса. В любой точке жизненного цикла продукции может потребоваться изменение требований с учетом имеющегося понимания процесса и его выполнения.

5.31 Постоянный контроль процесса следует проводить в соответствии с утвержденной инструкцией или эквивалентным документом и оформлять отчет о его результатах. Следует использовать статистические методы, где требуется, для подтверждения выводов с учетом изменчивости процесса и его способности соответствовать заданным требованиям.

5.32 Следует применять постоянный контроль процесса в течение всего жизненного цикла продукции для подтверждения статуса «аттестовано» согласно Обзору качества продукции. Следует учитывать происходящие с течением времени изменения оценивать необходимость дополнительных мер, например, более частого отбора проб.

6 Контроль транспортирования

6.1 Готовую лекарственные средства, лекарственные средства для исследований, нерасфасованную готовую продукцию (балк-продукт) и образцы следует транспортировать от производителя в условиях, установленных в регистрационном досье, с утвержденной этикеткой, спецификацией или в соответствии с документацией производителя.

6.2 Транспортирование может представить опасность для качества из-за влияния изменяющихся факторов. Маршруты транспортирования должны быть четко определены. При контроле транспортирования следует учитывать сезонные и другие факторы.

6.3 Для учета влияния изменяющихся факторов на процесс транспортирования следует проводить анализа рисков. Эти факторы отличаются от постоянно контролируемых параметров. К ним относятся, например, задержки при перевозке, отказ средств контроля, отбензинивание жидкого азота, чувствительности продукции другие факторы.

6.4 Ввиду возможного влияния различных переменных факторов на процесс транспортирования следует организовать постоянных контроль и регистрацию любых критических условий окружающей среды, которые могут воздействовать на продукт, если не обосновано иное.

7 Аттестация процесса упаковки

7.1 Изменения параметров упаковочного оборудования может, особенно при первичной упаковке, могут оказать существенной влияние на целостность упаковки и выполнение ею своих функций, например, блистерной ленты, саше и стерильных компонентов. Поэтому следует проводить аттестацию оборудования для первичной и вторичной упаковки готовой и нерасфасованной продукции.

7.2 Аттестацию оборудования для первичной упаковки следует проводить для максимальных и минимальных значений критических эксплуатационных параметров, например, температуры, скорости работы оборудования, давления сжатия и других факторов.

8 Аттестация вспомогательных систем

8.1 Следует подтвердить качество пара, воды, воздуха, других газов и т. д. после завершения монтажа в соответствии с п. 3 данного приложения.

8.2 Продолжительность и объем работ по аттестации должны учитывать сезонные колебания, если требуется, и назначение системы.

8.3 Следует выполнить анализ рисков для случаев, когда возможен прямой контакт с продуктом, например, системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха или непрямо́й контакт (теплообменники др.) с целью снижения риска неисправности

* См. примечание к п. 5.23 (прим. разработчика стандарта).

** Согласно разделу «Термины и определения» приложения 15 оригинала правил GMP EC термин «Ongoing Process Verification» (контроль текущего процесса) является синонимом термина «continuous process verification» (постоянный контроль процесса). Разделение этих двух терминов-синонимов по пунктам 5.27; 5.24 и 5.26-5.32 является искусственным и не несет смысловой нагрузки (прим. разработчика стандарта).

9 Аттестация методов контроля

9.1 Все аналитические методы контроля, используемые при аттестации (в том числе процессов очистки), сами должны быть аттестованы с установлением пределов обнаружения и количественной оценки, при необходимости, в соответствии с главой 6 части I настоящего стандарта.

9.2 При аттестации метода контроля микробиологической чистоты следует подтвердить отсутствие влияния продукта на результаты контроля (рост микроорганизмов).

9.3 В случаях, когда требуется проводить контроль микробиологической чистоты поверхностей чистых помещений, следует выполнять аттестацию метода контроля для подтверждения того, что дезинфицирующие средства не влияют на результаты контроля (рост микроорганизмов).

10 Аттестация методов очистки

10.1 Для подтверждения эффективности процесса очистки следует выполнять аттестацию методов очистки для всех поверхностей оборудования, вступающих в контакт с продуктом. Могут использоваться имитирующие средства для большей научной обоснованности аттестации. Если используется несколько видов однотипного оборудования, то следует обосновать выбор единицы оборудования, которая выбрана для аттестации.

10.2 Важным критерием оценки эффективности процесса очистки является визуальный осмотр. Как правило, не допускается использование визуального осмотра в качестве единственного критерия для аттестации. Метод «проверять, пока не будет чисто» не заменяет аттестацию процесса очистки.

10.3 Процесс аттестации очистки требует определенного времени и для некоторых видов продукции могут потребоваться аттестация и контроль после каждой серии, например, в случае лекарственных средств для исследований. Требуется получить достаточный объем данных для подтверждения того, что оборудование является чистым и пригодным к использованию.

10.4 При проведении аттестации следует учесть степень автоматизации процесса очистки. При применении автоматических средств очистки следует аттестовать процесс при заданных (нормальных) значениях параметров вспомогательных систем и оборудования.

10.5 Для всех процессов очистки следует определить переменные величины, которые влияют на эффективность очистки и эксплуатацию, например, влияние операторов, степень подробности инструкций, например длительность ополаскивания и т. д. Если это переменные не определены, то следует применить метод наихудшего случая в качестве основы для анализа процесса очистки.

10.6 Пределы переноса остатков продукта на другой продукт следует определять на основе токсикологической оценки (см. Раздел 6 Части III настоящего стандарта). Обоснование этих пределов следует оформлять документально с учетом анализа рисков, который включает в себя все вспомогательные факторы. Следует установить пределы для удаления всех используемых моющих (дезинфицирующих) средств. Допустимые пределы должны учитывать возможный кумулятивный (суммарный) эффект нескольких видов оборудования в технологической линии.

10.6.1 Терапевтические макромолекулы и пептиды изменяют свои свойства и деградируют под воздействием экстремальных значений pH и/или тепла и могут потерять фармакологическую активность. В этих случаях токсикологическая оценка не применяется.

10.6.2 Если не удастся контролировать специфические остатки продукции, то могут быть выбраны другие параметры, например, общий органический углерод и проводимость.

10.7 При проведении аттестации процесса очистки следует учитывать риск загрязнения микроорганизмами и эндотоксинами.

10.8 Следует учитывать влияние длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также очисткой и началом следующего процесса.

10.9 При производстве циклами следует учитывать удобство поведения очистки после завершения цикла и определить максимально допустимую величину цикла (продолжительность и/или число серий в цикле).

10.10 Если при аттестации процесса очистки используется метод наихудшего случая, то следует дать научное обоснование выбору наихудшего продукта и оценить влияние новых продуктов на производство. Критерии для выбора наихудшего случая могут включать в себя растворимость, пригодность к очистке, токсичность и активность.

10.11 В методике аттестации процесса очистки должны быть указаны точки отбора проб, обоснование для выбора точек и допустимые пределы и даны ссылки на них.

10.12 Отбор проб следует выполнять методами мазков и/или смывов или другим способом в зависимости от технологического оборудования. Метод и материалы для отбора проб не должны влиять на результат. Для всех материалов, вступающих в контакт с продуктом, должна быть показана эффективность всех используемых методов отбора проб.

10.13 Число раз (повторений) процесса очистки при проведении аттестации следует определять на основе анализа рисков, при этом каждый раз должно выполняться соответствие принятым критериям.

10.14 Если процесс очистки неэффективен или не применим для некоторых видов оборудования, то следует предусматривать специализированное оборудование или принять другие меры для каждого продукта согласно главам 3 и 5 Части I настоящего стандарта.

10.15 При выполнении очистки ручным методом подтверждение эффективности очистки становится особенно важным, при этом следует установить эффективность очистки.

11 Контроль изменений

11.1 Контроль изменений является важной частью обеспечения информацией и должен выполняться в рамках фармацевтической системы качества.

11.2 Внесение изменений в исходные материалы, компоненты продукции, процессы, оборудование, помещения номенклатуру продукции, методы производства и контроля, размеры серий, параметры для разработки или другие изменения в течение жизненного цикла, которые могут повлиять на качество продукта или воспроизводимость процесса, должно выполняться по специально разработанным инструкциям.

11.3 Следует учесть влияние изменений на параметры для разработки (где они присутствуют) относительно заданных параметров в регистрационном досье и оценить необходимость в извещении надзорных органов.

11.4 Для оценки намечаемых изменений следует проводить анализ рисков в плане возможного влияния изменений на качество продукции, фармацевтическую систему качества, документацию, аттестацию, официальный статус (регистрацию и др.), калибровку, техническое обслуживание и другие системы во избежание непредусмотренных последствий и с целью планирования аттестации процесса, проверок и повторной аттестации.

11.5 Изменения следует согласовать и утвердить ответственными лицами или уполномоченным на то персоналом в соответствии с фармацевтической системой качества.

11.6 Следует рассматривать вспомогательные материалы (копии документов и др.) и устанавливать их влияние до утверждения.

11.7 Следует оценивать эффективность внесения изменений для оценки их полезности, где требуется.

Термины и определения

Приведенные термины, относящиеся к аттестации и испытаниям, не включены в раздел «Термины и определения» настоящего стандарта, но используются в данном приложении.

Метод исключения (bracketing approach): метод аттестации, основанный на научном подходе и анализе рисков, согласно которому при аттестации проверяются только серии с экстремальными (наихудшими) параметрами, например, эффективность, размер серии и/или размер упаковки. Предполагается, что аттестация для экстремальных значений параметров действительна и для промежуточных значений. В случае необходимости аттестовать процесс для различных значений эффективности допускается применять метод исключения, если эффективности одинаковы или сильно зависят от состава, например, для таблеток с различным весом после прессования при одном базовом процессе гранулирования или разных капсул, наполнение которых осуществлено при разных весах из одного базового состава в капсулы различных размеров.

Аттестация процесса очистки (cleaning validation): Документальное подтверждение того, что утвержденный метод очистки неизменно удаляет остатки предыдущего продукта или моющих средств с оборудования, так, что они находятся ниже предельно допустимых значений переноса на другой продукт.

Проверка эффективности очистки (cleaning verification): Проверка путем проведения химического анализа, что после каждого производства каждой серии (цикла производства) остатки предыдущего продукта или моющих средств на оборудования находятся ниже предельно допустимых значений переноса на другой продукт.

Анализ рисков (quality risk management): системный процесс оценки, контроля и рассмотрения рисков для качества на протяжении жизненного цикла.

Оценка риска (Risk assessment): Систематизированный процесс сбора информации для принятия решения в ходе анализа риска. Он включает в себя установление опасностей, анализ и оценку рисков, связанных этими опасностями. – это из ICH Q9

Аттестация в эксплуатации (performance qualification; PQ): Документальное подтверждение того, что системы и оборудование работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с промышленным регламентом, технологическими инструкциями и спецификацией на продукт.

Аттестация проекта (design qualification; DQ): Документальное подтверждение того, что проект производства (в т. ч. помещения, системы и оборудование) соответствуют своему назначению*.

* То есть, выполнен в соответствии с заданием на проектирование, настоящим стандартом и другими

Постоянный контроль процесса (continuous process verification): метод, который в отличие от аттестации процесса, предусматривает непрерывный контроль и оценку функционирующего процесса*.

Стратегия контроля, порядок контроля (Control Strategy): Плановый комплекс мер по контролю, построенный исходя из понимания продукта и процесса в текущее время, обеспечивающий выполнение требований к процессу и качеству продукции. Эти меры могут включать контроль параметров и свойств, относящихся к субстанциям лекарственных средств, материалов и компонентов лекарственных средств, условий работы помещений и оборудования, внутрипроизводственный контроль, спецификации на готовую продукцию и связанные с ними методы и периодичность контроля (ICH Q10).

Критический параметр процесса (critical process parameter – CPP): Параметр процесса, изменения которого влияют на критические свойства для качества и который, в связи с этим, подлежит контролю или регулированию обеспечения выпуска продукции заданного качества (ICH Q8)/

Критическое свойство для качества (quality attribute – CQA): Физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или параметр, которые должны поддерживаться в заданных пределах, диапазоне или распределении для обеспечения выпуска продукции заданного качества (ICH Q8).

Параметры для разработки (Design Space): Многомерная комбинация и взаимодействие переменных (например, свойств материалов) и параметров процесса, которые обеспечивают выполнение требований к качеству (ICH Q8).

Обеспечение информацией (Knowledge Management): Систематический подход к получению, анализу, хранению и распространению информации о продукции, технологических процессах и компонентах (ICH Q10).

Жизненный цикл (cycle): Все этапы жизни продукции, оборудования или производств от начала разработки и использования до прекращения выпуска.

Аттестация процесса (process validation): Документальное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, протекает эффективно и с воспроизводимыми параметрами, производя лекарственное средство, удовлетворяющее всем заданным требованиям к продукции и ее качеству.

Аттестация установленного оборудования, аттестация в построенном состоянии (installation qualification; IQ): Документальное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или измененных) выполнен в соответствии с проектом и другой технической документацией.

Аттестация в оснащем состоянии (operational qualification; OQ): Документальное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или измененные) функционирует в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех режимах работы.

Получение продукта (Product Realisation): Получение продукта с показателями качества, соответствующими нуждам пациентов, профессионалов здравоохранения и надзорных органов (включая соответствие лицензии) и внутренним требованиям заказчиков (ICH Q10).

Качество за счет проектирования или разработки (quality by design): систематический подход, который начинается с уяснения задачи с акцентом на понимание продукта и процесса и управления процессом на основе научного подхода и анализа рисков**.

Имитирующий материал (simulated agent): Материал, который по своим физическим и, по возможности, химическим характеристикам (например, вязкости, размерам частиц, pH и пр.) близок продукту, к которому относится аттестация.

Контроль изменений (change control): Документально оформленный порядок, согласно которому представители различных специальностей рассматривают предложенные или существующие изменения, которые могут повлиять на статус «Аттестовано» для помещений, оборудования или процессов и определяют необходимость действий, которые должны обеспечить и документально оформить поддержание системы в статусе «Аттестовано».

Наихудший случай (worst case): Условия или комплекс условий, относящихся к верхним и нижним предельным значениям параметров производственного процесса и связанных с ними факторов, определенных документацией, которые могут привести к самой высокой вероятности появления брака в процессе или продукте по сравнению с идеальными условиями. Такие условия не всегда обязательно приводят к браку в процессе или продукте.

Перспективная аттестация (prospective validation): Аттестация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации.

нормативными документами (прим. разработчика стандарта).

* Оригинал правил GMP ЕС содержит также термин «Ongoing Process Verification», определяемый как «документальное подтверждение соответствия коммерческого процесса заданным требованиям» и трактуемый как синоним термина «continuous process verification» (прим. разработчика стандарта).

** Этот термин является надуманным. Никакой разработки без уяснения задачи и понимания продукта (процесса) быть не может, в рамках нормальной логики, которая была всегда. «Термин» приведен в данном тексте для сохранения целостности переводимого текста (прим. разработчика стандарта).

Правила GMP EC 2019

Состояние контроля (state of control): Условие, при котором комплекс мер по контролю непрерывно подтверждает соответствие процесса и качества продукции заданным значениям.

Традиционный подход (traditional approach): подход к разработке продукции, при котором заданы требования и условия эксплуатации для обеспечения воспроизводимости.

Задание на проектирование, техническое задание на разработку (User Requirements Specification – URS): Комплекс необходимых и достаточных требований пользователя, собственника или разработчика для разработки проекта (конструкторской документации исходя из назначения объекта или оборудования*.

* в Российской Федерации термин «задание на проектирование» относится к строительству, а термин «техническое задание» – разработке оборудования (конструкторской документации) (прим. разработчика стандарта).